



Deutsches Herzzentrum München des Freistaates Bayern

Klinik an der Technischen Universität München

Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen

Direktor: Prof. Dr. Heribert Schunkert

Abteilung für Elektrophysiologie

Der Effekt von Multipole Pacing (MPP) auf die linksventrikuläre Dyssynchronie bei Patienten mit kardialer Resynchronisationstherapie (CRT) - ein Ansatz mit Echtzeit dreidimensionaler-Echokardiographie

Lorraine Wesemann

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines **Doktors der Medizin** genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Jürgen Schlegel

Prüfende/-r der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Christof Kolb

2. apl. Prof. Dr. Petra Barthel

Die Dissertation wurde am 09.09.2020 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 16.03.2021 angenommen.

Für Mama, Papa & meine Geschwister Florian, Fynn, Vivienne & Matthias.

Inhalt

1. EINLEITUNG	4
1.1 HERZINSUFFIZIENZ	5
1.1.1 Definition	5
1.1.2 Einteilung nach Pathophysiologie und zugrundeliegender Ätiologie	5
1.1.3 Symptomatik	7
1.1.4 Diagnostik	8
1.1.5 Therapie	9
1.2 KARDIALE RESYNCHRONISATIONSTHERAPIE	14
1.2.1 Aufbau und Funktion	14
1.2.2 Effekt	14
1.2.3 Response auf CRT	15
1.2.4 Individuelle Optimierung	16
1.2.5 Multisite Pacing	17
1.2.6 Multipole Pacing	18
1.3 LINKSVENTRIKULÄRE SYNCHRONIE	21
1.4 PROBLEMSTELLUNG	23
2. MATERIAL UND METHODEN	24
2.1 PROTOKOLL	24
2.1.1 Patientenkollektiv	24
2.1.2 Studiendesign	24
2.1.3 Studienendpunkte	25
2.2 MATERIAL	25
2.2.1 CRT-D und linksventrikuläre Sonde	25
2.3 METHODIK	27
2.3.1 Implantation	27
2.3.2 Programmierung	27
2.3.3 Echtzeit dreidimensionale-Echokardiographie	29
2.3.4 Auswertung	29
2.4 STATISTISCHE ANALYSE	30
3. ERGEBNISSE	32
3.1 PATIENTENCHARAKTERISTIKA	32
3.2 ANALYSE DER ECHTZEIT DREIDIMENSIONALEN-ECHOKARDIOGRAPHIE	34
3.2.1 Systolischer Dyssynchronie Index	34
3.2.2 Linksventrikuläre Ejektionsfraktion	37
3.3 SEKUNDÄRANALYSE	39
3.4 REPRODUZIERBARKEIT	41

4.	DISKUSSION	45
4.1	PATIENTENKOLLEKTIV	45
4.2	QUADRIPOLE LINKSVENTRIKULÄRE SONDE	46
4.3	ECHTZEIT DREIDIMENSIONALE-ECHOKARDIOGRAPHIE UND OFFLINE-ANALYSE	49
4.4	MULTIPOLE PACING EFFEKT	50
4.5	REPRODUZIERBARKEIT	53
4.6	SUBGRUPPENANALYSE UND EINFLUSSFAKTOREN AUF DAS ANSPRECHEN AUF CRT	54
4.7	MPP PROGRAMMIERUNG UND WEITERE OPTIMIERUNG	57
4.8	LIMITATIONEN	58
4.9	AUSBLICK	58
5.	ZUSAMMENFASSUNG	59
6.	ANHANG	60
6.1	LITERATURVERZEICHNIS	60
6.2	TABELLENVERZEICHNIS	70
6.3	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	70
7.	PUBLIKATION	73
8.	DANKSAGUNG	74

Abkürzungsverzeichnis

AAI	atriale Stimulation
ACE	Angiotensin-konvertierendes-Enzym
ARNI	Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor
AV-Delay	Atrioventrikuläre Verzögerung
BiV	Konventionelle biventrikuläre Stimulation (=bipolar)
BMI	Body-Mass-Index
BNP	B-Typ natriuretisches Peptid
CRT	Kardiale Resynchronisationstherapie
dP/dtmax	Maximale Druckerhöhungsgeschwindigkeit
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
HF-mrEF	Herzinsuffizienz mit leicht reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion
HF-PEF	Herzinsuffizienz mit normaler linksventrikulärer Ejektionsfraktion
HF-REF	Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion
ICD	Implantierbarer Kardioverter Defibrillator
CRT	Kardialer Resynchronisationstherapie
CRT-D	Kardialer Resynchronisationstherapie mit Defibrillator
ICMP	Ischämische Kardiomyopathie
LV	Linksventrikulär
LVEDV	Linksventrikuläres Enddiastolisches Volumen
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVESV	Linksventrikuläres Endsystolisches Volumen
MPP	Multipole Pacing
MRT	Magnet Resonanz Tomographie
MSP	Multisite Pacing
NPs	Natriuretisches Peptid
NT-proBNP	B-Typ-natriuretischen Peptide
NYHA	New York Heart Association
PET-CT	Positronen-Emissions-Tomographie mit Computertomographie
PTCA	Perkutane transluminale Koronarangioplastie
SDI	Systolischer Dyssynchronie Index
SPECT	Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (Single Photon Emission Computed Tomography)
VO ₂ Max	Maximaler Sauerstoffverbrauch
VV Intervall	Interventrikuläres Intervall
2D-Echo	Zweidimensionale (transthorakale)-Echokardiographie
3D-Echo	Echtzeit dreidimensionale-Echokardiographie

1. Einleitung

Im Jahr 1882 stimulierte der deutsche Internist Ziemssen zum ersten Mal am geöffneten Thorax einer Patientin das menschliche Herz. Es dauerte bis 1958 bis das erste kardiale Device in Form eines Herzschrittmachers implantiert wurde. (Werner, 2005, p. 79)

Die medizinische Forschung im Bereich der kardialen Device-Therapie entwickelte sich stetig weiter bis 1993 das erste Dreikammersystem genutzt werden konnte. Hierbei liegen Sonden sowohl im rechten Vorhof und rechten Ventrikel als auch im Bereich des linken Ventrikels. Zunächst gibt die Vorhofsonde einen elektrischen Impuls ab und kurz darauf stimulieren die beiden Ventrikelsonden gleichzeitig das Myokard. So kann gezielt eine Kontraktion hervorgerufen werden. (Bakker et al., 2000) Diese biventrikuläre Stimulationsart kann einen physiologischen Erregungsablauf des Herzens herstellen und ist zur Therapie der Herzinsuffizienz geeignet (Werner, 2005, p. 92). Heute wird diese biventrikuläre Stimulationsart Kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) genannt und kann bei Bedarf mit einem Herzschrittmacher oder einem implantierbaren Kardioverter-Defibrillator (ICD) kombiniert werden. Letzteres bietet Patienten mit hochgradig eingeschränkter Pumpfunktion Schutz vor dem plötzlichen Herztod. Die CRT ist heute eine etablierte Methode bei Patienten mit fortgeschrittener chronischer Herzinsuffizienz und hat Einzug in die entsprechenden internationalen Leitlinien erhalten. (Ponikowski et al., 2016)

Trotz dieser Fortschritte steht die Medizin vor einer grundsätzlichen Herausforderung: Demographisch gesehen wird die Bevölkerung immer älter (Statistisches Bundesamt et al., 2015). Gleichzeitig steigt die Zahl der Menschen mit chronischer Herzinsuffizienz vor allem im höheren Alter (Christ et al., 2016). In der Altersgruppe über dem 70. Lebensjahr sind mehr als 12% betroffen (Ceia et al., 2002). Relevant ist dies unter anderem, da die chronische Herzinsuffizienz mit einer hohen Mortalität assoziiert ist (Christ et al., 2016). Im Jahr 2014 zählte das deutsche Herzschrittmacher- und Defibrillator-Register 108.050 operative Eingriffe, 2,2% davon waren CRT Implantationen - im Vergleich zum Vorjahr eine wachsende Zahl (Markewitz, 2017). Jedoch sprechen rund 30% der Patienten nicht adäquat auf die CRT an; sie werden als Non-Responder bezeichnet (Abraham et al., 2002; Bax et al., 2004; Lecoq et al., 2005; Van Bommel et al., 2009).

2011 wurde erstmals einem herzinsuffizienten Patienten ein CRT mit einer quadripolaren linksventrikulären Sonde implantiert. Diese Sonden haben vier Pole und bieten verschiedene inter- und intraventrikuläre Stimulationsmöglichkeiten. Mittels diesem

sogenannten Multiple Pacing (MPP) können größere Areale des linken Ventrikels simultan stimuliert werden. (Burger et al., 2011)

Die Patienten profitieren kurz- und langfristig von dieser Stimulationsart (Behar et al., 2015). Zudem sinken die Non-Responder Raten. (Calò et al., 2014; Pappone et al., 2015b).

Die linksventrikuläre Synchronie der Herzkontraktion wiederherzustellen, ist ein Ziel der CRT und für das Ansprechen auf die Therapie von Bedeutung (Bax et al., 2004). Hierfür ist der mittels Echtzeit dreidimensionaler-Echokardiographie (3D-Echo) bestimmte Systolische Dyssynchronie Index (SDI) ein Maß und gleichzeitig ein zuverlässiger Vorhersagewert für das Ansprechen auf CRT (Kapetanakis et al., 2011).

Diese Arbeit untersucht mittels 3D-Echo den akuten Effekt von MPP auf die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) und den SDI im Vergleich zur konventionellen biventrikulären Stimulation (BiV).

1.1 Herzinsuffizienz

1.1.1 Definition

Die Herzinsuffizienz ist ein Syndrom und wird über klinische Symptome und Zeichen definiert. Bedingt durch eine pathologische Struktur und/ oder die Funktion des Herzens ist die Auswurfleistung vermindert und/ oder die Füllungsdrücke erhöht. Die zugrundeliegende Ätiologie ist vielfältig. (Herold, 2019, p. 209)

1.1.2 Einteilung nach Pathophysiologie und zugrundeliegender Ätiologie

Die Einteilung der Herzinsuffizienz erfolgt nach verschiedenen Gesichtspunkten. Die LVEF ist dabei ein entscheidender Parameter. Es werden drei Gruppen unterschieden: Herzinsuffizienz mit normaler ($\geq 50\%$; HF-PEF), leicht reduzierter (40-49%, HF-mrEF) und reduzierter LVEF ($\leq 40\%$, HF-REF). Die HF-REF ist meist Folge einer Kontraktionsstörung des Myokards (systolische Herzinsuffizienz), der HF-PEF liegt dagegen häufiger eine diastolische Funktionsstörung zugrunde. Die HF-mrEF bezeichnet ein Zwischenstadium. Diastolische und systolische Störungen können auch gleichzeitig vorliegen. (Herold, 2019, p. 209)

Weitere Einteilungsmöglichkeiten richten sich nach der betroffenen Herzkammer. Hier werden die seltenere Rechts- von der Links- und der Globalherzinsuffizienz unterschieden. Die Einteilung nach dem zeitlichen Verlauf ist ebenfalls relevant: Die akute Herzinsuffizienz ist durch plötzliches Auftreten und/oder schnelle Verschlechterung der Symptome charakterisiert und stellt eine akut lebensbedrohliche Situation dar. Meist geht ihr eine chronische Herzinsuffizienz voraus. Diese entwickelt sich im Verlauf von Monaten bis Jahre. Die zugrundeliegende Erkrankung bedingt in den meisten Fällen einen dauerhaften Schaden der kardialen Funktion. (Herold, 2019, p. 209)

Zu unterscheiden gilt es dann, ob Symptome überhaupt vorliegen (asymptomatische Herzinsuffizienz), seit mindestens einem Monat unverändert sind (stabile Herzinsuffizienz) oder sich verschlechtern (dekompensierte Herzinsuffizienz). (Ponikowski et al., 2016)

Je nach Ätiologie liegt der Herzinsuffizienz eine unterschiedliche Pathophysiologie zugrunde. Die systolische Funktionsstörung kann durch Kontraktionsschwäche sowie erhöhte Volumen- oder Druckbelastung bedingt sein. Ersteres ist meist durch eine koronare Herzerkrankung (circa 50%), aber auch durch Kardiomyopathien oder Myokarditiden bedingt. Klappenvitien und arterielle oder pulmonale Hypertonie verursachen dagegen Volumen- und Druckbelastungen. Die diastolische Herzinsuffizienz ist bedingt durch Herzhypertrophie oder Behinderung der Ventrikelfüllung durch arterielle Hypertonie, konstriktive Perikarditis, restriktive Kardiomyopathien oder Herzbeutelamponaden. Außerdem können Herzrhythmusstörungen unterschiedlichster Ätiologie eine Herzinsuffizienz verursachen. Die Ursache ausfindig zu machen, ist essenziell für die Diagnose und Therapie der Herzinsuffizienz. (Herold, 2019, p. 209f)

Die pathophysiologischen Veränderungen bei Herzinsuffizienz werden durch den Prozess des Remodeling beschrieben. Nach kardialer Schädigung entstehen am Herzen unter anderem durch hämodynamische Belastung und neurohumorale Aktivierung klinisch messbare Veränderung von Größe, Form und Funktion des Herzens. Die Grundlage hierfür bilden Gen-Expressionen, woraus molekulare, zelluläre und interstitielle Veränderungen entstehen. (Cohn et al., 2000) Zelluläre Umbauvorgänge begünstigen beispielsweise nach einem Myokardinfarkt initial die Heilung des Infarktgewebes und Bildung einer Narbe. Zugleich wird aber auch das nicht betroffene Gewebe umgebaut. Das Remodeling bedingt dadurch zunächst eine bessere kardiale Auswurfleistung, das Herz wird jedoch gleichzeitig durch deutlich erhöhte linksventrikuläre Volumina belastet. (Anversa et al., 1991) Im Verlauf der Erkrankung steigt diese Belastung weiter an. Daraus resultieren unter anderem gesteigerte ventrikuläre Dilatation und Dysfunktion (Gaudron

et al., 1993). Ein wichtiges Ziel der Herzinsuffizienztherapie ist deshalb, das Fortschreiten des Remodeling aufzuhalten. Im besten Fall bilden sich die klinisch messbaren Veränderungen sogar zurück - letzteres wird als Reverse Remodeling bezeichnet (Cohn et al., 2000).

Im Folgenden wird auf die chronische Herzinsuffizienz mit reduzierter LVEF als Indikation zur CRT eingegangen.

1.1.3 Symptomatik

Typische Symptome der Herzinsuffizienz sind verminderte Belastbarkeit, Müdigkeit, Kurzatmigkeit, paroxysmale nächtliche Dyspnoe, Orthopnoe und Knöchelschwellungen. Als unspezifischer gelten unter anderem Verwirrtheit, Depressionen, Palpitationen, Schwindel und Synkopen. Klinische Zeichen mit hoher Spezifität sind erhöhter Jugularvenendruck, hepatojugulärer Reflux, auskultierbarer dritter Herzton und ein nach lateral verlagertes Herzspitzenstoß. Zudem können Gewichtszunahme oder -verlust, periphere Ödeme, Pleuraergüsse, pulmonale Rasselgeräusche, Nykturie und Weitere auftreten. (Ponikowski et al., 2016) Um den Grad der Herzinsuffizienz anhand der klinischen Symptome und Belastbarkeit des Patienten zu beschreiben, hat sich die New York Heart Association (NYHA) Klassifikation etabliert. Sie gibt Anhaltspunkte für erste Prognosen und Therapieentscheidungen. (Mosterd et al., 2007) *s.Tab. 1*

Tabelle 1: NYHA Klassifikation- Charakteristika adaptiert nach Herold (Herold, 2019, p. 213)

NYHA Stadium	Befunde/ Subjektive Beschwerden bei Herzinsuffizienz
	Keine Beschwerden, keine strukturellen Schäden, aber Risikofaktoren für Herzinsuffizienz (z.B. Hypertonie, KHK, toxische Medikamente)
I	Beschwerdefreiheit (unter Therapie), normale körperliche Belastbarkeit
II	Beschwerden bei stärkerer körperlicher Belastung (circa 2 Etagen Treppen steigen, $\approx > 1 - 1,5$ W/kg)
III	Beschwerden schon bei leichter körperlicher Belastung (circa bis 1 Etage Treppen steigen, ≈ 1 W/kg)
IV	Beschwerden in Ruhe oder bei geringer Tätigkeit (Sprechen, Zähne putzen)

1.1.4 Diagnostik

Liegt der Verdacht auf eine chronische Herzinsuffizienz vor, gibt es verschiedene diagnostische Optionen. Die aktuelle Leitlinie der European Society of Cardiology (ESC) empfiehlt dabei folgendes Vorgehen (Ponikowski et al., 2016):

Die Erhebung der Krankengeschichte des Patienten unter besonderer Beachtung von kardialen Risikofaktoren, Medikamentengebrauch, Symptomatik sowie die körperliche Untersuchung dienen als Grundlage für die apparative Diagnostik.

Das 12-Kanal-Elektrokardiogramm (EKG) liefert Informationen über die kardiale Erregungsausbreitung und stellt somit die Basis der Diagnostik dar. So können Rhythmus, Frequenz, QRS-Morphologie und -Dauer beurteilt werden. Bei der Herzinsuffizienz liegen bei circa 30% der Patienten Reizleitungsstörungen wie Blockbilder vor (Baldasseroni et al., 2002; Grimm et al., 1998). Nach EKG Kriterien werden Links- und Rechtsschenkelblock sowie intraventrikuläre Leitungsverzögerungen unterschieden. Gewisse Pathologien können auf die Ätiologie der Herzinsuffizienz hinweisen, beispielsweise Zeichen eines abgelaufenen Infarktes auf eine ischämische Genese. Ein pathologisches EKG reicht aber nicht aus, um eine Herzinsuffizienz zu diagnostizieren.

Neben dem EKG kann die laborchemische Analyse der Natriuretischen Peptide (NPs) im Plasma genutzt werden, um die Diagnose der Herzinsuffizienz weiter zu verfolgen. Der hohe negativ prädiktive Wert ermöglicht im Falle von normalen Werten den Ausschluss der Differenzialdiagnose Herzinsuffizienz. Ist die NP-Plasmakonzentration nicht messbar oder liegt über festgelegten Grenzwerten ($\text{NT-proBNP} \geq 125 \text{ pg/mL}$; $\text{BNP} \geq 35 \text{ pg/mL}$), sollte eine Echokardiographie durchgeführt werden.

Die Echokardiographie ist eine einfache, schnelle Untersuchungsmethode und nahezu überall verfügbar. Sie erlaubt im Gegensatz zu den zuvor genannten Methoden die Diagnosesicherung der Herzinsuffizienz. Zur Verfügung stehen zwei- und dreidimensionale Aufnahmen, Doppler-, Stress- und transösophageale Echokardiographie. Im klinischen Alltag wird standardmäßig die zweidimensionale transthorakale Echokardiographie (2D-Echo) zur Evaluation der Struktur und Funktion des Herzens genutzt. Wichtige linksventrikuläre Messparameter sind dabei die LVEF, sowie end-diastolisches (LVEDV) und end-systolisches Volumen (LVESV). Der pulmonal-arterielle Druck, Klappen- und rechtsventrikuläre Funktion werden ebenso beurteilt wie Wandbewegungsstörungen. Dopplertechniken geben Aufschluss über die kardiale Hämodynamik und sind vor allem im präklinischen Stadium hilfreich. Diese Untersuchungsmethoden sind nicht nur zur Diagnostik, sondern auch zur

Verlaufsbeurteilung der Erkrankung relevant. Als Ergänzung zur Echokardiographie stehen weitere bildgebende Methoden zur Verfügung. Die kardiale Magnet Resonanz Tomographie (MRT) gilt als Goldstandard zur Charakterisierung des Myokardgewebes. Röntgen-Thorax Aufnahmen können besonders hilfreich sein bei einer pulmonalen Beteiligung und im akuten Krankheitsbild. Für spezifische Fragestellungen bietet die Radiologie weitere Verfahren wie die Positronen-Emissions-Tomographie mit Computertomographie (PET-CT) und die Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (SPECT). Unter Umständen können auch invasive Maßnahmen zur Bestimmung hämodynamischer Parameter oder zur Gewinnung einer Myokardbiopsie zur Anwendung kommen. Des Weiteren sollte bei Verdacht auf eine ischämische Genese eine Koronarangiographie durchgeführt werden. Gelegentlich ist auch eine genetische Untersuchung indiziert, um seltenere strukturelle Herzerkrankungen zu detektieren. Konnte die Diagnostik letzten Endes die Diagnose chronische Herzinsuffizienz sichern, sollte deren Ursache geklärt und auf dieser Grundlage eine geeignete Therapie begonnen werden.

1.1.5 Therapie

Die Herzinsuffizienztherapie soll die Leistungsfähigkeit des Patienten wiederherstellen, seine Lebensqualität erhöhen sowie Symptome, Hospitalisierungsraten und Mortalität senken (Ponikowski et al., 2016).

Präventive Maßnahmen

Die Prävention spielt eine entscheidende Rolle, um bereits die Entwicklung einer Herzinsuffizienz zu verhindern oder aufzuhalten. Moderater Alkoholkonsum (Dorans et al., 2015) und die Vermeidung von Übergewicht (Kenchiah et al., 2002) sowie eine angemessene körperliche Aktivität (Pandey et al., 2015) sind mit einem reduzierten Herzinsuffizienzrisiko verbunden. Rauchen als Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen erhöht die Mortalität und Morbidität bei Herzinsuffizienz. Die Nikotinabstinenz wirkt sich positiv aus und ist zu empfehlen. (Suskin et al., 2001) Die Einnahme von Statinen nach akutem Koronarsyndrom oder bei hohen N-BNP Werten (Group et al., 2007; Scirica et al., 2006) und von Empagliflozin bei Diabetes mellitus Typ II (Zinman et al., 2015) zeigen ebenfalls Vorteile. Die medikamentöse Einstellung einer vorliegenden arteriellen Hypertonie kann das Auftreten einer Herzinsuffizienz verzögern und einen Überlebensvorteil erzielen (Group et al., 2015; Kostis et al., 1997; Ponikowski et al., 2016). Da die Herzinsuffizienz multifaktoriell bedingt sein kann, stellen die

Veränderung des Lebensstils und die optimale pharmakologische Therapie wichtige Präventionsmaßnahmen dar (Schocken et al., 2008).

Medikamentöse Herzinsuffizienztherapie

Bei Herzinsuffizienz mit reduzierter Pumpfunktion (HF-REF) empfehlen die aktuellen Leitlinien folgenden Algorithmus für die medikamentöse Behandlung: Diuretika sind beim Auftreten von Zeichen des venösen Rückstaus in allen Stadien indiziert. Die Therapie wird zunächst mit Angiotensin-konvertierendes-Enzym-Hemmern (ACE-Hemmer) und Betablockern gestartet. Zeigt sich keine Verbesserung der LVEF über 35% und bleibt der Patient symptomatisch, wird zusätzlich ein Mineralokortikoid/ Aldosteron-Rezeptor-Antagonist verschrieben. Stellt sich wiederum keine Verbesserung ein, gibt es drei Möglichkeiten: Wenn die ACE-Hemmer toleriert werden, wird die Therapie mittels Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor (ARNI) intensiviert. Liegen Sinusrhythmus und eine Herzfrequenz von ≥ 70 Schlägen pro Minute vor, ist der If-Kanal Blocker Ivabradin eine Option. Bei Sinusrhythmus und einer QRS-Dauer von ≥ 130 ms, sollten die Chancen einer CRT Implantation evaluiert werden. Die drei beschriebenen Maßnahmen können kombiniert werden. Bleiben die Symptome weiterhin resistent, sollten Digoxin, Hydralazin- und Isorbid-Dinitrate oder operative Maßnahmen erwogen werden. (Ponikowski et al., 2016) *s.Abb.1*

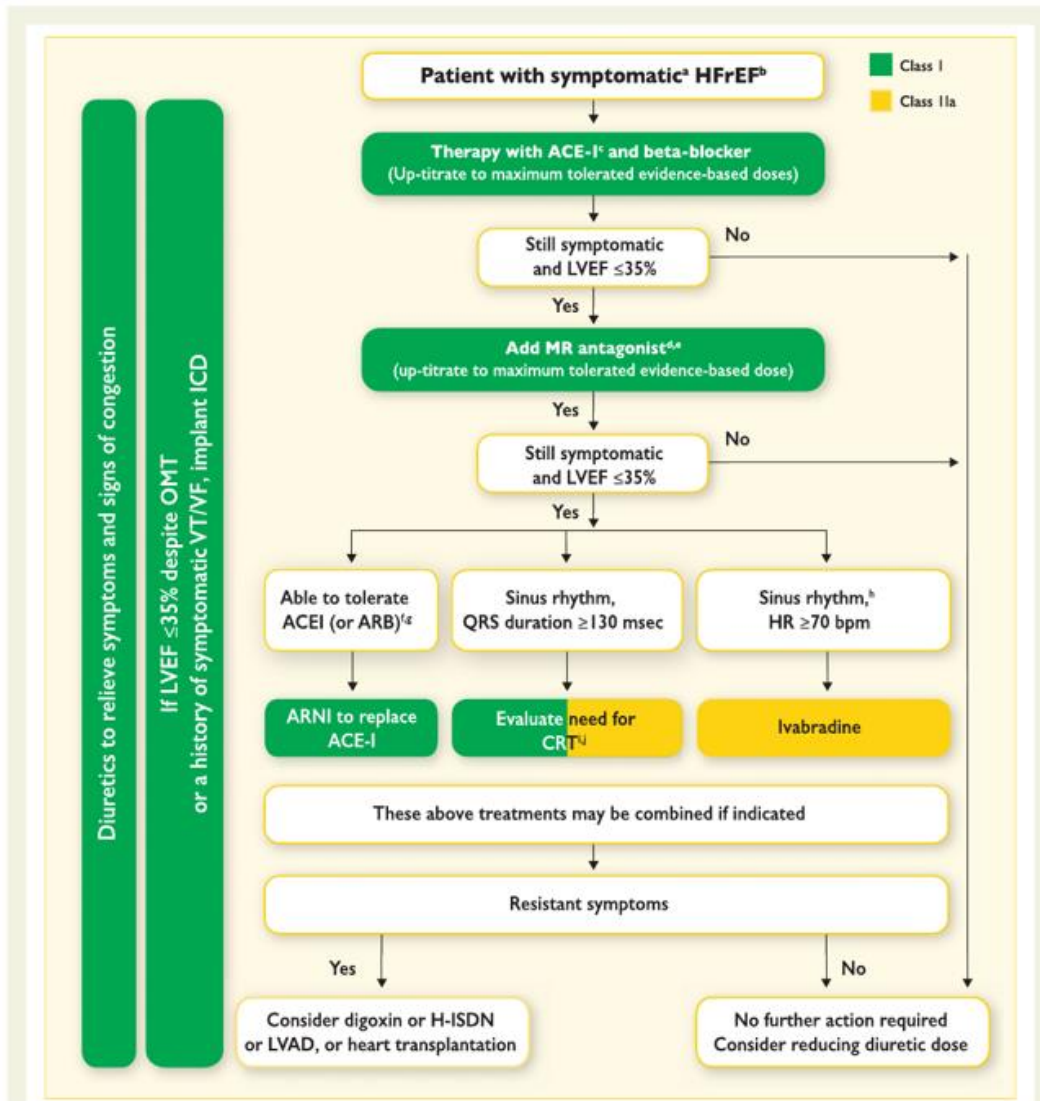


Figure 7.1 Therapeutic algorithm for a patient with symptomatic heart failure with reduced ejection fraction. Green indicates a class I recommendation; yellow indicates a class IIa recommendation. ACE-I = angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB = angiotensin receptor blocker; ARNI = angiotensin receptor neprilysin inhibitor; BNP = B-type natriuretic peptide; CRT = cardiac resynchronization therapy; HF = heart failure; HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction; H-ISDN = hydralazine and isosorbide dinitrate; HR = heart rate; ICD = implantable cardioverter defibrillator; LBBB = left bundle branch block; LVAD = left ventricular assist device; LVEF = left ventricular ejection fraction; MR = mineralocorticoid receptor; NT-proBNP = N-terminal pro-B type natriuretic peptide; NYHA = New York Heart Association; OMT = optimal medical therapy; VF = ventricular fibrillation; VT = ventricular tachycardia. ^aSymptomatic = NYHA Class II-IV. ^bHFrEF = LVEF < 40%. ^cIf ACE inhibitor not tolerated/contraindicated, use ARB. ^dIf MR antagonist not tolerated/contraindicated, use ARB. ^eWith a hospital admission for HF within the last 6 months or with elevated natriuretic peptides (BNP > 250 pg/ml or NT-proBNP > 500 pg/ml in men and 750 pg/ml in women). ^fWith an elevated plasma natriuretic peptide level (BNP ≥ 150 pg/ml or plasma NT-proBNP ≥ 600 pg/ml, or if HF hospitalization within recent 12 months plasma BNP ≥ 100 pg/ml or plasma NT-proBNP ≥ 400 pg/ml). ^gIn doses equivalent to enalapril 10 mg b.i.d. ^hWith a hospital admission for HF within the previous year. ⁱCRT is recommended if QRS ≥ 130 msec and LBBB (in sinus rhythm). ^jCRT should/may be considered if QRS ≥ 130 msec with non-LBBB (in a sinus rhythm) or for patients in AF provided a strategy to ensure bi-ventricular capture in place (individualized decision). For further details, see Sections 7 and 8 and corresponding web pages.

Abbildung 1: Therapiealgorithmus bei Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz mit reduzierter LVEF (Ponikowski et al., 2016, p. 2149 Figur 7.1)

Interventionen

Patienten mit Herzinsuffizienz versterben häufig an Rhythmusstörungen wie ventrikuläre Arrhythmien, Bradykardien oder Asystolie. Eine effektive Präventionsmöglichkeit bieten implantierbare Kardioverter-Defibrillatoren (ICD). (Ponikowski et al., 2016) Über eine rechtsventrikuläre Sonde wird die Arrhythmie wahrgenommen und zur Defibrillation oder Kardioversion ein Elektroschock (bis 40J) abgegeben. Der Impuls kommt von einem linksthorakalen, kaudal der Klavikula implantierten Aggregat, an das die Sonde angeschlossen ist. Es dient als Gegenpol bei der Schockabgabe und beinhaltet neben Elektronik vor allem die Batterie und Kondensatoren. (Piper, 2012, p. 98) Bei Patienten mit symptomatischen ventrikulären Arrhythmien in der Krankengeschichte, die hämodynamische Instabilität verursachen, und mit einer Lebenserwartung von über einem Jahr in gutem funktionalem Status ist ein ICD zur Sekundärprävention indiziert. Primärprophylaktisch ist dieser empfohlen bei Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz (NYHA Klasse II-III), einer LVEF $\leq 35\%$ nach über drei Monaten optimaler medikamentöser Therapie sowie einer Lebenserwartung von über einem Jahr. Dies gilt beim Vorliegen einer ischämischen oder dilatativen Kardiomyopathie. (Ponikowski et al., 2016)

Als CRT werden spezielle Dreikammersysteme bezeichnet, die mit einem ICD oder herkömmlichen Herzschrittmacher kombiniert werden können. Die CRT ist empfohlen bei symptomatischen Patienten mit Sinusrhythmus, verbreitertem QRS-Komplex $\geq 130\text{ms}$ bei Linksschenkelblock oder $\geq 150\text{ms}$ bei Rechtsschenkelblock als auch reduzierter LVEF $\leq 35\%$ trotz optimaler medikamentöser Therapie. *s.Tab.2* Eine Kombination aus ICD und CRT, einem sog. Defibrillator mit kardialer Resynchronisationstherapie (CRT-D), ist außerdem empfohlen bei ICD-Indikation unter Sinusrhythmus sowie einer QRS-Dauer von $\geq 150\text{ms}$. Ist die QRS-Dauer zwischen 130 und 149ms, sollte eine CRT-D Versorgung in Betracht gezogen werden. Eine Systemumstellung eines bereits vorhandenen Schrittmachers oder eines ICDs auf ein CRT-System sollte bei Patienten erwogen werden, deren Herzinsuffizienz sich unter optimaler Therapie verschlechtert und die eine hohe Rate an rechtsventrikulärer Stimulation benötigen. (Ponikowski et al., 2016)

Im folgenden Kapitel wird im Detail auf die CRT eingegangen.

Tabelle 2: Empfehlungen für die kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) nach internationaler ESC Guideline (Ponikowski et al., 2016, p. 2156)

Recommendations for cardiac resynchronization therapy implantation in patients with heart failure			
Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref ^c
CRT is recommended for symptomatic patients with HF in sinus rhythm with a QRS duration ≥150 msec and LBBB QRS morphology and with LVEF ≤35% despite OMT in order to improve symptoms and reduce morbidity and mortality.	I	A	261–272
CRT should be considered for symptomatic patients with HF in sinus rhythm with a QRS duration ≥150 msec and non-LBBB QRS morphology and with LVEF ≤35% despite OMT in order to improve symptoms and reduce morbidity and mortality.	IIa	B	261–272
CRT is recommended for symptomatic patients with HF in sinus rhythm with a QRS duration of 130–149 msec and LBBB QRS morphology and with LVEF ≤35% despite OMT in order to improve symptoms and reduce morbidity and mortality.	I	B	266, 273
CRT may be considered for symptomatic patients with HF in sinus rhythm with a QRS duration of 130–149 msec and non-LBBB QRS morphology and with LVEF ≤35% despite OMT in order to improve symptoms and reduce morbidity and mortality.	IIb	B	266, 273
CRT rather than RV pacing is recommended for patients with HFrEF regardless of NYHA class who have an indication for ventricular pacing and high degree AV block in order to reduce morbidity. This includes patients with AF (see Section 10.1).	I	A	274–277
CRT should be considered for patients with LVEF ≤35% in NYHA Class III–IV ^d despite OMT in order to improve symptoms and reduce morbidity and mortality, if they are in AF and have a QRS duration ≥130 msec provided a strategy to ensure bi-ventricular capture is in place or the patient is expected to return to sinus rhythm.	IIa	B	275, 278–281
Patients with HFrEF who have received a conventional pacemaker or an ICD and subsequently develop worsening HF despite OMT and who have a high proportion of RV pacing may be considered for upgrade to CRT. This does not apply to patients with stable HF.	IIb	B	282
CRT is contra-indicated in patients with a QRS duration < 130 msec.	III	A	266, 283–285

AF = atrial fibrillation; AV = atrio-ventricular; CRT = cardiac resynchronization therapy; HF = heart failure; HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction; ICD = implantable cardioverter-defibrillator; LBBB = left bundle branch block; LVEF = left ventricular ejection fraction; NYHA = New York Heart Association; OMT = optimal medical therapy; QRS = Q, R and S waves (combination of three of the graphical deflections); RV = right ventricular.

^aClass of recommendation.
^bLevel of evidence.
^cReference(s) supporting recommendations.
^dUse judgement for patients with end-stage HF who might be managed conservatively rather than with treatments to improve symptoms or prognosis.

Ultima Ratio

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz im Endstadium, schlechter Prognose und keiner weiteren alternativen Therapieoption stellt die Herztransplantation das letzte mögliche therapeutische Mittel dar. Übergangsweise oder als Alternative können mechanische Zirkulation-Support-Systeme eingesetzt werden. (Ponikowski et al., 2016).

1.2 Kardiale Resynchronisationstherapie

1.2.1 Aufbau und Funktion

CRTs bestehen aus einem Aggregat, das in der Regel subkutan oder subpektoral linksthorakal implantiert und mit drei Sonden verbunden wird. Diese werden meist über die Vena Subclavia in das Herz vorgeschoben. Die Vorhofsonde wird im rechten Vorhofrohr und eine Kammersonde im Apex des rechten Ventrikels platziert. Die Fixierung über Anker, Haken oder Schrauben sichern ihren Halt. Die linksventrikuläre Sonde wird über die Mündung des Sinus coronarius in einem Ast desselben platziert und kommt im Bereich des linken Ventrikels zum Liegen. *s.Abb.2* Die Sonden bestehen aus leitfähigen Drähten, die bis auf einige Bereiche am distalen Ende isoliert sind. An diesen Polen können Stromimpulse das Myokard erreichen und depolarisieren. Individuelle Einstellungen können von außen mittels eines externen Programmiergeräts vorgenommen werden. Neben der Batterie enthält das Aggregat einen Datenspeicher, in dem atriale und ventrikuläre tachykarde Episoden aufgezeichnet werden. (Werner, 2005, pp. 79, 84, 92)

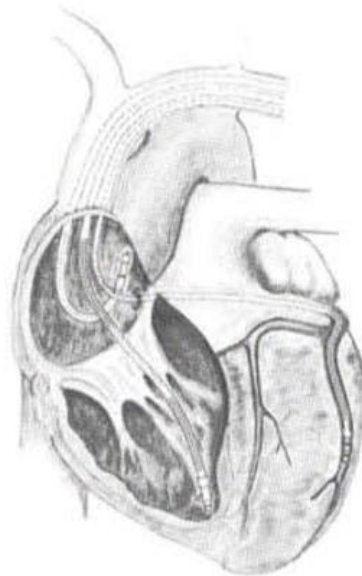


Abbildung 2: Schematische Darstellung des Herzens mit CRT-Sonden. Im exemplarisch geöffneten rechten Herzen sind Vorhof- und Ventrikelsonde zu sehen. Die linksventrikuläre Sonde liegt im Sinus Coronarius und dessen Ast außen dem Myokard an. (Werner, 2005, p. p. 92 Bild 92.51)

1.2.2 Effekt

Der positive Effekt der CRT ist vielseitig und ist in zahlreichen Studien nachgewiesen. So erleben Herzinsuffizienzpatienten nach der Implantation eine Verbesserung ihrer Symptome sowie ihrer körperlichen Belastbarkeit und Lebensqualität. Zugleich

verbessern sich echokardiographisch messbare Parameter wie die LVEF. (Abraham et al., 2002; Cleland et al., 2005; Linde et al., 2002)

Wie zuvor bereits erwähnt, ist ein zentrales Ziel der Herzinsuffizienztherapie das kardiale Remodeling aufzuhalten bzw. das Reverse Remodeling zu erreichen (Cohn et al., 2000). Dieses kann ebenfalls mittels Echokardiographie quantifiziert werden. Als Grenzwert für ein positives Reverse Remodeling kristallisiert sich bei Yu et al. eine Reduktion der LVESV um mindestens 10% heraus. Sie zeigen, dass eine Erfüllung dieses Kriteriums nach CRT Implantation eine bessere Prognose bezogen auf das Langzeitüberleben für die Patienten bedeutet als die Verbesserung der klinischen Symptome, z.B. quantifiziert durch die NYHA Klassifikation (Yu et al., 2005). Andere Autoren definieren das Reverse Remodeling als eine Reduktion des LVESV um $\geq 15\%$ (Bax et al., 2004; Ypenburg et al., 2009) und zeigen, dass Hospitalisierungsraten und Mortalität in Zusammenhang mit dem Ausmaß der LVESV-Veränderung nach CRT Implantation stehen (Ypenburg et al., 2009).

Des Weiteren verbessert sich durch CRT die diastolische Funktion und das Ausmaß der Mitralklappeninsuffizienz (Linde et al., 2002). Zudem zeigen sich verminderte interventrikuläre mechanische Verzögerungen (Cleland et al., 2005) und schmalere QRS-Komplexe (Linde et al., 2002). Dies lässt auf eine optimierte Synchronie schließen (Fauchier et al., 2003). Mittels Echokardiographie kann diese ebenfalls bestimmt werden (Kapetanakis et al., 2005). Auf diese wesentlich zuverlässigere Methode die linksventrikuläre Synchronie zu beurteilen, wird später genauer eingegangen.

Im Langzeitverlauf weisen Patienten unter CRT im Vergleich zur alleinigen medikamentösen Therapie niedrigere Hospitalisierungs- und Mortalitätsraten auf (Bristow et al., 2004; Cleland et al., 2005; Linde et al., 2002; Salukhe et al., 2004). Die Kombination der CRT mit einem Defibrillator (CRT-D) kann eine weitere signifikante Reduktion der Mortalität, insbesondere die des plötzlichen Herztodes, erreichen (Bristow et al., 2004).

1.2.3 Response auf CRT

In den letzten Jahren wurde wiederholt gezeigt, dass lediglich um 70% der Patienten auf CRT ansprechen (Abraham et al., 2002; Bax et al., 2004; Lecoq et al., 2005; Van Bommel et al., 2009). Die übrigen circa 30% der Patienten werden als Non-Responder bezeichnet. Aktuell gibt es jedoch keine einheitliche Definition für die Response auf CRT (Petrovic et al., 2017). Oft genutzte Parameter für das klinische Ansprechen sind die NYHA Klasse und der sechs-Minuten-Geh-Test. Echokardiographisch kommen vor allem die LVEF

sowie das LVESV zur Definition der Response zur Anwendung. Verbesserungen der LVEF schwanken zwischen 5 und 15% und zeigen Responderraten um 50%. Die Reduktion des LVESV hat einen besonderen Stellenwert und wird häufig zur Abschätzung der Response verwendet. (Fornwalt et al., 2010) Wie bereits erwähnt, wird über diese das Reverse Remodeling definiert und gilt als ein zuverlässiger Vorhersagewert für das langfristige Ansprechen auf CRT (Gold et al., 2015; Yu et al., 2005). Der Anteil der Patienten mit Reverse Remodeling variiert in den Studien von Werten um 56% (Bleeker et al., 2006; Chung et al., 2008; Van Bommel et al., 2009) bis zu 74% (Sutton et al., 2006). Zeigen die echokardiographischen Parameter eine sehr deutliche Verbesserung, z.B. eine Normalisierung der LVEF auf $\geq 50\%$ (Calò et al., 2014) oder ein Abfall des LVESV um $\geq 30\%$ (Van Bommel et al., 2009), spricht man von einer Super-Response. Insbesondere die Auswertung der Baseline-Charakteristika der Patienten mit Super-Response auf CRT zeigt, welche Patienten besser auf die Therapie ansprechen: Weibliche Patienten zeigen häufiger eine Super-Response, Patienten mit NYHA Klasse IV oder ventrikulären Tachykardien in der Vorgeschichte werden häufiger als Non-Responder klassifiziert (Van Bommel et al., 2009). Außerdem wird die zugrundeliegende Ätiologie der Herzinsuffizienz als ein entscheidender Grund für das schlechte Ansprechen auf die CRT diskutiert. Insbesondere die ischämische Kardiomyopathie wirkt sich negativ aus (Gasparini et al., 2003; Marsan et al., 2009; Sutton et al., 2006; Ypenburg et al., 2006), ebenso Vorhofflimmern und Rhythmusstörungen (Rivero-Ayerza et al., 2008). Das Ausmaß der linksventrikulären Dyssynchronie vor Implantation ist ebenfalls prädiktiv für das Ansprechen auf CRT: Je ausgeprägter diese vor der Implantation ist, desto wahrscheinlicher ist es, dass die Patienten auf die Therapie ansprechen (Bax et al., 2004). Insbesondere die verlängerte QRS-Dauer wird als Parameter für die linksventrikuläre Dyssynchronie herangezogen, ist aber weniger aussagekräftig (Kapetanakis et al., 2005).

1.2.4 Individuelle Optimierung

Um die hohen Non-Responder-Raten zu senken, gibt es die Möglichkeit der individuellen Optimierung der CRT nach Implantation. Verschiedene Studien zeigen den positiven Effekt sowohl akut (Sonne et al., 2012) als auch im Verlauf (Sonne et al., 2014). Hier konnte durch die individuelle Anpassung der atrioventrikulären Verzögerung (AV-Delay) und des interventrikulären Intervalls (VV-Intervall) eine Verbesserung der hämodynamischen Parameter und der linksventrikulären Synchronie (Sonne et al., 2012) sowie der Symptome des Patienten erreicht werden (Sonne et al., 2014). Als mögliche

Ursachen dafür, dass verschiedene Einstellungen je nach Patienten nötig sind, werden unter anderem eine verzögerte Impulsüberleitung bei vorhandenem Narbengewebe bei ischämischer Kardiomyopathie, suboptimaler Platzierung der Sonde oder eine veränderte elektrische Latenzzeit diskutiert (Sonne et al., 2012).

Eine große Multicenter Studie von Gras et al. zeigt jedoch, dass nach CRT Implantation in der Regel keine individuelle Optimierung stattfindet. Geschuldet ist dies unter anderem einem Mangel an qualifiziertem Personal und der Tatsache, dass die Optimierung mehr Zeit in Anspruch nimmt. Zudem gibt es keine einheitlichen Richtlinien für die Durchführung der Optimierung. (Gras et al., 2009) So erfolgt die Einstellung der CRT-Systeme nach Implantation im klinischen Alltag in der Regel empirisch, das AV-Delay wird auf 120ms und die Ventrikel auf gleichzeitige Stimulation eingestellt (Brignole et al., 2013; Sonne et al., 2012).

1.2.5 Multisite Pacing

Pappone et al. versuchen mit einer weiterentwickelten Methode den akuten Effekt der linksventrikulären Stimulation auf die Hämodynamik zu verstärken. Sie platzieren dafür zwei Sonden transvenös an der posterioren und lateralen Wand des linken Ventrikels. Durch die Ausbildung von zwei Erregungsfronten erhoffen sie sich eine schnellere Aktivierung des Myokards und eine verbesserte systolische Funktion als mit dem konventionellen Verfahren. Diese Methode wird als Multisite Pacing (MSP) bezeichnet. Verschiedenste Konfigurationen wurden anschließend untersucht und zeigen Vorteile gegenüber dem konventionellen Pacing: LV- und Aortendrucke sind optimiert sowie die QRS-Dauer um 22% verkürzt. Neben der gesteigerten Synchronie verbessern sich auch linksventrikuläre Funktion und Kontraktilität. (Pappone et al., 2000)

Leclercq et al. vollzogen daraufhin die erste randomisierte Multicenter-Studie: Sie untersuchen 40 Herzinsuffizienzpatienten mit Vorhofflimmern nach drei Monaten unter dieser Stimulationsart auf verschiedene Parameter. Sie erreichen zwar keine signifikanten Verbesserungen in der Qualität ventrikulärer Synchronisation (echokardiographisch gemessen durch Z Ratio), Lebensqualität und sechs-Minuten-Geh-Test, aber eine signifikant höhere LVEF sowie niedrigere LVESV und linksventrikuläre Durchmesser unter MSP. Zudem können 40% der unter konventioneller biventrikulärer Stimulation als echokardiographische Non-Responder definierten Patienten mit dieser Methode die Responder-Definition (positives Reverse Remodeling: $\geq 10\%$ Abfall der LVESV) erfüllen. Es zeigen sich aber auch technische Schwierigkeiten: bei nur 85% der Patienten

können beide linksventrikulären Sonden erfolgreich implantiert werden. (Leclercq et al., 2008)

Darauffolgende Studien bestätigen, dass das MSP deutliche Verbesserungen erzielen kann: die Ergebnisse der vorherigen Studie können reproduziert werden, wobei aber kein Unterschied in der Rate der erfolgreichen Implantationen vorliegt. Außerdem reduziert sich die NYHA Klasse signifikant, der maximaler Sauerstoffverbrauch (VO₂ Max) ist erhöht und die intraventrikuläre Synchronie optimiert. (Lenarczyk et al., 2009; Lenarczyk et al., 2012)

Dieselben Studien zeigen aber auch Nachteile auf: Durch die zusätzlich implantierte Sonde steigen die Interventionszeiten und damit auch die Strahlenexposition und die Komplikationsraten. Infektionen, Dislokationen, Beschädigungen der Sonden und Venenthrombosen sind durch das zusätzliche Material wahrscheinlicher. Außerdem ist die individuelle Venenanatomie bei einigen Patienten der limitierende Faktor. Erheblich öfter wird zusätzliches technisches Equipment gebraucht. (Lenarczyk et al., 2009) Im Langzeitverlauf ist die Rate der kardiovaskulären Ereignisse nicht verringert und die Batterie der Schrittmacher ist schneller erschöpft (Lenarczyk et al., 2012).

Aufgrund dieser Nachteile kann eine generelle Empfehlung des MSP trotz der vielen Vorteile nicht ausgesprochen werden (Lenarczyk et al., 2009).

1.2.6 Multipole Pacing

Eine Möglichkeit die Vorteile des MSP zu nutzen, ohne die Nachteile des zusätzlich implantierten Materials in Kauf nehmen zu müssen, bietet das sogenannte Multipole Pacing (MPP) mittels einer quadripolaren Sonde. Diese linksventrikulär genutzte Sonde ist neben der Tip-Elektrode mit drei Ringelektroden ausgestattet. So erlaubt sie das Ventrikelmyokard über vier Pole zu stimulieren und bietet die Auswahl zwischen zehn verschiedenen Stimulationsvektoren. Burger et al. verwenden diese Methode zum ersten Mal im Rahmen einer Studie. 30 Patienten erhalten eine quadripolare linksventrikuläre Sonde. Es zeigt sich, dass insbesondere die postoperative Umprogrammierung einen großen Vorteil birgt. Bei den konventionellen Sonden kommt es vor, dass neben dem Myokard auch der Nervus Phrenicus erregt und damit das Zwerchfell kontrahiert wird. Dies wird von den Patienten als sehr unangenehm empfunden und ist eine Indikation zur Deaktivierung der Sonde mit anschließender Repositionierung oder Revision. Unter Umständen kann eine Versorgung mit einer epikardialen Sonde mittels lateraler Thorakotomie nötig sein. In der Regel zieht es also einen weiteren invasiven Eingriff nach sich. Das Risiko einer durch Nervus Phrenicus Stimulation (PNS) bedingten Revision

wird durch die Möglichkeit der postoperativen Vektorumprogrammierung reduziert. Zusätzlich ist das Risiko einer inakzeptabel hohen Reizschwelligengrenze vermindert. Durch die reduzierte Anzahl an Reinterventionen kann insgesamt von einer verringerten Röntgenstrahlen-Exposition und Kontrastmittelgabe ausgegangen werden. Bei 17 der 30 Patienten wurde abschließend ein anderer Vektor als der Konventionelle gewählt, da so bessere Reizschwellen erreicht und PNS verhindert werden kann. (Burger et al., 2011)

Weitere Studien zu diesem Thema folgten. Pappone et al. untersuchen den akuten hämodynamischen Effekt des MPP durch intraoperative Druckmessung. Im Vergleich zum konventionellen biventrikulären Pacing (BiV) zeigt MPP eine signifikant höhere Rate an optimierten Messwerten wie maximaler Druckanstiegsgeschwindigkeit (dP/dtmax), Stroke Work, Schlagvolumen und LVEF. Als beste MPP-Konfiguration stellt sich diejenige heraus, bei der die aktivierten Pole den größtmöglichen anatomischen Abstand voneinander haben (Pappone et al., 2014). Bei den Patienten wurde die jeweils beste MPP-Konfiguration programmiert und der Effekt nach drei (Pappone et al., 2015b) und nach zwölf Monaten (Pappone et al., 2015a) untersucht: Im Vergleich mit der konventionellen CRT zeigt sich unter MPP eine ausgeprägtere Reduktion der LVESV und NYHA Klasse sowie ein Anstieg der LVEF. Positives Reverse Remodeling ($\geq 15\%$ LVESV Reduktion zur Baseline) als Marker für das Ansprechen auf CRT liegt in der MPP Gruppe mit 76% höher als in der Gruppe mit konventionellem CRT (50%).

Die Überlegenheit des MPP gegenüber BiV-Stimulation ist in zahlreichen weiteren Studien bestätigt. Sowohl kurz- als auch langfristig zeigt sich ein besseres klinisches und echokardiographisches Ansprechen (Bencardino et al., 2016; Calò et al., 2014; Forleo et al., 2016; Zanon et al., 2016) sowie optimalere invasiv gemessene hämodynamische Werte (Thibault et al., 2013; Zanon et al., 2015). PNS kann sogar in bis zu 100% durch postoperative Umprogrammierung eliminiert werden (Behar et al., 2015). Diese Möglichkeit senkt das Risiko für eine Deaktivierung, Revision oder Repositionierung um 52% (Turagam et al., 2016).

Auch ein Überlebensvorteil besteht: Die Fünfjahres-Mortalität ist unter MPP mit Defibrillator signifikant niedriger als unter konventioneller BiV-Stimulation (Behar et al., 2015). Sogar nur auf die BiV-Stimulation eingestellte quadripolare Sonden, senken schon die Gesamtmortalität sowie die kardiale Mortalität und die Herzinsuffizienz bedingten Hospitalisierungsraten. Geschuldet ist dies unter anderem, dass durch die Auswahlmöglichkeiten zwischen mehreren Polen weniger Reinterventionen nötig sind, welche mit gesteigertem Hospitalisierungsrisiko und Sterblichkeit einhergehen. (Leyva et al., 2017)

Die Stimulation über eine Sonde an mehreren Punkten innerhalb einer kardialen Vene, also das MPP, ist der Stimulation in verschiedenen Venen, wie das zuvor genannte MSP, zum Teil sogar überlegen. Die Hämodynamik wird zusätzlich verbessert. Außerdem ist die Implantation deutlich einfacher, benötigt weniger Zeit und MPP-fähige Sonden ermöglichen postoperativ mehr Möglichkeiten der Umprogrammierung. (Jones et al., 2015)

1.3 Linksventrikuläre Synchronie

Das Reizleitungssystem des Herzens kann fehlerhaft sein und eine inadäquate mechanische Kontraktion und damit eine linksventrikuläre Dyssynchronie hervorrufen. Dieser Zustand kann die Funktion des Herzens wesentlich beeinträchtigen. (Kleijn et al., 2012) Die QRS-Dauer wird oft zur Evaluation genutzt, ist aber ein schlechter Parameter für die mechanische Dyssynchronie. Bis zu 55% der Herzinsuffizienzpatienten weisen eine normale QRS-Dauer im EKG auf, obwohl eine linksventrikuläre Dyssynchronie vorliegt. (Bhambhani et al., 2018; Kapetanakis et al., 2005) Für die Herzinsuffizienztherapie ist diese von Bedeutung: Wie bereits erwähnt, identifizieren Bax et al. das Ausmaß der linksventrikulären Dyssynchronie vor CRT Implantation als guten Vorhersagewert für das klinische Ansprechen auf die Therapie. Liegt vor Implantation eine Dyssynchronie über 65ms vor, haben die Patienten ein erheblich geringeres Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis. Klinische Verbesserung und Reverse Remodeling sind wahrscheinlicher. Unter CRT verbessert sich die intraventrikuläre Synchronie in der Respondergruppe signifikant. Die interventrikuläre Synchronie vor Implantation spielt für die Response dagegen keine entscheidende Rolle. In dieser Studie wird die Dyssynchronie mittels Gewebedoppler bestimmt. (Bax et al., 2004)

Weitere zweidimensionale echokardiographische Methoden werden genutzt, um die Dyssynchronie zu quantifizieren (Breithardt et al., 2003; Notabartolo et al., 2004; Osca et al., 2015; Pitzalis et al., 2002; Rinaldi et al., 2013). Die Möglichkeiten dieser Methoden sind jedoch begrenzt. Multiple kardiale Segmente können nicht gleichzeitig visualisiert werden, die Bewertung ist zudem winkelabhängig und nicht gut geeignet, um die apikalen Wandbewegungen zu bestimmen. (Sonne et al., 2014) Die PROSPECT Studie, eine prospektive Multicenter-Studie, an der 53 Zentren teilnahmen, untersuchen 12 verschiedene, mittels 2D-Echo gemessener Dyssynchronie-Parameter und können aufgrund mittelmäßiger Sensitivitäten und Spezifitäten keinen dieser als guten Vorhersagewert für das Ansprechen auf CRT empfehlen (Chung et al., 2008).

Neben der 2D-Echo steht die 3D-Echo zur Verfügung (Lang et al., 2012). Sonne et al. nutzen die 3D-Echo, um die postoperativen Einstellungen der CRT zu optimieren: Sie kombinieren diese Technik mit der 2D-Echo und verändern die AV-Zeiten und Interventrikulären Intervalle (VV-Intervalle). Nach der Einstellung verschiedener VV-Intervalle wurde eine 3D-Echountersuchung für jede dieser durchgeführt: Von apikal wird der gesamte linke Ventrikel im Vier- und Zweikammerblick in Echtzeit dargestellt. Während der Patient die Luft anhält, werden mehrere Herzschläge aufgezeichnet. Diese Daten können im Nachhinein offline mittels einer Software ausgewertet werden. Dazu

stellt diese ein dreidimensionales Modell des Ventrikels her und erlaubt die Bestimmung verschiedener Parameter. Dazu gehören neben der LVEF, dem LVEDV und LVESV auch der sogenannte Systolische Dyssynchronie Index (SDI). (Sonne et al., 2012)

Systolischer Dyssynchronie Index

Der SDI wird berechnet über die Standardabweichung der Zeit, die gebraucht wird, um das minimale systolische Volumen pro Region zu erreichen. Dazu unterteilt die Software das dreidimensionale linksventrikuläre Modell in 16 pyramidenförmige Segmente. Diese Zeit wird dann in Relation zu der Dauer des kardialen Kontraktionsablaufes gestellt und ist somit RR-Intervall korrigiert. Der SDI wird in Prozent angegeben. Ein hoher SDI drückt eine stärkere Dyssynchronie aus als ein Niedriger. (Kapetanakis et al., 2005; Sonne et al., 2012)

Kapetanakis et al. entwickelten diesen Wert, um die linksventrikuläre mechanische Dyssynchronie zu quantifizieren. Sie zeigen nicht nur, dass die 3D-Echo klinisch praktikabel und reproduzierbar ist, sondern auch, dass der SDI geeignet ist, das Ausmaß der linksventrikulären Dyssynchronie zu beurteilen. Das 3D-Echo erlaubt eine Herzinsuffizienz zu identifizieren, ohne dass ein verbreiteter QRS-Komplex trotz vorhandener Dyssynchronie bei einem Patienten vorliegt. Zudem untersuchen Kapetanakis et al. Patienten mit einer CRT: Im Langzeitverlauf weisen die klinischen Responder eine Reduktion des SDIs auf; bei den Non-Respondern zeigt sich dagegen ein Anstieg. Außerdem gibt es Hinweise darauf, dass ein niedriger SDI vor Implantation eher mit einer anschließenden Non-Response zusammenhängt. (Kapetanakis et al., 2005)

Eine Metaanalyse zeigt zudem, dass der SDI nicht signifikant beeinflusst wird von Ätiologie, NYHA Klasse, QRS-Dauer oder LVEF und der meistgenutzte Parameter zur Bewertung der linksventrikulären Dyssynchronie ist. Im Mittel liegt der SDI-Grenzwert für das Ansprechen auf CRT bei 9,8%. (Kleijn et al., 2012)

Die SDI-Analyse unter Nutzung von 16 Segmenten ist am wenigsten von der Bildqualität beeinflusst und am besten reproduzierbar im Vergleich zu anderen 3D-Dyssynchronie Parametern (Russo et al., 2012). Die linksventrikuläre, mechanische Dyssynchronie mittels 3D-Echo zu bestimmen, ist der Methode mittels Gewebedoppler überlegen (Kleijn et al., 2009) und der SDI ist zudem im Gegensatz zu der QRS-Dauer ein hervorragender Vorhersagewert für das Ansprechen auf die CRT (Kapetanakis et al., 2011).

1.4 Problemstellung

Die Zahl der Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz nimmt mit steigendem Alter zu und geht mit einer hohen Mortalität einher (Christ et al., 2016). Die kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) ist eine etablierte Methode zur Behandlung der fortgeschrittenen chronischen Herzinsuffizienz und hat Einzug in die entsprechenden internationalen Leitlinien erhalten (Ponikowski et al., 2016). In den letzten Jahren sind die Zahlen der CRT Implantationen in Deutschland gestiegen (Markewitz, 2017). Ein grundlegendes Problem sind jedoch die hohen Zahlen an Non-Respondern, circa 30% der Patienten mit CRT sprechen nicht adäquat auf diese Therapieform an. (Abraham et al., 2002; Bax et al., 2004; Lecoq et al., 2005; Van Bommel et al., 2009)

Die individuelle Optimierung der Stimulation sowie das Multisite Pacing (MSP) verbessern die Responderraten (Leclercq et al., 2008; Sonne et al., 2014). Jedoch wird die Optimierung im klinischen Alltag selten durchgeführt (Gras et al., 2009) und das MSP hat durch das zusätzlich implantierte Material verschiedene Nachteile (Lenarczyk et al., 2009). Die Weiterentwicklung der CRT zu dem sogenannten Multipole Pacing (MPP), wobei das Myokard über vier statt zwei Pole an der linksventrikulären Sonde stimuliert wird, konnte Verbesserungen der Responderraten erzielen, ohne die Nachteile des MSP in Kauf nehmen zu müssen. Die Patienten profitieren kurz und langfristig von dieser Stimulationsart und die Responderraten sind höher im Vergleich zur konventionellen CRT. (Behar et al., 2015; Calò et al., 2014; Pappone et al., 2015b; Sperzel et al., 2011; Thibault et al., 2013; Zanon et al., 2016).

Ein grundlegendes Ziel der CRT ist die linksventrikuläre Synchronie der Herzkontraktion wiederherzustellen. Dies kann Hämodynamik und klinische Symptome verbessern (Bax et al., 2004). Der mittels dreidimensionaler-Echokardiographie (3D-Echo) bestimmte Systolische Dyssynchronie Index (SDI) ist ein hervorragendes Maß zur Bestimmung der linksventrikulären Synchronie und ein zuverlässiger Vorhersagewert für das Ansprechen auf CRT (Kapetanakis et al., 2011). Bis zum Beginn der Studie, auf die diese Dissertation aufbaut, lagen keine Veröffentlichungen zu dem Effekt des MPP auf den SDI vor.

Diese Arbeit untersucht nun mittels Echtzeit dreidimensionaler-Echokardiographie (3D-Echo) den akuten Effekt von MPP auf die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) und den Systolischen Dyssynchronie Index (SDI) im Vergleich zur konventionellen biventrikulären CRT. Die Ergebnisse der Studie wurden bereits 2018 im International Journal of Cardiology veröffentlicht (Weigand et al., 2018).

2. Material und Methoden

Aus der hier beschriebenen Studie folgte 2018 eine Publikation von Weigand et al. (Weigand et al., 2018). Im Folgenden werden Material und Methoden dieser Studie ausführlich beschrieben.

2.1 Protokoll

2.1.1 Patientenkollektiv

Alle eingeschlossenen Patienten wurden vorab ausführlich über die Studie informiert und willigten schriftlich zur Teilnahme ein.

Folgende **Einschlusskriterien** gelten:

- Indikation für ein CRT-System mit Defibrillator (CRT-D) (Neu-Implantation oder Systemumstellung/ Upgrade) gemäß den nationalen und internationalen Leitlinien (Ponikowski et al., 2016)
- Patienten mit Linksschenkelblock nativ oder unter rechtsventrikulärer Stimulation

Ausschlusskriterien sind Folgende:

- Herzchirurgischer Eingriff, akutes Koronarsyndrom, PTCA/Stenting innerhalb der letzten 4 Wochen
- Bekannte stenosierte Koronargefäße mit Indikation zur Intervention
- Vorhofflimmern mit unzureichender Frequenzkontrolle
- Lungenembolie oder Schlaganfall in den letzten 4 Wochen
- ASA-Klassifikation V oder (kardiogener) Schock
- Alter < 18 Jahre, Schwangerschaft, Patienten unter Vormundschaft
- Unfähigkeit oder Verweigerung der Teilnahme der Patientin/ des Patienten
- Schlechte echokardiographische Bildqualität

2.1.2 Studiendesign

Diese Pilotstudie wurde am Deutschen Herzzentrum München der Technischen Universität München durchgeführt. Es handelt sich um eine monozentrische, prospektive Interventionsstudie. Untersucht wird der akute Einfluss von multipolarer linksventrikulärer Stimulation mittels einer quadripolaren Sonde auf die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) und den Systolischen Dyssynchronie Index (SDI) im Rahmen der Kardialen Resynchronisationstherapie (CRT).

Die Patienten wurden zwischen September 2016 und Juli 2017 im Rahmen ihres Aufenthaltes im Deutschen Herzzentrum München rekrutiert. Die Studie entspricht den Prinzipien der Deklaration von Helsinki (World Medical Association 2013) und wurde durch die Ethikkommission der Technischen Universität am 26.04.2016 genehmigt. (NCT03187470)

Präoperativ erhielten alle Patienten eine zweidimensionale-Echokardiographie (2D-Echo) zur Erhebung der LVEF. Mittels zwölf Kanal-EKG wurde die QRS-Dauer bestimmt und eventuelle Schenkelblöcke diagnostiziert. Daten zu Vorerkrankungen wurden aus der Krankenakte gewonnen. Nach Studieneinschluss erfolgte die Implantation des Multipole Pacing (MPP) -fähigen CRT-D-Systems. Am Folgetag wurden vier Stimulationseinstellungen mittels Echtzeit dreidimensionaler-Echokardiographie (3D-Echo) auf SDI und LVEF untersucht. Dieser Vorgang wird in den folgenden Abschnitten detailliert erklärt. Jeder Patient wurde mit einer individuellen, für ihn bestmöglichen Programmierung aus der Studie entlassen. Ein Follow-Up fand bei dieser Akutstudie nicht statt.

2.1.3 Studienendpunkte

Primärer Endpunkt der Studie sind Folgende:

- Vergleich des SDI zwischen MPP und konventioneller biventrikulärer Stimulation (BiV).

Sekundärer Endpunkt:

- Vergleich der LVEF zwischen MPP und BiV

2.2 Material

2.2.1 CRT-D und linksventrikuläre Sonde

Alle Patienten dieser Studie erhielten das gleiche MPP fähige CRT-D System (Intica 7 HF-T QP, Biotronik, Berlin, Deutschland) *s.Abb.3*, mit dem drei Sonden verbunden wurden. Neben den Sonden im rechten Vorhof und rechten Ventrikel wurde eine quadripolare linksventrikuläre Sonde implantiert.



Abbildung 3: Intica 7 HF-T QP von Biotronik (BIOTRONIK, 2019b)

Bei der in dieser Studie verwendeten linksventrikulären Sonde handelt es sich um die Sentus ProMRI OTW QP L-85 der Firma Biotronik. Diese quadripolaren Sonden ermöglichen sequenzielles oder gleichzeitiges Stimulieren des Myokards im linken Ventrikel. Dies gelingt über vier, an unterschiedlichen Stellen der Sonde angebrachten Stimulationselektroden, welche folgend von distal nach proximal mit LV1 bis LV4 bezeichnet werden. Die Abstände zwischen den Vektoren betragen 21mm (zwischen LV1 und LV2), 20mm (zwischen LV2 und LV3) und 20mm (zwischen LV3 und LV4). Die Sonden sind in den Längen von 77, 87 und 97cm verfügbar. Ihr Durchmesser beträgt 1,6mm. Die Tipp Elektrode (LV1) misst eine Oberfläche von 5mm² und die Ringelektroden (LV2 - LV4) je 8mm². Eine spezielle S-Form (S-Shape) sichert ihren Halt in der Vene. *s.Abb.4* (BIOTRONIK, 2019a)

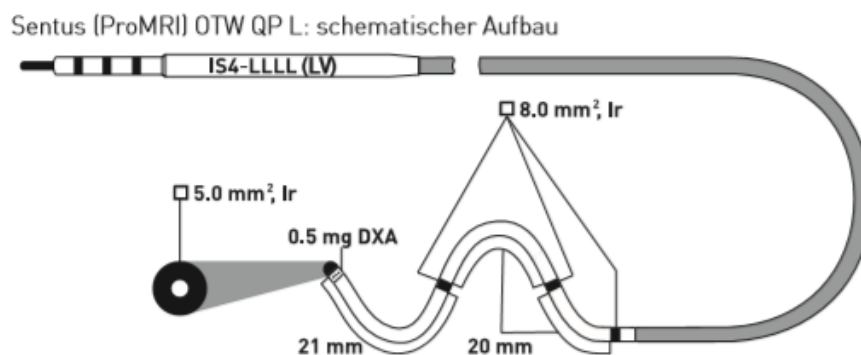


Abbildung 4: Sentus ProMRI OTW QP L von Biotronik (BIOTRONIK, 2019a, p. 36)

2.3 Methodik

2.3.1 Implantation

Die eingeschlossenen Patienten erhielten in einem operativen Verfahren das zuvor beschriebene MPP fähige CRT-D System mit quadripolarer linksventrikulärer Sonde. Die Implantation erfolgte nach gängigen Standards, wobei die Sonden transvenös implantiert werden. Die Vorhofsonde wurde im rechten Atrium, die rechtsventrikuläre Sonde nahe dem Apex im rechten Ventrikel und die linksventrikuläre Sonde über den Sinus Coronarius in der Lateral- oder Posterolateralvene platziert. s.Abb.5 Die apikale Positionierung wurde vermieden. Das Schrittmacheraggregat wurde retropektoral oder subkutan auf der linken Brustseite der Patienten implantiert. Während der Intervention wurde die Lage der Sonden mittels Röntgenaufnahmen kontrolliert und gleichzeitig ein 12-Kanal-EKG mitgeschrieben. Die Sonden wurde so positioniert, dass möglichst optimale Stimulations- und Wahrnehmungsparameter gemessen wurden, die Sonden stabil lagen, keine Nervus phrenicus Stimulation wahrgenommen werden konnte und sich hohe Signale im letzten Viertel des QRS-Komplexes zeigten. (Hauk, 2016)

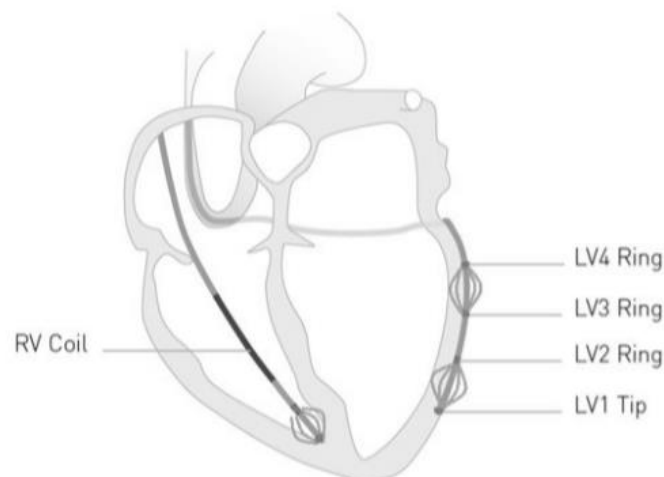


Abbildung 5: Rechts- (RV-Coil) und Linksventrikuläre Sonde mit Darstellung der vier Elektroden (LV1 bis LV4). Die Vorhofsonde ist hier nicht dargestellt. Die Graphik wurde freundlicherweise von BIOTRONIK SE & Co. KG zur Verfügung gestellt.

2.3.2 Programmierung

Vier verschiedene Stimulationsmodi wurden anschließend untersucht: Als Baseline dient die alleinige Vorhoffstimulation, genannt **AAI**, mit einer Geschwindigkeit von 80bpm. Bei schrittmacherabhängigen Patienten wurde zusätzlich rechtsventrikulär, ebenfalls mit 80bpm, stimuliert. Als konventionelle biventrikuläre Stimulationsart dient die bipolare

Stimulation (**BiV**). Hier wurden einmal die beiden **proximalen** (LV3/4) und einmal die beiden **distalen** Pole (LV1/2) für die Stimulation genutzt. Für die Multipole Pacing Stimulation (**MPP**) wurden die beiden distalen und die beiden proximalen Elektroden (LV1/2 und LV3/4) gleichzeitig aktiviert. s.Abb.6

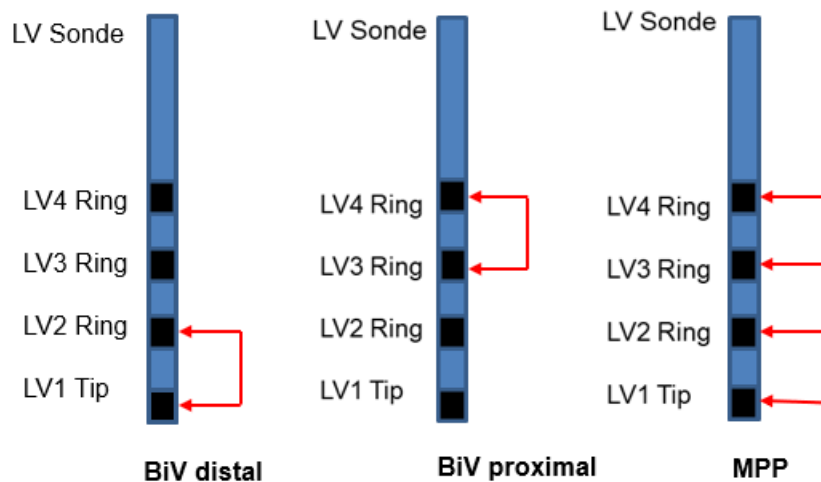


Abbildung 6: Vereinfachtes Schema des distalen Abschnitts einer quadripolaren, linksventrikulären Sonde mit einer Tip- (LV1) und drei Ring Elektroden (LV2-4). Die roten Pfeile markieren die aktivierten Pole unter der jeweiligen Stimulationsart.

Die Programmierung bei eingeschalteter MPP- und BiV-Stimulation erfolgte standardisiert mit einer AV-Zeit von 120ms und interventrikulären Verzögerung (VV-Delay) von 0ms. Bei MPP Aktivierung wurde mit 5ms die niedrigste mögliche intraventrikuläre Verzögerung zwischen LV1/2 und LV3/4 gewählt.

Bei der Multipole Pacing (MPP-) Stimulation wurde nach folgenden Regeln vorgegangen: LV1 wurde als erste Stimulus Kathode gewählt, LV4 als zweite Stimulus Kathode. Es soll so der größtmögliche anatomische Abstand gehalten werden. Lag die Reizschwelle über 5 Volt an der Kathode 1 oder 4 oder trat eine Stimulation des Nervus Phrenicus auf, so wurde stattdessen die Kathode 2 oder 3 verwendet.

Als unerlaubte Programmierung bei MPP-Stimulation wurden Folgende festgelegt:

- 1. und 2. Stimulus dürfen nicht die gleiche Polarität aufweisen (z.B. LV1-LV2)
- Nicht erlaubte Varianten (jeweils als Kathode) sind:
 1. Stimulus LV1 und 2. Stimulus LV2 oder umgekehrt
 1. Stimulus LV4 und 2. Stimulus LV3 oder umgekehrt
 1. Stimulus LV2 und 2. Stimulus LV3 oder umgekehrt

2.3.3 Echtzeit dreidimensionale-Echokardiographie

Die EKG-getriggerte 3D-Echo wurde postoperativ bei allen Patienten in den vier verschiedenen Schrittmachereinstellungen durchgeführt.

Die Untersuchung nahm ein erfahrener Facharzt der Kardiologie vor. Eine weitere Person programmierte die zu untersuchenden Einstellungen in einer dem Arzt unbekanntem Reihenfolge. Zwischen den Einstellungen wurde eine (Washout-) Zeit von 10 Minuten abgewartet. *s.Abb.7*

Für die Untersuchungen kam stets dasselbe Echokardiographiergerät iE33 von PHILIPS (Philips Healthcare, Andover, MA, USA), der 3D-Echoschallkopf X3-1 und der Programmer Renamic von Biotronik zum Einsatz. Der Patient lag während der Untersuchung in links-lateraler Position. Transthorakal wurde dann der apikale Blick eingestellt. Während der Patient die Luft an hielt, um Artefakte zu vermeiden, wurden fünf bis sechs komplette kardiale Zyklen aufgezeichnet und zur Offline-Analyse gespeichert. (Kapetanakis et al., 2005)

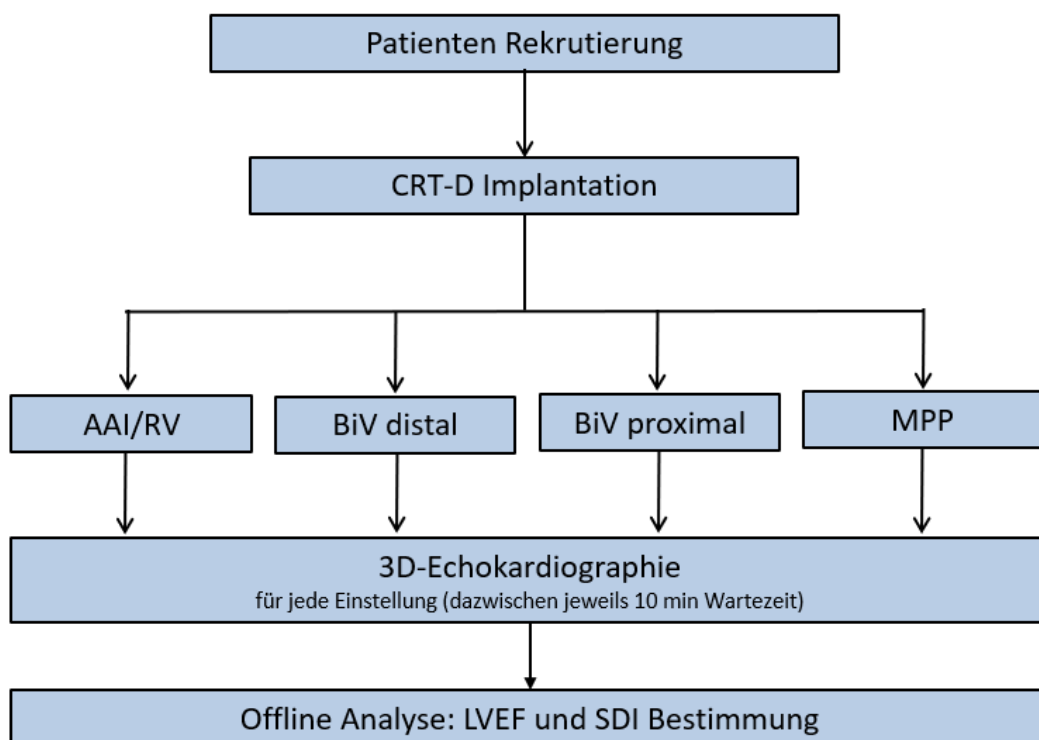


Abbildung 7: Flow Chart Studienablauf

2.3.4 Auswertung

Zur Auswertung der 3D-Echo-Aufnahmen wurde die Software 4D LV-Analysis 3.1 von TomTec Imaging System, München, verwendet. Diese ist fähig halb automatisch die

endokardialen Grenzen zu detektieren und bildet ein dynamisches, dreidimensionales Modell der linken Herzkammer während eines kompletten kardialen Zyklus durch sequenzielles Tracking. Erkannte die Software fälschlicherweise einen Papillarmuskel als endokardiale Struktur oder traten anderen Fehlinterpretationen auf, so korrigierte der Untersucher die endokardialen Konturen. *s.Abb.8*

Aus diesen Aufnahmen berechnet die Software die LVEF und den SDI. Letzterer wird berechnet über die Standardabweichung der Zeit, die gebraucht wird, um das minimale systolische Volumen pro Region zu erreichen. Dazu unterteilt die Software das dreidimensionale linksventrikuläre Modell in 16 pyramidenförmige Segmente. Diese Zeit wird dann in Relation zu der Dauer des kardialen Kontraktionsablaufes gestellt und ist RR-Intervall korrigiert. Der SDI wird in Prozent angegeben, je niedriger der Wert, desto höher ist die linksventrikuläre Synchronie. (S Kapetanakis et al., 2005; Sonne et al., 2012) Um die Reproduzierbarkeit bewerten zu können, analysierten zwei Personen, zum Teil wiederholt, die Daten mithilfe der Software.

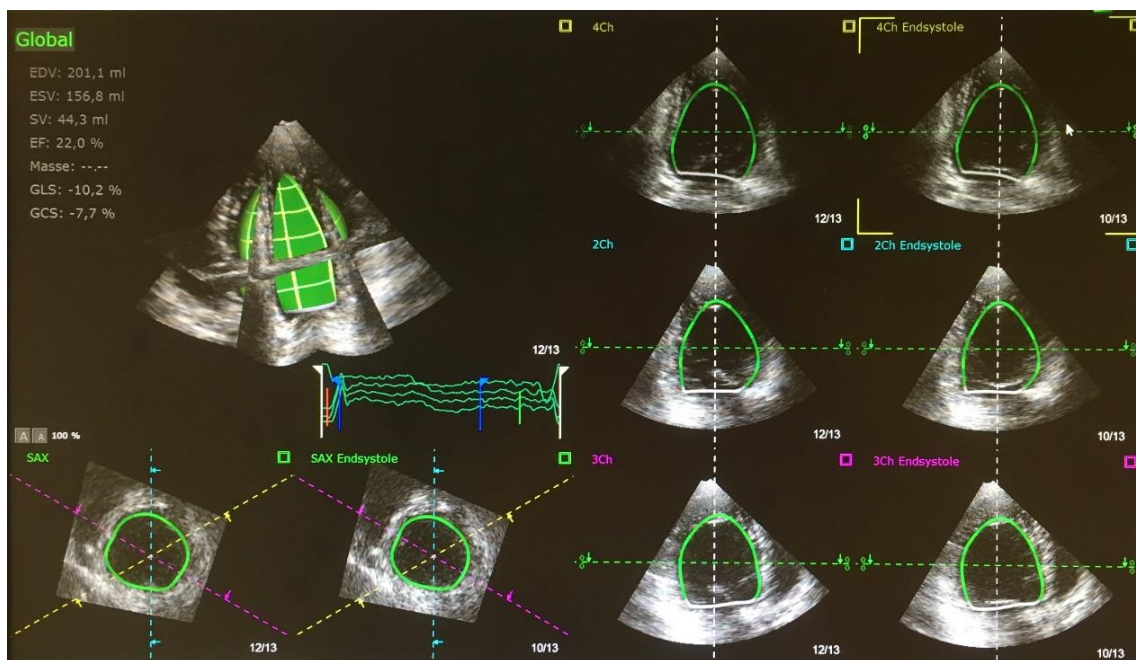


Abbildung 8: Analyse der 3D-Echo mit der Software TomTec. An die endokardialen Grenzen legt sich die grüne Markierung an, kann durch den Untersucher aber eigenständig angepasst werden. Die vier verschiedenen Achsen werden zu einem dreidimensionalen Modell zusammengefügt (links oben)

2.4 Statistische Analyse

Für die Statistische Analyse wurde das Programm SPSS Statistics 25 (SPSS Inc., IBM Company, Chicago, IL, USA) verwendet.

Ordinal und nominal verteilte Werte werden in absoluten und prozentualen Häufigkeiten angegeben. Jeweils zwei dieser Werte wurden in Kontingenztabelle verglichen.

Quantitative Werte, wie LVEF und SDI in verschiedenen Stimulationseinstellungen und Differenzen zwischen jeweils zwei miteinander verglichenen Werten, werden in Durchschnitt, Standardabweichung, Minimum und Maximum sowie in Quartilen angegeben. Untersuchungen mit dem Kolmogorov-Smirnov Tests zeigen, ob eine Normalverteilung vorlag. Im Falle einer zu kleinen Fallzahl wurde der Shapiro-Wilk Test angewandt (Reliability Analyses). Trat eine signifikante Abweichung von der Normalverteilung auf, wurden zwei unabhängige Stichproben mittel Mann Whitney U Test verglichen. War dies nicht der Fall wurde der T Test für unabhängige Stichproben angewandt. Der Vergleich von zwei abhängigen Variablen, wie bei den wiederholten Messungen unter verschiedenen Stimulationsmodi, kam bei nicht parametrischer Analyse der Wilcoxon Test für Paardifferenzen zum Einsatz, bei parametrischer Analyse der T Test für Paardifferenzen.

Die Auswahl des Tests für die Korrelationsanalysen von zwei metrischen Variablen war anhängig von der jeweiligen Verteilung. Die Spearman'sche Rangkorrelationsanalyse wurde bei einer signifikanten Abweichung von der Normalverteilung in mindestens einem Parameter genutzt, andernfalls wurde eine Pearson Korrelationsanalyse durchgeführt.

Zur Bestimmung und Beurteilung der Übereinstimmung der Messungen wurde eine Bland-Altman Analyse durchgeführt. Damit wurde die Reliabilität der Werte von einem Untersucher (Intra-Observer-Reliabilität) und von den beiden Untersuchern untereinander (Inter-Observer-Reliabilität) beschrieben.

Alle statistischen Tests wurden auf ein Signifikanzniveau von 5% zweiseitig getestet.

Eine Alphafehler-Kumulierung durch multiples Testen wurde nicht angewandt und die Ergebnisse wurden dementsprechend interpretiert.

3. Ergebnisse

Die Ergebnisse der zugrundeliegenden Studie wurden erstmals 2018 im International Journal of Cardiology veröffentlicht (Weigand et al., 2018) und werden im Folgenden ausführlich erläutert.

3.1 Patientencharakteristika

52 Patienten konnten für die Studie rekrutiert werden. Davon mussten elf im Verlauf ausgeschlossen werden: Bei zwei dieser elf Patienten war das Platzieren der linksventrikulären Sonde aufgrund der anatomischen Gegebenheiten nicht möglich. In neun Fällen zeigte sich intraoperativ oder kurz nach der Implantation eine Mikrodislokation der linksventrikulären Sonde, die dazu führte, dass die MPP-Einstellung nicht mehr möglich war. So konnten Daten von 41 Patienten gewonnen werden.

36 der 41 (87,8%) Patienten waren männlich. Der jüngste Patient war zum Zeitpunkt der Studiendurchführung 18, der älteste 83 Jahre alt. Das durchschnittliche Patientenalter lag bei 65,98 Jahren. *s. Abb. 9* 23 von 41 (56,1%) Patienten erhielten eine CRT-D Neuimplantation. Bei 26 (63,4%) lag eine ischämische Kardiomyopathie vor. Den NYHA Klassen I und II wurde 13 (31,7%), den Klassen III und IV 28 (68,3%) aller Patienten zugeordnet. Weitere Baseline Charakteristika sowie die Lage der linksventrikulären Sonde nach Implantation sind in *Tabelle 3* bzw. *Abbildung 10* aufgeführt.

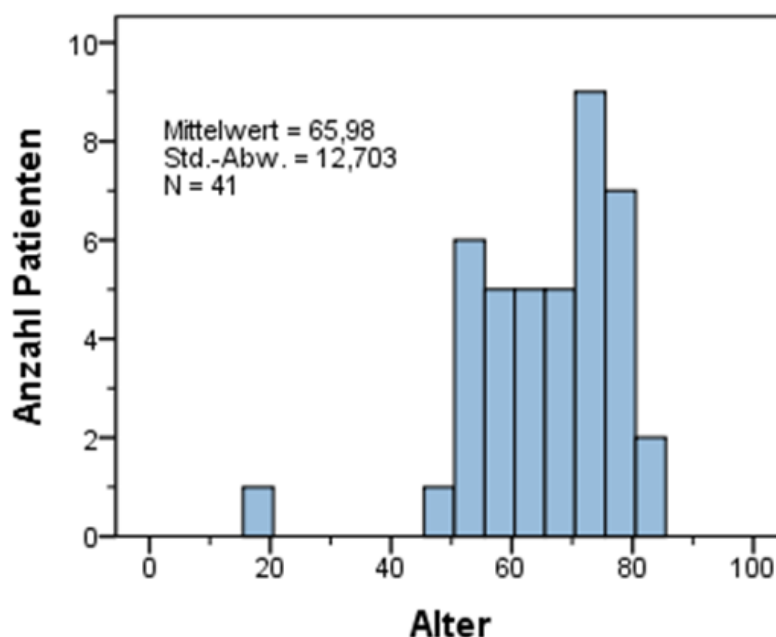


Abbildung 9: Altersverteilung Patientenkollektiv - Alter in Jahren

Tabelle 3: Baseline Charakteristika, Tabelle adaptiert nach Weigand et al. (2018)

Demographische Daten	N= 41
Alter (in Jahren) *	65,98 ± 12,703
Geschlecht männlich, N (%)	36 (87,8)
BMI (kg/m ²) *	27,1 ± 4,3
Implantationsindikationen	
Primärprävention, N (%)	26 (63,4)
Sekundärprävention, N (%)	15 (36,6)
Neuimplantation, N (%)	23 (56,1)
Upgrade, N (%)	18 (43,9)
Zugrundeliegende kardiale Erkrankung	
ICMP, N (%)	26 (63,4)
Nicht-ICMP, N (%)	15 (36,6)
Klinische Daten	
NYHA Klassifikation:	
I, N (%)	0
II, N (%)	13 (31,7)
III, N (%)	26 (63,4)
IV, N (%)	2 (4,9)
LVEF (%) *	27,2 ± 8,2
Rhythmus:	
Sinusrhythmus, N (%)	33 (80,5)
Vorhofflimmern/ flattern, N (%)	8 (19,5)
QRS-Dauer (ms) *	169,6 ± 28,6
Linksschenkelblock, N (%)	32 (78,0)

*Mittelwerte ± Standardabweichung;

BMI = Body Mass Index; ICMP = Ischämische Kardiomyopathie; NYHA = New York Heart Association, LVEF = Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

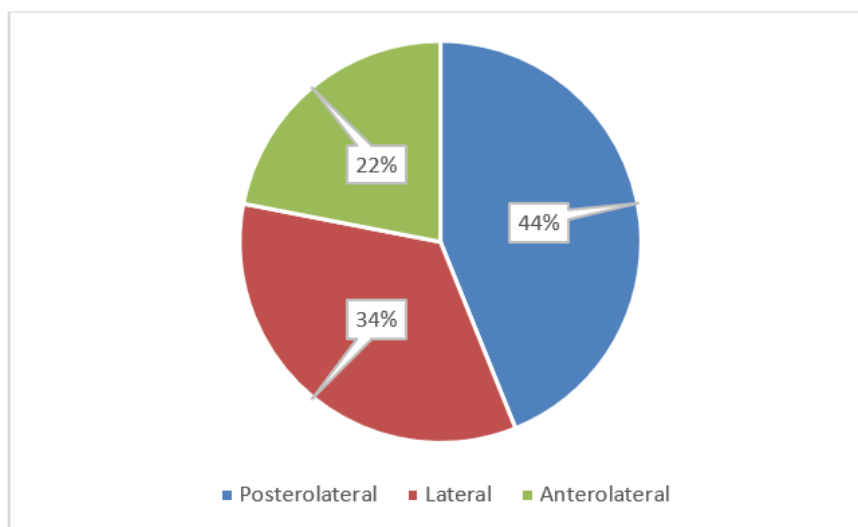


Abbildung 10: Lage der linksventrikulären Sonden nach erfolgreicher Implantation (N=41)

3.2 Analyse der Echtzeit dreidimensionalen-Echokardiographie

Anhand der 3D-Echo-Aufnahmen wurde bei allen Patienten die LVEF sowie der SDI für jede der vier Schrittmachereinstellungen gemessen: atriale Stimulation als Baseline (**AAI**), konventionelle biventrikuläre Stimulation über die beiden distalen (**BiV distal**) und proximalen (**BiV proximal**) Pole sowie Multipole Pacing (**MPP**).

In die Gruppe konventionell biventrikulär optimiert (**BiV optimiert**) fließen die Werte der Einstellung BiV distal oder BiV proximal ein, die bei dem jeweiligen Patienten die optimalere Einstellung darstellten.

3.2.1 Systolischer Dyssynchronie Index

Der SDI zeigt unter den verschiedenen Stimulationsarten folgende Mittelwerte mit Standardabweichung: für AAI $10,90 \pm 4,37\%$, für BiV distal $8,29 \pm 2,61\%$, für BiV proximal $7,84 \pm 2,82\%$, für BiV optimiert $7,24 \pm 2,30\%$ und für MPP $6,46 \pm 2,54\%$. Der niedrigste Mittelwert wird also unter MPP-Stimulation erreicht.

Gleiches gilt für den Median: Dieser liegt unter MPP bei 6,31%. Bei AAI (9,91%), BiV distal (7,6%), proximal (7,42%) und auch BiV optimiert (6,91%) ist der Median jeweils höher. *s.Tab.4*. Dementsprechend liegen die SDI Werte unter biventrikulärer und MPP Stimulation im Mittel unter dem prognostisch günstigen Wert von 9,8%. *s.Tab.4, s.Abb.11*

Tabelle 4: SDI Werte für die einzelnen Stimulationseinstellungen in Prozent [%]

	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum	Median
SDI AAI	10,90	4,37	4,77	23,05	9,91
SDI BiV distal	8,29	2,61	4,41	16,35	7,60
SDI BiV proximal	7,84	2,82	2,21	19,52	7,42
SDI BiV optimiert	7,24	2,30	2,21	13,21	6,91
SDI MPP	6,46	2,54	2,27	16,35	6,31

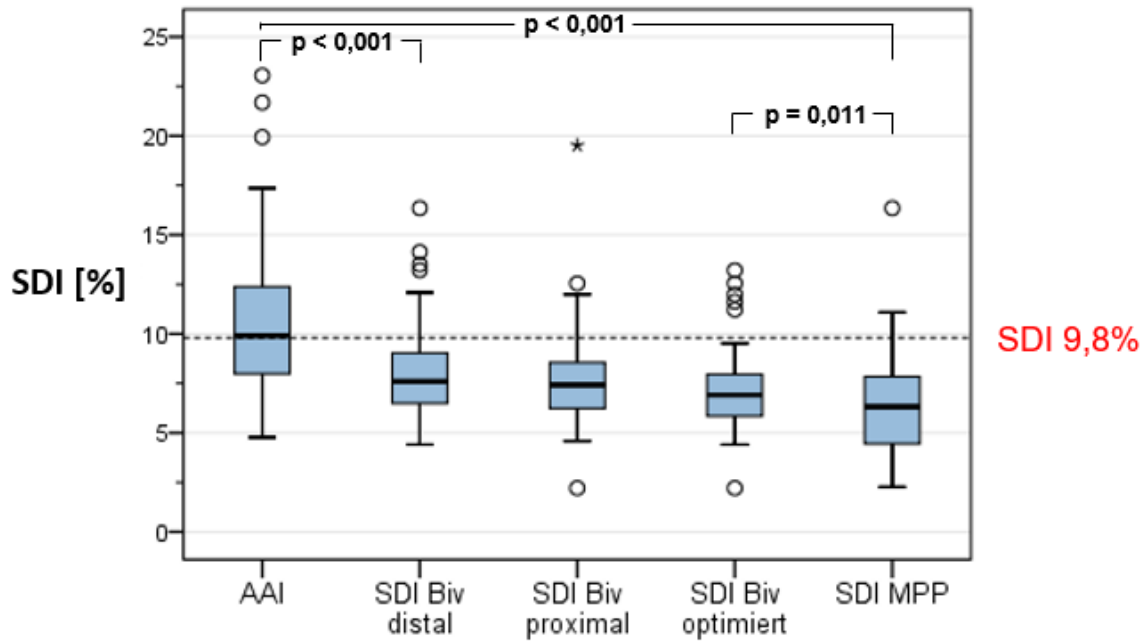


Abbildung 11: Verteilung der SDI Werte für die einzelnen Stimulationseinstellungen. Zusätzlich eingezeichnet ist der SDI Grenzwert von 9,8% für Ansprechen auf CRT (Kleijn et al., 2012). Gering modifizierte Variante der Graphik veröffentlicht durch Weigand et al. (2018)

Anschließend wurde die Differenz der Baseline- und MPP-Werte jeweils zu den Werten der anderen vier Einstellungen untersucht: Die SDI Werte unter AAI Stimulation sind statistisch signifikant größer (Wilcoxon-Test für Paardifferenzen, $p < 0,001$ für alle Vergleiche), die SDI Werte unter MPP-Stimulation sind dagegen statistisch signifikant kleiner im Vergleich zu allen anderen Einstellungen (Wilcoxon-Test für Paardifferenzen, $p < 0,001$, außer für BiV optimiert: $p = 0,011$). s.Tab.5 & 6, s.Abb.12 & 13

Tabelle 5: Ergebnisse Statistik Wilcoxon-Test: Differenzen der SDI AAI Werte zu denen der anderen vier Einstellungen

	Z (basierend auf positiven Rängen)	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
SDI BiV distal - SDI AAI	-4,529	0,000
SDI BiV proximal - SDI AAI	-4,866	0,000
SDI BiV optimiert - SDI AAI	-5,345	0,000
SDI MPP - SDI AAI	-5,229	0,000

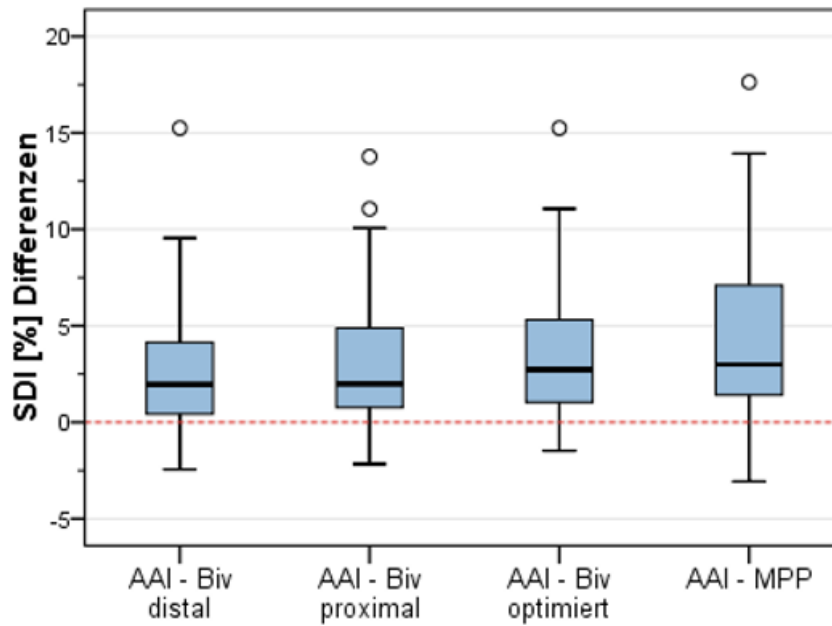


Abbildung 12: SDI AAI Differenzen zu den anderen vier Stimulationseinstellungen

Table 6: Ergebnisse Statistik Wilcoxon-Test: Differenzen der SDI MPP Werte zu denen der anderen vier Stimulationseinstellungen

	Z (Basiert auf positiven Rängen)	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
SDI AAI – SDI MPP	-5,229	0,000
SDI BiV distal - SDI MPP	-3,959	0,000
SDI Biv proximal - SDI MPP	-3,609	0,000
SDI BiV optimiert - SDI MPP	-2,533	0,011

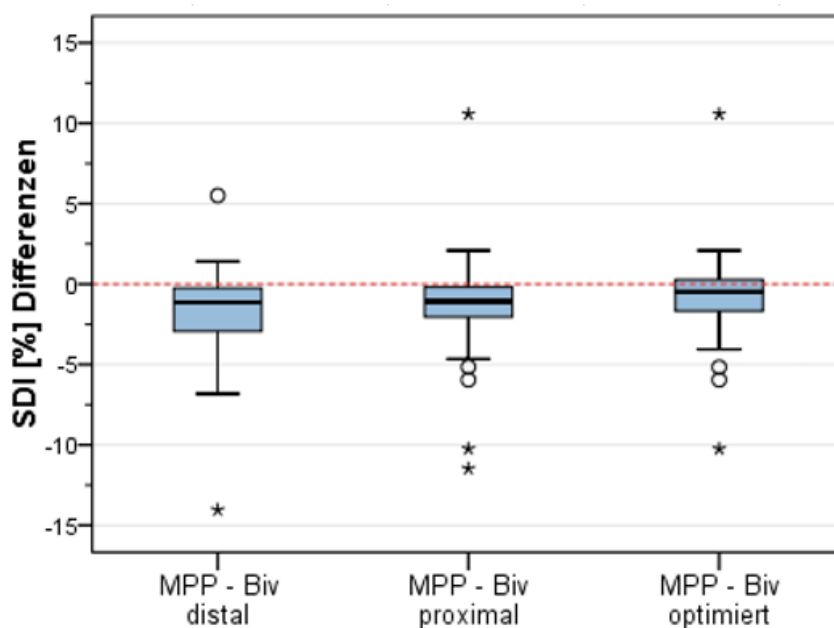


Abbildung 13: SDI MPP Differenzen zu den verschiedenen BiV Einstellungen

3.2.2 Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Die LVEF zeigt bei AAI Stimulation einen Mittelwert von $26,57 \pm 7,97\%$ und einen Median von $27,24\%$. Diese erhöhen sich unter konventioneller biventrikulärer Stimulation bei BiV distal auf $28,10 \pm 7,62\%$ und $28,05\%$, bei BiV proximal auf $28,32 \pm 7,28\%$ und $28,57\%$ und bei BiV optimiert auf $29,31 \pm 7,31\%$ und $29,55\%$. Der höchste Mittelwert und der höchste Median für die LVEF werden unter MPP Stimulation gemessen: $30,74 \pm 7,84\%$ und $30,59\%$. *s.Tab.7, s.Abb.14*

Tabelle 7: LVEF Werte für die einzelnen Stimulationseinstellungen in Prozent [%]

	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum	Median
LVEF AAI	26,57	7,97	11,77	40,46	27,24
LVEF BiV distal	28,10	7,62	13,69	42,21	28,05
LVEF BiV proximal	28,32	7,28	13,07	42,98	28,57
LVEF BiV optimiert	29,31	7,37	13,69	42,98	29,55
LVEF MPP	30,74	7,84	14,63	44,99	30,59

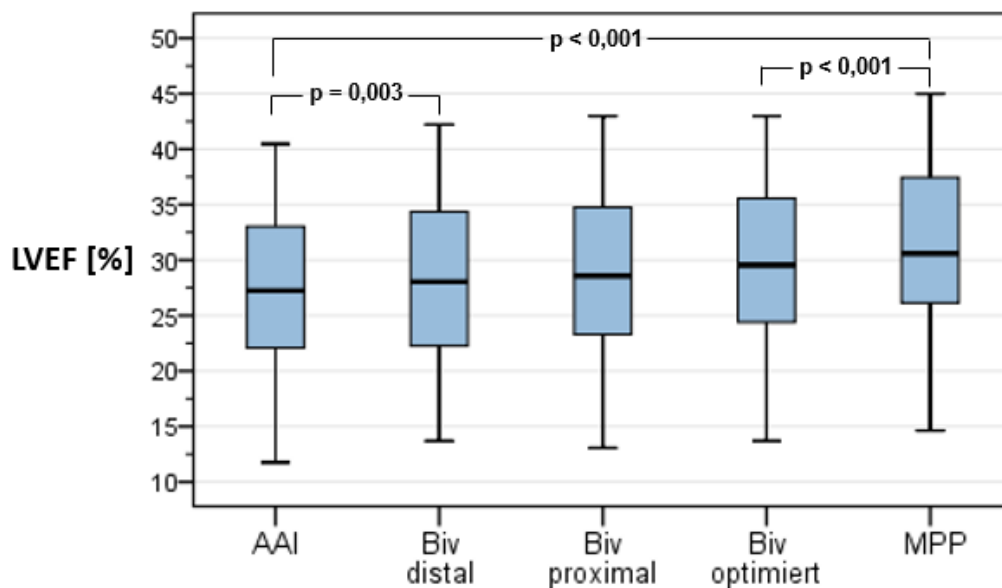


Abbildung 14: LVEF unter den verschiedenen Stimulationseinstellungen. Gering modifizierte Variante der Graphik veröffentlicht durch Weigand et al. (2018)

Der Vergleich der Differenzen der LVEF Werte von Baseline und MPP Stimulation jeweils zu den anderen vier Stimulationseinstellungen zeigt Folgendes: Die LVEF unter AAI Stimulation ist statistisch signifikant niedriger im Vergleich zu allen anderen Einstellungen. Im t-Test für unverbundene Stichproben liegt für BiV distal und BiV proximal jeweils $p=0,03$ vor, und für BiV optimiert und MPP war $p \leq 0,001$. *s.Tab.8*
 Unter MPP-Stimulation ist die LVEF statistisch signifikant höher als unter allen anderen Einstellungen (t-Test für verbundene Stichproben, $p < 0,001$ für alle Vergleiche) *s.Tab.8 & 9, s.Abb.15 & 16*

Tabelle 8: Test bei gepaarten Stichproben: Vergleich zu LVEF AAI Baseline (Angaben in Prozent [%])

	Gepaarte Differenzen			T	df	Signifikanz 2-seitig
	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes			
LVEF AAI - LVEF BiV distal	-1,43070	3,05889	0,47772	-3,204	40	0,003
LVEF AAI - LVEF BiV proximal	-1,74801	3,47018	0,54195	-3,225	40	0,003
LVEF AAI - LVEF BiV optimiert	-2,74056	3,30693	0,51646	-5,306	40	0,000
LVEF AAI - LVEF MPP	-4,16561	3,83143	0,59837	-6,962	40	0,000

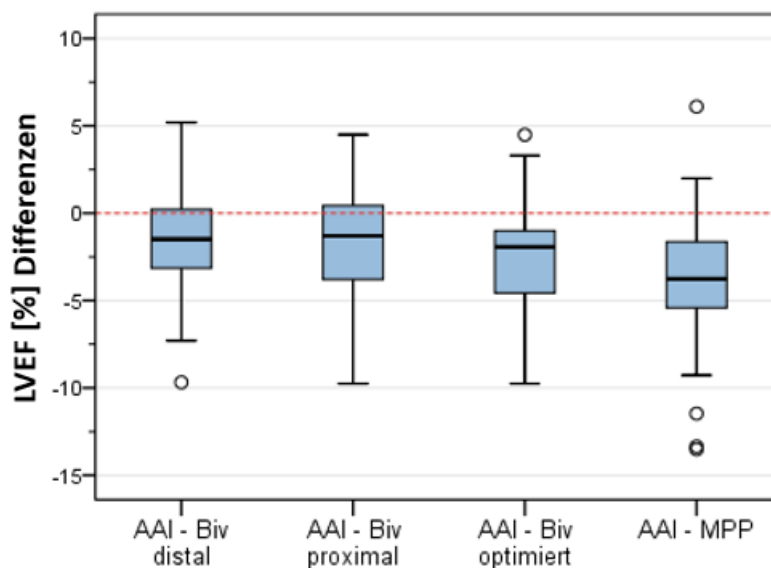
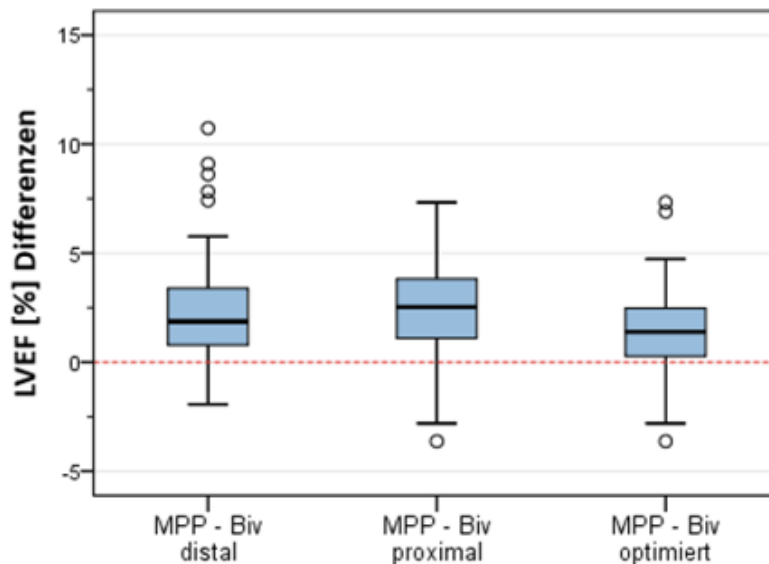


Abbildung 15: LVEF AAI Differenzen zu den anderen vier Einstellungen

Tabelle 9: Test bei gepaarten Stichproben: Vergleich zu LVEF MPP (Angaben in Prozent [%])

	Gepaarte Differenzen					
	Mittelwert	Standard-abweichung	Standardfehler des Mittelwertes	T	df	Signifikanz 2-seitig
LVEF MPP - LVEF AAI	4,16561	3,8143	0,59837	6,962	40	0,000
LVEF MPP - LVEF BiV distal	2,63492	2,8830	0,44795	5,882	40	0,000
LVEF MPP - LVEF BiV proximal	2,41760	2,42236	0,37831	6,391	40	0,000
LVEF MPP - LVEF BiV optimiert	1,42506	2,14960	0,33571	4,245	40	0,000

**Abbildung 16:** LVEF MPP Differenzen zu Werten der Biventrikulären Stimulationsarten

3.3 Sekundäranalyse

Zudem wurde ein möglicher Einfluss anderer Merkmale der Patienten auf die Ergebnisse in 3.2 untersucht, also auf die Differenzen der LVEF und SDI Werte (von AAI bzw. MPP Stimulation auf die jeweils andere und die BiV Stimulationsgruppen distal, proximal und optimiert). Dabei zeigen sich folgende Ergebnisse:

Einfluss Alter und Geschlecht:

Der Einfluss des Alters auf die Differenzen wurde mit Hilfe des Spearman'schen Rangkorrelationskoeffizienten berechnet: Eine schwache positive und statistisch signifikante Korrelation zum Alter kann dabei hinsichtlich der Differenz zwischen SDI

AAI und SDI BiV distal nachgewiesen werden ($Rho = 0,352$; $p=0,024$). Alle weiteren Korrelationskoeffizienten sind auf dem 0,05 Niveau nicht statistisch signifikant.

Die Untersuchung der Geschlechterverteilung der Studienpopulation zeigt keinen nachweisbar statistisch signifikanten Unterschied der LVEF Werte noch der SDI Werte zur MPP Gruppe (U-Test, $p \geq 0,05$). Statistisch signifikante Unterschiede zeigen sich nur hinsichtlich der Differenz SDI AAI zu SDI BiV distal und der Differenz SDI AAI zu SDI BiV optimiert (U-Test, $p=0,031$ und $p=0,035$).

Einfluss Ischämische Kardiomyopathie:

Die Differenzierung nach dem Vorliegen einer ischämischen Kardiomyopathie zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich der Differenz der LVEF unter MPP zu der LVEF der Gruppe BiV proximal (U-Test, $p=0,030$). Dagegen weist weder einer der anderen LVEF-Differenzen noch eine der SDI-Differenzen einen statistisch signifikanten Unterschied auf (U-Test, $p \geq 0,05$).

Einfluss QRS-Dauer/ Linksschenkelblock/ Rechtsschenkelblock:

Die QRS-Dauer, ein Linksschenkel- oder Rechtsschenkelblock beeinflussen die berechneten LVEF- und SDI-Wert-Differenzen unseren Rechnungen zufolge nicht statistisch signifikant (U-Test, $p \geq 0,05$).

Einfluss LVEF Baseline:

Zu den oben genannten Differenzen der LVEF zwischen der MPP und den BiV Gruppen hat die LVEF der AAI Baseline keine statistisch signifikante Korrelation (Spearman-Korrelation, $|R| < 0,2$, $p \geq 0,05$). Mäßig, negative und statistisch signifikante Korrelationen zeigen sich hingegen zu den SDI AAI Differenzen (BiV proximal: $R=-0,358$, $p=0,018$; BiV optimiert.: $R=-0,459$, $p=0,003$ und MPP: $R=-0,372$, $p=0,017$). Ein Zusammenhang zu den MPP SDI Differenzen ist nicht nachweisbar.

Weitere

Des Weiteren zeigen weder die NYHA Klasse noch der kardiale Rhythmus der Patienten vor dem Eingriff einen nachweisbaren statistisch signifikanten Einfluss auf die gemessenen SDI und LVEF Werte nach CRT Implantation. Gleiches gilt für die Lage der linksventrikulären Sonde. Ob eine Neuimplantation oder eine Systemumstellung vorgenommen wurde, scheint ebenfalls nicht im Zusammenhang mit den gemessenen Werten zu stehen. s. *Tab.10*

Tabelle 10: Zusammenfassung: Ergebnisse der Sekundäranalyse, Einfluss der Baseline-Charakteristika auf den SDI, adaptiert nach Weigand et al. (2018).

Variable	Statistischer Test	Ergebnisse
Alter	Spearman Korrelation	$R < 0,4$
Männlich vs. Weiblich	Mann-Whitney-U	Nicht signifikant
ICMP vs. Non-ICMP	Mann-Whitney-U	Nicht signifikant
QRS-Dauer	Spearman Korrelation	$ R < 0,25$; nicht signifikant
LBBB vs. Non-LBBB	Mann-Whitney-U	Nicht signifikant
LVEF Baseline	Spearman Korrelation	$R < 0,5$
NYHA I+II vs. III+IV	Mann-Whitney-U	Nicht signifikant
Sinusrhythmus vs. Vorhofflimmern/-flattern	Mann-Whitney-U	Nicht signifikant
Lage der Sonde	Kruskal-Wallis	Nicht signifikant
Neuimplantation vs. Upgrade	Mann-Whitney-U	Nicht signifikant

ICMP= ischämische Kardiomyopathie; NYHA= New York Heart Association; LBBB= Linksschenkelblock; LVEF= linksventrikuläre Ejektionsfraktion; nicht signifikant für $p \geq 0,05$

3.4 Reproduzierbarkeit

Zur Bewertung der Reproduzierbarkeit der 3D-Echo Analysen wertete ein Untersucher (Observer 1) erst alle Aufnahmen und dann 15 ein zweites Mal aus. Ein anderer Untersucher (Observer 2) analysierte die Werte von 15 Patienten, um diese mit denen des Observer 1 zu vergleichen.

Intraobserver Reliabilität

Berechnet nach dem Pearson Korrelationskoeffizienten zeigt sich zwischen den ersten und den zweiten Messungen von Observer 1 eine Korrelation der SDI Werte bei gepaarten Stichproben von $R=0,752$ bis $R=0,966$ ($p=0,001/ p<0,001$). Für die LVEF Werte zeigen sich Korrelationen von $R= 0,997$ bis $R= 0,999$ ($p<0,001$). Je näher R dabei an 1 liegt, desto eher kann von einer Korrelation der beiden Variablen ausgegangen werden.

Der t-Test für verbundene Stichproben kann keinen statistisch signifikanten Unterschied der SDI Werte zwischen den gepaarten Stichproben nachweisen ($p \geq 0,05$). *s.Abb.17* Für die LVEF Werte zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede für einige Werte, der Wert der ersten Messung ist meist niedriger als der der zweiten Messung (Test bei gepaarten Stichproben, Signifikanz zweiseitig: $p=0,020$; $p=0,222$; $p=0,035$; $p=0,708$). *s.Abb.18*

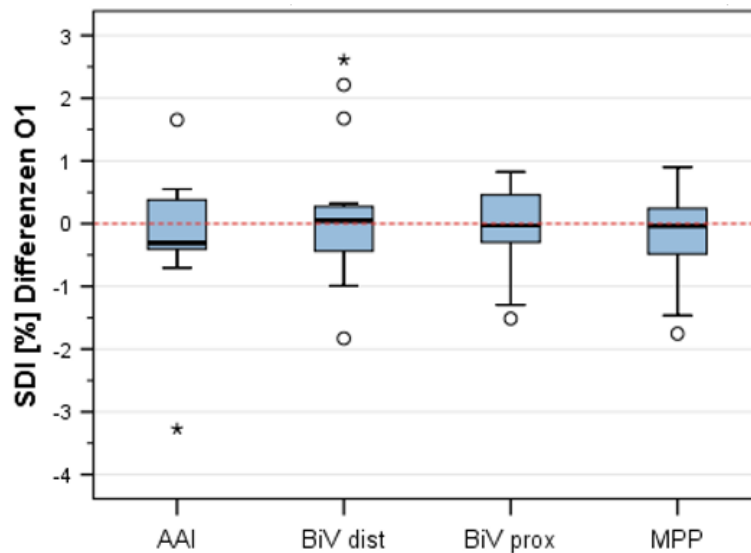


Abbildung 17: SDI Differenzen der Werte von Observer 1 (O1) der einzelnen Gruppen

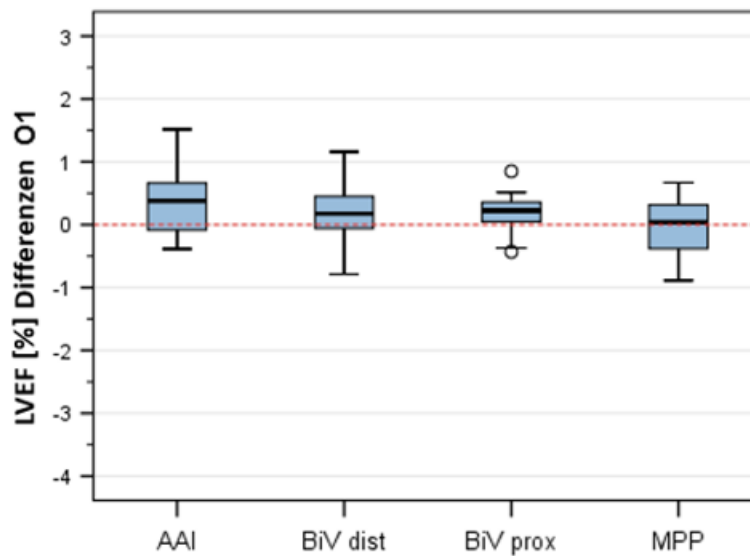


Abbildung 18: LVEF Differenzen der Werte von Observer 1 (O1) der einzelnen Gruppen

Die Reliabilität gemessen am Intraklassenkorrelationskoeffizienten (ICC) zeigt für die LVEF und SDI Werte folgende durchschnittliche Werte:

LVEF AAI 0,998; LVEF BiV distal 0,999; LVEF BiV proximal 0,999; LVEF MPP 0,999; SDI AAI 0,971; SDI BiV distal 0,861; SDI BiV proximal 0,948; SDI BiV MPP 0,981 ($p < 0,001$). Es ergeben sich also zusammengefasst Durchschnittswerte von 0,99875 für den ICC LVEF und 0,94025 für den ICC SDI.

Die ICC Werte der LVEF liegen somit insgesamt etwas näher an eins als die des SDI. Je dichter sie an eins liegen, desto höher ist die Übereinstimmung. Bei den Schätzungen wurde davon ausgegangen, dass kein Wechselwirkungseffekt vorliegt.

Interobserver Reliabilität

Der Pearson Korrelationskoeffizient für die SDI Werte liegt bei den Messungen von Observer 1 und Observer 2 zwischen $R=0,826$ und $R=0,951$ ($p<0,001$). Für die LVEF Werte liegt er zwischen $R=0,985$ und $R=0,994$ ($p<0,001$).

Ein statistisch signifikanter Unterschied der SDI Werte zwischen den beiden Untersuchern kann unter AAI Stimulation festgestellt werden (t-Test für verbundene Stichproben, $p=0,002$). Für die übrigen Stimulationseinstellungen zeigt sich weder für die SDI noch LVEF Werte ein statistisch signifikanter Unterschied ($p\geq 0,05$). s.Abb.19 & 20

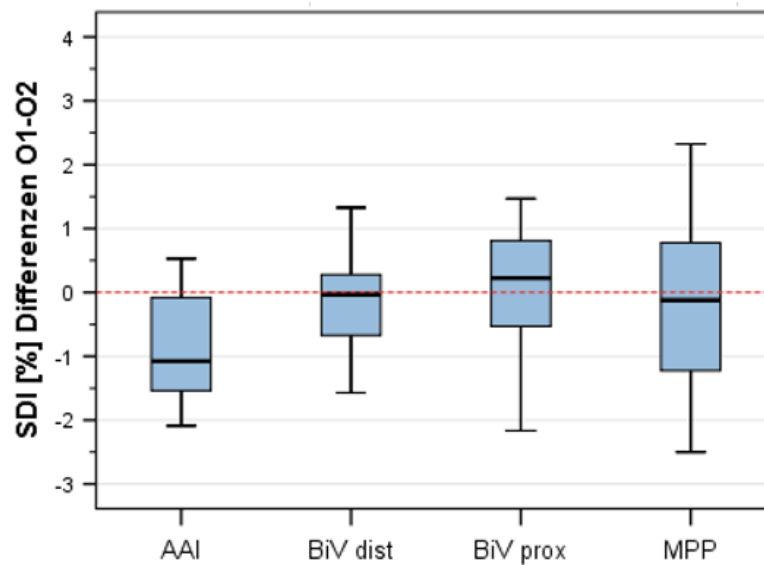


Abbildung 19: Differenzen der SDI Werte von Observer 1 (O1) und Observer 2 (O2) in den einzelnen Gruppen

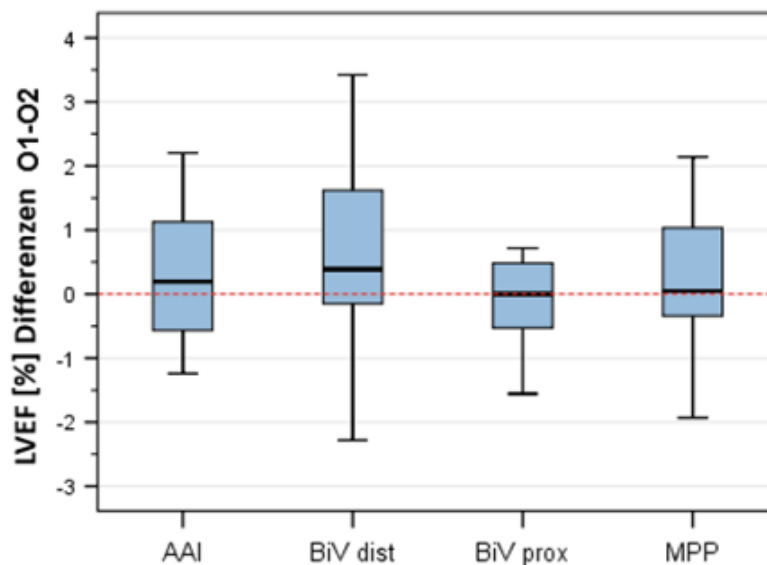


Abbildung 20: Differenzen der LVEF Werte von Observer 1 (O1) und Observer 2 (O2) in einzelnen Gruppen

Der ICC zeigt für die Messungen von Observer 1 und 2 folgende Werte: LVEF AAI 0,995; LVEF BiV distal 0,991; LVEF BiV proximal 0,997; LVEF MPP 0,995; SDI AAI 0,954; SDI BiV distal 0,942; SDI BiV proximal 0,903; SDI MPP 0,941 ($p < 0,001$). Daraus ergeben sich Durchschnittswerte von 0,9945 für den ICC LVEF und von 0,935 für den ICC SDI. Für die ICC Werte gilt gleiches, wie oben aufgeführt.

4. Diskussion

Die kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) ist eine etablierte Therapie der fortgeschrittenen Herzinsuffizienz und Bestandteil der internationalen Leitlinien (Ponikowski et al., 2016). Es sprechen jedoch circa 30% der Patienten nicht adäquat auf diese Therapie an (Abraham et al., 2002; Bax et al., 2004; Lecoq et al., 2005; Van Bommel et al., 2009). Das Multipole Pacing (MPP) mittels einer quadripolaren linksventrikulären Sonde erzielt in diesem Bereich Fortschritte (Forleo et al., 2016; Pappone et al., 2015a; Pappone et al., 2015b; Zanon et al., 2015; Zanon et al., 2016). Ziel der CRT grundsätzlich ist, die linksventrikuläre Synchronisation zu optimieren, somit kann die Hämodynamik und Klinik verbessert werden (Bax et al., 2004). Die Echtzeit dreidimensionale-Echokardiographie (3D-Echo) kann die linksventrikuläre Synchronie zuverlässig bestimmen und der Systolische Dyssynchronie Index (SDI) ist ein Maß hierfür (Kapetanakis et al., 2005). Das Ziel dieser Arbeit ist, den akuten Effekt des MPP auf die linksventrikuläre Dyssynchronie und Funktion mittels 3D-Echo zu evaluieren. Die Ergebnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen: Der SDI verbessert sich sowohl im Vergleich zur Baseline als auch zu allen getesteten konventionellen biventrikulären Stimulationseinstellungen (BiV distal/ proximal/ optimiert) statistisch signifikant. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) verbessert sich ebenfalls statistisch signifikant unter MPP im Vergleich zur Baseline und zu jeder BiV-Einstellung. Außerdem sind die Verbesserungen von SDI und LVEF nicht relevant von den Baseline-Charakteristika beeinflusst. (Weigand et al., 2018)

4.1 Patientenkollektiv

41 Patienten wurden für diese Studie erfolgreich mit MPP fähigen CRT-D Geräten mit quadripolarer linksventrikulärer Sonde versorgt. Das Durchschnittsalter dieser Patienten liegt mit rund 66 Jahren nur wenige Jahre unter denen von großen MPP Studien der letzten Jahre (Behar et al., 2015; Forleo et al., 2016; Leclercq et al., 2019; Leyva et al., 2017). Die Patientenpopulationen der Studien, die der Leitlinie als Grundlage für die CRT Indikation dienen, weisen in etwa das gleiche durchschnittliche Alter auf. (Bristow et al., 2004; Cleland et al., 2013; Cleland et al., 2005; Ponikowski et al., 2016). Die Geschlechterverteilung liegt mit 87,8% deutlich auf der Seite der männlichen Patienten. Diese sind in den meisten Studien zur CRT in der Überzahl (Herz et al., 2015). Welchen Einfluss das Geschlecht auf den Effekt der CRT haben kann, wird in einem späteren Abschnitt thematisiert. Des Weiteren liegt vor Implantation im Mittel eine reduzierte

LVEF von 27,2% und eine QRS-Dauer von 169,6ms vor. 80,5% der Patienten zeigen einen Linksschenkelblock und bei 61% konnte die Ätiologie der Herzinsuffizienz einer ischämischen Kardiomyopathie zugeordnet werden. Verglichen mit den Patientenpopulationen verschiedener MPP Studien mit großen Fallzahlen der letzten Jahre (Behar et al., 2015; Forleo et al., 2016; Leclercq et al., 2019; Leyva et al., 2017) sowie mit denen, die in den Leitlinien zitierten Studien (Bristow et al., 2004; Cleland et al., 2013; Cleland et al., 2005; Ponikowski et al., 2016), fallen keine ausgeprägten Abweichungen der Patientencharakteristika zu dieser Studie auf.

4.2 Quadripolare linksventrikuläre Sonde

Implantation

Schon Burger et al. beschreiben die ersten Implantationen quadripolarer linksventrikulärer Sonden in der Handhabung als vergleichbar mit denen der konventionellen Sonden. Zudem schätzen sie die Lage der quadripolaren Sonde als stabiler ein. In drei von 30 Patienten kann diese Sonde aus anatomischen Gründen jedoch nicht eingesetzt werden und es muss auf eine kleinere Sonde oder epikardiales Pacing zurückgegriffen werden. In zwei Fällen zeigt sich die Lage der Sonde als nicht stabil. (Burger et al., 2011)

Bei der Implantation der quadripolaren linksventrikulären Sonden treten auch in dieser Studie vereinzelt Schwierigkeiten auf. Bei zwei Patienten kann die Sonde nicht platziert werden. Geschuldet ist dies den individuellen anatomischen Gegebenheiten. Dieses Problem ist bereits beschrieben und nicht beeinflussbar. In diesen Fällen muss auf andere Sonden oder Techniken zurückgegriffen werden. Der weitaus häufigere Grund für den Ausschluss aus der Studie ist jedoch bedingt durch eine Mikrodislokation der Sonde intraoperativ oder kurz nach der Intervention. Diese minimale Bewegung in Richtung des koronaren Sinus bis die Sonde eine stabile Position einnimmt bedeutet, dass kein MPP mehr möglich ist. Die proximalen Elektroden liegen nicht mehr am linksventrikulären Myokard. Dies tritt in 9 Patienten auf, also in 17% aller Patienten. (Weigand et al., 2018) In den wenigsten MPP Studien wird dieses Problem erwähnt. Burger et al. können die intraoperativen Dislokationen im gleichen Eingriff beheben (Burger et al., 2011), ebenso bei Calò et al., hier tritt in zwei von 22 Patienten eine Dislokation auf (Calò et al., 2014). Ziacchi et al. beobachten in 6% ihrer Patienten eine Instabilität der Sonde und assoziieren diese mit verschiedenen anatomischen Gegebenheiten der Venen, wie zu weite oder zu kurze Venen und flache Abgänge dieser aus dem Sinus coronarius (Ziacchi et al., 2016). Behar et al. beschreiben dagegen signifikant weniger Dislokationen bei quadripolaren

linksventrikulären Sonden im Vergleich zu den konventionellen Sonden (Behar et al., 2015).

Die in dieser Studie beobachteten Mikrodislokationen in einer nicht unerheblichen Anzahl an Patienten bedeutet zwar, dass die MPP-Stimulation nicht mehr möglich ist, jedoch kann über die distalen Pole das linksventrikuläre Myokard stimuliert werden. Somit ist eine BiV-Stimulation möglich. Wie bereits erläutert, bieten auch auf BiV-Stimulation eingestellte quadripolare Sonden durch die mögliche Umprogrammierung einen Überlebensvorteil und verringerte durch Herzinsuffizienz bedingte Hospitalisierungsraten (Leyva et al., 2017). Die Patienten sind somit keinem Nachteil einer Reintervention und den damit einhergehenden Risiken ausgesetzt. Da ein methodischer Fehler ausgeschlossen werden konnte, müssen zukünftige Studien die genaue Ursache für das gehäufte Auftreten von Mikrodislokationen bei diesen Sonden klären.

Die Positionierung der linksventrikulären Sonde ist Bestandteil einiger Studien: Es kristallisiert sich dabei heraus, dass die apikale Lage mit schlechteren Ergebnissen einhergeht. Die Patienten haben ein signifikant höheres Risiko ein Herzversagen oder einen Herztod zu erleiden. (Singh et al., 2011; Thebault et al., 2012) Thebault et al. zeigen zusätzlich, dass sich bei lateraler und nicht-apikaler Lage der linksventrikulären Sonde im Vergleich zur apikalen und nicht-lateralen Lage die QRS-Dauer nach zwölf Monaten signifikant verkürzt (Thebault et al., 2012). Da die QRS-Dauer, wie zuvor erläutert, ein Maß für die linksventrikuläre Synchronie darstellt (Fauchier et al., 2003), kann davon ausgegangen werden, dass diese Positionierung der Sonde mit einer höheren Synchronie des linken Ventrikels einhergeht. Zu beachten ist dabei natürlich, dass die Aussagekraft der QRS-Dauer über die linksventrikuläre Synchronie begrenzt ist (Kapetanakis et al., 2005). In dieser Studie wurde die apikale Positionierung deshalb vermieden. So kam die quadripolare Sonde in neun Patienten anterolateral, in 14 Patienten lateral und in 18 Patienten posterolateral zum Liegen. Eine weitere Optimierung z.B. durch 3D-Echo gesteuerte Platzierung bringt keine weiteren klinischen Vorteile (Badran et al., 2017) und wurde deshalb nicht durchgeführt.

Potenzielle Schwachstellen des Materials

Bei den vielen medizinischen Vorteilen des MPP gegenüber einfacher bipolarer Stimulation sollte man jedoch nicht außer Acht lassen, dass diese Stimulationsart auch mit höheren Materialkosten verbunden ist. Evaluiert haben die Kosten-Effektivität unter

anderem Behar et al., sie untersuchen die entstehenden Kosten der CRT-Systeme mit quadripolaren Sonden im Vergleich zu konventionellen CRT-Systemen mit bipolaren Sonden über einen Zeitraum von fünf Jahren. Sie kommen zu dem eindeutigen Schluss, dass die zu Beginn zusätzlichen Kosten für die quadripolaren Systeme von 1.398 bis 3.600 US-Dollar nicht nur gerechtfertigt sind, sondern sich der Einsatz von diesen in Bezug auf die Kosten als hoch effektiv erweist. Der Einsatz von CRT-Systemen mit quadripolaren Sonden verringert die Gesamtkosten. Begründen können sie diesen Effekt durch niedrigere Hospitalisierungsraten durch Herzinsuffizienzverschlechterung und weniger Reinterventionen in dieser Gruppe. Diese Studie bezieht sich jedoch nur auf das britische Gesundheitssystem. (Behar et al., 2016) Studien aus Italien (Forleo et al., 2015) und den USA (Corbisiero et al., 2016) zeigen ebenfalls die hohe Effektivität in den jeweiligen nationalen Gesundheitssystemen und zwar schon über erheblich kürzere Zeiträume. Da sich die Studien auf andere Länder als Deutschland beziehen, ist eine direkte Übertragung dieses Effekts problematisch. Es ist jedoch anzunehmen, dass sich auch hierzulande die Hospitalisierungsraten und die Anzahl der Reinterventionen durch CRT mit quadripolaren Sonden verringern und somit auch weniger Kosten für das Gesundheitssystem entstehen. Für eine genauere Evaluation sind aber Studien über die Kosten im deutschen Gesundheitssystem nötig. In den oben genannten Studien wurden außerdem nur die bipolare Stimulation getestet, quadripolare Sonden mit eingeschaltetem MPP sind hier nicht erfasst. Ob hierdurch eine weitere Reduktion der Kosten durch verringerte Hospitalisierungsraten durch Herzinsuffizienzverschlechterung entstehen, ist wahrscheinlich, muss aber ebenfalls noch untersucht werden.

Neben den Kosten birgt das Material weitere mögliche Schwachstellen. Akerstrom et al. beobachten, dass die Batterielaufzeiten unter MPP verkürzt sind. Dies bedeutet ein früheres Austauschen des Aggregats, also auf einen langen Zeitraum gesehen mehr Eingriffe für die Patienten einhergehend mit den dazugehörigen Risiken und Komplikationen. Sie zeigen jedoch auch, dass bei niedriger Reizschwelligrenze ($\leq 4.0V$) die Batterielaufzeit nur gering reduziert ist. Sie empfehlen nun, diese Einstellung zu nutzen oder nur bei Patienten, die sich unter BiV Stimulation als Non-Responder erweisen, MPP zu aktivieren. (Akerstrom et al., 2018) In weiteren Untersuchungen zeigt letzteres jedoch keine höheren Responderraten im Vergleich zu BiV-Stimulation (Leclercq et al., 2019).

Nun ist zu diskutieren, ob sich in Hinsicht auf die Risiken und Komplikationen, die mit einem Aggregatwechsel einhergehen, die MPP Aktivierung gerechtfertigt ist. Es ist

zudem anzunehmen, dass wiederum mehr Kosten durch Materialwechsel, Intervention und Versorgung möglicher Komplikationen im Anschluss entstehen. Akerstrom et al. berechnen die Batterielaufzeit unter MPP je nach Reizschwelligengrenze zwischen 7,0 und 8,4 Jahre (Akerstrom et al., 2018). Die zuvor erwähnte Kostenanalyse von Behar et al. untersucht keine CRT-Systeme mit aktiviertem MPP und bezieht bei einer Studienlaufzeit von fünf Jahren auch nicht die Aggregatwechsel durch Batterieerschöpfung mit ein (Behar et al., 2016). Weitere Studien über einen längeren Zeitraum und mit aktiviertem MPP sind also nötig, um sowohl die Risiken der verringerten Batterielaufzeit durch dieses als auch die Kosten-Effizienz zu evaluieren.

4.3 Echtzeit dreidimensionale-Echokardiographie und Offline-Analyse

Wie zuvor bereits erläutert, gilt die 3D-Echo als klinisch praktikabel und erlaubt über den SDI eine linksventrikuläre Dyssynchronie zuverlässig zu bestimmen. (Kleijn et al., 2012) Die 3D-Echo Untersuchungen in dieser Studie wurden alle von einem Echokardiographie-erfahrenen Arzt durchgeführt. Zudem wurde eine Verblindung sichergestellt, sodass der Untersucher die Ergebnisse nicht durch sein Vorwissen beeinflussen konnte.

Es folgt die Offline-Analyse der gewonnenen Daten. Aly et al. zeigen, dass zwischen den SDI-Werten Unterschiede abhängig davon auftreten, mit welchem Software-Programm diese berechnet werden. Das TomTec Software-Programm misst signifikant höhere Werte als QLAB und die Sensitivität und Spezifität sind mit 95% und 100% gegenüber 70% und 83% besser. Deshalb sollte stets die gleiche Software verwendet werden, um die Vergleichbarkeit der Werte zu garantieren. (Aly et al., 2012) So kam in dieser Studie einzig die TomTec Software zum Einsatz.

Die genutzte SDI Analyse mittels 16 Segmenten ist außerdem am wenigsten von der Bildqualität beeinflusst (Russo et al., 2012) und in dieser Studie musste kein Patient wegen schlechter Bildqualität ausgeschlossen werden.

Da die Software teilweise die Grenzen des linken Ventrikels nicht korrekt erkennt, wurden diese von zwei verschiedenen Untersuchern kontrolliert und gegebenenfalls verbessert. Dieser Schritt ist durch die subjektive Wahrnehmung des Untersuchers beeinflusst. Die Reproduzierbarkeit wurde daher untersucht und wird in einem folgenden Abschnitt diskutiert.

4.4 Multipole Pacing Effekt

SDI Ergebnisse

Einige Studien beschäftigen sich bereits gezielt mit der linksventrikulären Dyssynchronie unter MPP: Gemessen anhand verschiedener, mittels 2D-Echo bestimmter Parameter kann gezeigt werden, dass sich diese akut nach Implantation im Vergleich zu BiV-Stimulation verbessert (Osca et al., 2015; Rinaldi et al., 2013). Auch die QRS-Komplexe tendieren dazu, unter MPP schmaler zu werden, was als eine Reduktion der Dyssynchronie interpretiert werden kann (Zanon et al., 2015).

Siciliano et al. untersuchen als Erste den Effekt von MPP auf den wesentlich zuverlässigeren SDI. Sie stellen zwar eine Verbesserung des SDI bei MPP im Vergleich zu BiV-Stimulation nach sechs Monaten fest, diese erweist sich aber als nicht signifikant. Diese Studie bezieht sich mit elf Patienten auf eine kleine Fallzahl. (Siciliano et al., 2016) Mit 41 Patienten hat diese Studie ein erheblich größeres Patientenkollektiv. Im Mittel werden die höchsten SDI-Werte unter AAI gemessen. Hier liegt also die geringste linksventrikuläre Synchronie vor. Die Werte verbessern sich bei BiV distal und noch einmal bei BiV proximal. Die niedrigsten Werte für den SDI werden im Mittel unter MPP gemessen. Vergleicht man die jeweils besten Werte unter BiV-Stimulation (BiV optimiert) mit diesen, kommt man zu dem Ergebnis, dass auch hier unter MPP statistisch signifikant niedrigere SDI-Werte vorliegen. Somit ist die linksventrikuläre Synchronie gemessen über den SDI unter MPP am Tag nach CRT-D Implantation statistisch signifikant besser im Vergleich zu allen anderen Einstellungen. (Weigand et al., 2018) Erklären könnte man diesen Effekt wie folgt: Über die Pole der quadripolaren Sonde entstehen an verschiedenen Stellen am linken Ventrikel zwei elektrische Erregungsfronten. So verkürzt sich die Zeit, die gebraucht wird, um das gesamte linksventrikuläre Myokard zu depolarisieren. Die intraventrikuläre Verzögerung der Myokardkontraktion wird reduziert und die Resynchronisation somit verbessert. (Umar et al., 2015; Weigand et al., 2018) s. *Abb.21* Menardi et al. belegen zudem, dass mit MPP eine größere Masse des linksventrikulären Myokards nach 25 und 50ms erregt wird als mit BiV-Stimulation (Menardi et al., 2015).

Non-ischemic cardiomyopathy

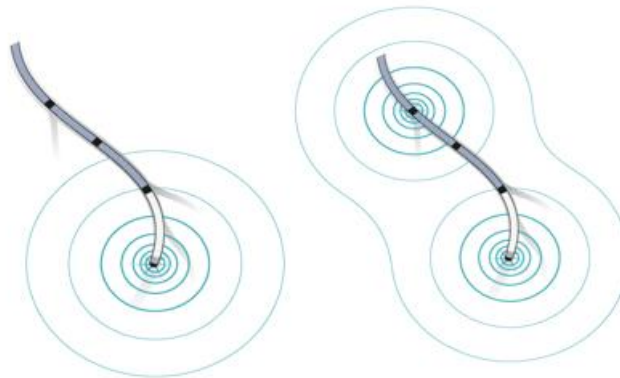


Abbildung 21: Vereinfachte Darstellung der Ausbreitung der Erregungsfronten mit Bipolarem (links) und Multipolarem (rechts) Pacing bei nicht-ischämischer Kardiomyopathie (kein Narbengewebe). Die Blauen Linien zeigen schematisch die Ausbreitung der Erregung nach Impulsabgabe an den Polen der Sonde. Die Graphik wurde freundlicherweise von BIOTRONIK SE & Co. KG zur Verfügung gestellt.

Da in dieser Studie jedoch nur Daten am ersten postoperativen Tag gewonnen wurden, kann anhand dieser keine genaue Aussage über den langfristigen Effekt getroffen werden. Es ist jedoch bekannt, dass der SDI ein guter Vorhersagewert für das Ansprechen auf CRT ist. Kleijn et al. errechnen aus mehreren Studien den Grenzwert von 9,8%. Liegt der SDI vor CRT Implantation oberhalb dieser Grenze, werden die Patienten im Langzeitverlauf eher als echokardiographische Responder klassifiziert. (Kleijn et al., 2012)

Im Mittel liegen die SDI-Werte dieser Studie unter AAI Stimulation oberhalb von 9,8% und sowohl unter allen BiV-Stimulationsarten als auch unter MPP unterhalb von diesem. Betrachtet man die einzelnen Werte, erreichen unter BiV-Stimulation 33 von 41 Patienten einen Wert unterhalb von 9,8%. Dagegen sind es unter MPP 39 von 41. Somit haben 6 (14,6%) Patienten zusätzlich durch MPP diesen Grenzwert unterschritten und können so möglicherweise langfristig statt Non-Responder als Responder klassifiziert werden. Weitere Studien sind jedoch nötig, um diesen Effekt genauer zu evaluieren. (Weigand et al., 2018)

Höke et al. untersuchen, wie sich das Ausmaß der SDI-Reduktion nach CRT Implantation langfristig auswirkt: Reduziert sich der SDI akut nach Implantation um $\geq 2,4\%$, kann ein Überlebensvorteil erreicht werden. In dieser Patientengruppe zeigt sich eine Reduktion der Gesamtmortalität sowie der Anzahl der Herztransplantationen und der linksventrikulären Assist-Device-Implantationen. (Höke et al., 2018) Betrachtet man hier die Mediane der SDI Werte, zeigt sich eine Reduktion über 2,4% sowohl für BiV

proximal und optimiert als auch in der MPP Gruppe (-2,49%, -3,0%; -3,6%). Die größte Reduktion kann unter MPP erreicht werden. Somit ist ein positiver Langzeiteffekt wie oben beschrieben zu erwarten. Ob sich die weitaus größere Reduktion des SDI unter MPP noch ausgeprägter bemerkbar macht, müssen zukünftige Studien klären.

Patienten, die im Langzeitverlauf klinisch als Responder klassifiziert werden, weisen gleichzeitig eine signifikante Reduktion des SDIs im Vergleich zu Non-Respondern auf (Kapetanakis et al., 2005). Wenn sich die positiven Akutergebnisse dieser Studie also auch im Langzeitverlauf zeigen, spräche das für ein gutes klinisches Ansprechen auf MPP. Nach Bleeker et al., die zeigen, dass die akute Reduktion der linksventrikulären Dyssynchronie nach CRT Implantation unter konventioneller biventrikulärer Stimulation ebenso im Langzeitverlauf anhält (Bleeker et al., 2007), ist dies durchaus möglich. Da wie hier gezeigt, die Synchronie unter MPP noch besser ist als unter konventioneller biventrikulärer Stimulation, könnten im Langzeitverlauf womöglich noch mehr Patienten als Responder klassifiziert werden.

Das Reverse Remodeling ist wie bereits erläutert ein wichtiger Aspekt der Therapie, aber kein direkter Bestandteil dieser Untersuchung. Kapetanakis et al. zeigen aber, dass Patienten mit positivem Reverse Remodeling (LVESV Reduktion) auch eine signifikante Reduktion des SDI aufweisen (Kapetanakis et al., 2011). Möglicherweise kann dies ein Hinweis darauf sein, dass umgekehrt die verbesserte akute linksventrikuläre Synchronie mit einem positiven Reverse Remodeling einhergeht. Trifft dies zu, wäre wie zuvor gezeigt ein verbessertes Langzeitüberleben zu erwarten (Gold et al., 2015; Yu et al., 2005).

LVEF Ergebnisse

Die Ergebnisse der LVEF-Werte zeigen Parallelen zu den zuvor vorgestellten SDI-Werten. Die schlechtesten, also niedrigsten LVEF-Mittelwerte treten unter AAI auf und verbessern sich unter BiV distal und weiter unter BiV proximal. Die höchsten LVEF Werte liegen im Mittel unter MPP vor. Sie sind statistisch signifikant höher im Vergleich zu allen anderen Einstellungen, auch zu der Gruppe BiV optimiert. (Weigand et al., 2018) Kapetanakis et al. zeigen, dass das Ausmaß der SDI-Veränderungen mit den Veränderungen der linksventrikulären Funktion korreliert: Je schlechter die LVEF, desto höher ist der SDI (Kapetanakis et al., 2005). Auch hier entwickeln sich LVEF- und SDI-Werte in die gleiche Richtung. Beide Werte zeigen im Mittel unter MPP die größte Verbesserung. Eine mögliche Erklärung hierfür liegt ebenfalls in der zuvor beschriebenen Bildung von zwei Erregungsfronten und der verbesserten linksventrikulären

Resynchronisation. Je synchroner der linke Ventrikel in der Systole kontrahiert, desto besser ist die Auswurfleistung und das hämodynamische Ansprechen auf CRT (Umar et al., 2015).

Einige Studien zeigen, wie in der Einleitung bereits thematisiert, die signifikante Verbesserung der LVEF unter MPP gegenüber BiV-Stimulation sowohl akut (Pappone et al., 2014) als auch im Verlauf (Pappone et al., 2015a; Pappone et al., 2015b). Bestimmt wurde die LVEF hier durch 2D-Echo oder invasive Methoden. Die Ergebnisse dieser Studie bestätigen diese Akutergebnisse.

Wie sich diese Werte im Langzeitverlauf verhalten, war nicht Bestandteil dieser Untersuchung. Siciliano et al. untersuchen jedoch neben dem SDI auch den Effekt des MPP auf die LVEF. Sie messen diese und weitere linksventrikuläre Volumina mittels 3D-Echo sechs Monate nach CRT Implantation. Die LVEF verbessert sich hier signifikant unter MPP im Vergleich zur LVEF ohne CRT-Stimulation; zur BiV-Stimulation zeigen sich keine signifikanten Verbesserungen. Dies kann der kleinen Fallzahl geschuldet sein. (Siciliano et al., 2016) Langzeitstudien mit größerer Fallzahl sind nötig, um den Effekt des MPP auf die LVEF im Verlauf evaluieren zu können.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das MPP gegenüber der BiV-Stimulation statistisch signifikante Verbesserungen in der linksventrikulären Synchronie und Auswurfleistung bedingt. Diese akuten Verbesserungen können erhöhte Responderraten akut und möglicherweise auch im Langzeitverlauf bedeuten. Für die Patienten könnten dies zusätzlich insofern relevant werden, da sie unter anderem eine Reduktion ihrer Symptome erfahren (Kapetanakis et al., 2011).

4.5 Reproduzierbarkeit

Durch die wiederholte Auswertung der Daten durch denselben und danach durch einen anderen Untersucher, gelingt es, die Reproduzierbarkeit der Daten zu evaluieren. Sowohl für die Intra- als auch Interobserver-Reliabilität können sehr gute Intraklassenkorrelationskoeffizienten (ICC) gemessen werden. Für den SDI liegen diese bei 0,94 beziehungsweise bei 0,935 (Weigand et al., 2018). Damit sind sie nahezu identisch mit den Ergebnissen der Metaanalyse nach Kleijn et al. Hier liegen die ICCs für Intraobserver-Reliabilität des SDIs bei 0,95 und für Interobserver-Reliabilität bei 0,92 (Kleijn et al., 2012). Für die LVEF Werte liegen sogar noch bessere ICCs vor (Intraobserver 0,99875 und Interobserver 0,9945) (Weigand et al., 2018). Diese sind somit besser als in anderen Studien, in denen neben dem SDI die LVEF mittels 3D-Echo-

Analyse bestimmt wurden. Bei Russo et al. liegen die ICCs für die LVEF nur bei 0,90 und 0,89. In derselben Studie kann gezeigt werden, dass die SDI Berechnung über das dreidimensionale Modell mit 16 Segmenten dem mit 12 in Bezug auf die Reproduzierbarkeit überlegen und weniger beeinflussbar von den LVEF Werten und der Bildqualität ist. (Russo et al., 2012) Auch in dieser Studie wird das Modell mit 16 Segmenten genutzt und scheint ebenso wie die Erfahrungheit der Untersucher und die gute Bildqualität der 3D-Echo-Aufnahmen einen Einfluss auf die hervorragende Reproduzierbarkeit zu haben.

Betrachtet man die SDI-Werte der einzelnen Gruppe, können keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Messungen des ersten Untersuchers festgestellt werden. Gleiches gilt für die SDI- und LVEF-Werte beider Untersucher. Lediglich die LVEF-Werte des ersten Untersuchers und die SDI-Werte der AAI Gruppe zwischen den beiden Untersuchern zeigen vereinzelt statistisch signifikante Unterschiede. (Weigand et al., 2018) Da jedoch sehr gute ICCs vorliegen und nur eine kleine Gruppe der Werte diese Unterschiede aufweist, wird nicht von einem grundlegenden Einfluss dieser Abweichungen auf das Gesamtergebnis der Studie ausgegangen.

4.6 Subgruppenanalyse und Einflussfaktoren auf das Ansprechen auf CRT

Wie zuvor bereits angesprochen, ist der SDI nachweislich nicht signifikant von der Ätiologie, NYHA Klasse, QRS-Dauer oder LVEF beeinflusst (Kleijn et al., 2012). Auch hier konnte die Subgruppenanalyse keinen statistisch signifikanten Einfluss der verschiedenen Baseline-Charakteristika auf den SDI zeigen. Gleiches gilt auch für die LVEF. (Weigand et al., 2018)

Verschiedene Charakteristika können jedoch das Ansprechen auf CRT beeinflussen:

Es ist bekannt, dass Frauen eher als echokardiographische Responder definiert werden (Cheng et al., 2014; Schuchert et al., 2013; Van Bommel et al., 2009). In vielen CRT Studien, ebenso wie in dieser, fällt jedoch auf, dass die männlichen Patienten den weitaus größten Teil des Patientenkollektivs stellen. In den meisten Studien liegt der Anteil der weiblichen Patienten unter 35%. (Herz et al., 2015) Da in dieser Studie weniger als 13% Frauen vertreten sind, ist nun die Frage, ob sich die SDI und LVEF Werte mit einem höheren Frauenanteil nicht sogar noch mehr verbessern würden. Ein Einfluss des Geschlechts kann hier jedoch nicht nachgewiesen werden.

Die ischämische Kardiomyopathie stellt in der vorliegenden Population bei 61% der Patienten die Grundlage der Herzinsuffizienz dar. Diese Ätiologie wirkt sich unter BiV-Stimulation negativ auf die Response aus (Gasparini et al., 2003; Marsan et al., 2009; Sutton et al., 2006; Ypenburg et al., 2006). Durch Narbengewebe nach Herzinfarkt gibt es Veränderungen in der elektrischen Erregung und der Impulsausbreitung im Gewebe (Rodriguez et al., 2003). Zudem ist eine Positionierung der Sonde direkt über der Narbe von Nachteil (Chalil et al., 2007; de Roest et al., 2014). Da die ischämische Kardiomyopathie eine häufige Ätiologie der chronischen Herzinsuffizienz darstellt, ist dies ein grundlegendes Problem. Das MSP kann hier bereits Verbesserungen erzielen: Ginks et al. lokalisieren die linksventrikulären Narben mittels MRT und platzieren zwei linksventrikuläre Sonden: Es zeigen sich akute hämodynamische Vorteile und niedrigere Non-Responderraten (Ginks et al., 2011). Ebenso scheinen Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie und posterolateralem Narbengewebe von MPP zu profitieren (Pappone et al., 2015b; Umar et al., 2015). Betrachtet man diese Patienten ist die LVEF unter MPP signifikant höher als unter konventioneller Stimulation (Pappone et al., 2015b). Nach zwölf Monaten sind LVEF und LVESV weiterhin signifikant besser und die Responderrate liegt mit 76% weiterhin deutlich über der mit konventionellem Pacing (57%) (Pappone et al., 2015a). Eine mögliche Erklärung für das bessere Ansprechen unter MPP ist, dass die multiplen Erregungswellen gleichzeitig eine größere Masse des Myokards erregen und auf diese Weise das Narbengewebe umgehen können. *s.Abb.22* Das könnte eine ausgeprägtere Synchronie auslösen, die zu einer besseren Hämodynamik führt. Umar et al. erklären anhand dieser Hypothese erhöhte Responderraten ihrer Studie (Umar et al., 2015). Niederer et al. zeigen am biophysikalischen Modell mit linksventrikulärem Narbengewebe, dass die Erregungsfront durch MPP maximiert werden kann und die linksventrikulären Druckverhältnisse eine Verbesserung zeigen. Die frühere Aktivierung von langsam leitenden Arealen des Myokards tragen unter anderem dazu bei. (Niederer et al., 2012)

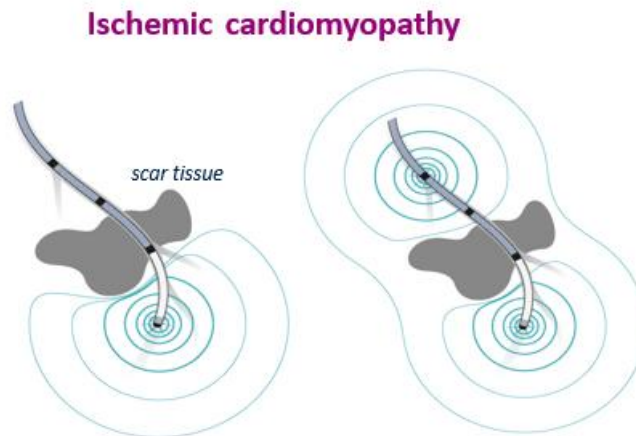


Abbildung 22: Ischämische Kardiomyopathie: Wie in Abbildung 21 wird hier die Erregungsausbreitung bei Bipolarem (links) und Multipolarem Pacing (rechts) dargestellt. Zusätzlich ist Narbengewebe in Grau eingezeichnet, welches die elektrische Erregung (dargestellt durch die blauen Linien) nicht weiterleitet. Mittels MPP wird hier ein Bereich des Myokards direkt erreicht, welches durch konventionelles biventrikuläres Pacing nicht direkt erregt wird. Die Graphik wurde freundlicherweise von BIOTRONIK SE & Co. KG zur Verfügung gestellt.

Obwohl hämodynamische Verbesserungen je nach Stimulationskonfiguration variieren, können Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie von MPP profitieren (Umar et al., 2015). In dieser Studie kann kein Unterschied zwischen den Werten der Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie zu denen mit anderer Ätiologie bestimmt werden. Eine Ausnahme stellen die LVEF-Werte der Gruppe BiV proximal dar. In den anderen BiV Gruppen zeigt sich dies jedoch nicht. Die Verbesserungen in Synchronie und Auswurfleistung, die MPP gegenüber BiV-Stimulation erreicht, gilt hier also gleichwertig für Patienten ohne und mit ischämischer Kardiomyopathie.

Auch die QRS-Dauer vor Implantation hat in dieser Studie keinen nachweisbaren Einfluss auf die SDI oder LVEF Ergebnisse. Wie zuvor thematisiert, ist das Ausmaß der linksventrikulären Dyssynchronie vor Implantation relevant, je höher diese ist, desto eher führt sie zum Ansprechen auf CRT (Bax et al., 2004). 50% Prozent der Herzinsuffizienzpatienten weisen eine normwertige QRS-Dauer auf, obwohl eine Dyssynchronie vorliegt. Somit ist die QRS-Dauer kein guter Indikator für eine eventuell vorliegende Dyssynchronie. (Bhambhani et al., 2018; Kapetanakis et al., 2005) In diesem Zusammenhang ist außerdem relevant, dass zwar der SDI und die LVEF korrelieren, dies jedoch unabhängig von der QRS-Dauer ist. Dies führt zu der Überlegung, ob die QRS-Dauer weiterhin als Auswahlkriterium für die CRT-Indikation genutzt werden sollte. (Kapetanakis et al., 2005) Der SDI ist nachweislich ein guter Vorhersagewert für das Ansprechen auf CRT (Kapetanakis et al., 2011) und könnte somit als Auswahlkriterium

für CRT genutzt werden (Kleijn et al., 2012). Trotzdem ist weiterhin die QRS-Dauer und nicht der SDI ein entscheidendes Indikationskriterium zur CRT Implantation (Ponikowski et al., 2016).

4.7 MPP Programmierung und weitere Optimierung

Ein AV-Delay von 120ms und gleichzeitige ventrikuläre Stimulation kommen standardmäßig bei BiV-Stimulation zum Einsatz (Brignole et al., 2013). Auch in dieser Studie wurden diese Einstellungen gewählt und keine individuelle Optimierung der Zeiten vorgenommen. Für die Aktivierung des MPP, also die Verzögerung der Aktivierung der beiden gewählten Pole an der quadripolaren Sonde, gibt es verschiedene Zeiten, die gewählt werden können. Die niedrigste Zeit liegt bei dem verwendeten System bei 5ms.

Die individuelle Optimierung der Stimulationseinstellungen wird, wie bereits erwähnt, schon mit Erfolg beim BiV-Pacing angewandt. Unter anderem untersuchen Sonne et al. die postoperative CRT-Optimierung mittels Echtzeit 3D-Echo kombiniert mit 2D-Echo. Dieses erzielt eine Steigerung der LVEF im Median um 7.0% und eine Reduktion des SDI im Median um 4,5% nach drei Monaten. Die Optimierung anhand von EKG Kriterien ist dieser Variante deutlich unterlegen. (Sonne et al., 2014) Damit erreichen sie eine größere Reduktion des SDI als wir unter MPP ohne Optimierung. Nun ist fraglich, ob die Kombination des MPP mit dieser Optimierungsmethode eine weitere Verbesserung des SDI ermöglicht und damit zu weiteren guten Langzeitergebnissen führt.

Bislang liegen nur Daten zu individuellen AV-Delay Optimierung unter MPP vor: Van Everding et al. untersuchen diese während der CRT Implantation anhand von EKG-Kriterien. Das AV-Delay für die beste hämodynamische Response ist abhängig von der individuellen AV-Überleitung und ähnlich für alle Stimulationseinstellungen der quadripolaren Sonde. (van Everding 2019) Zu der Variante mittels 3D- und 2D-Echo liegen für MPP noch keine Daten vor. Außerdem bietet sich bei MPP die Verzögerung zwischen den Polen der linksventrikulären Sonde als weitere Optimierungsmöglichkeit an.

Ob die individuelle Optimierung des MPP im klinischen Alltag umsetzbar und sinnvoll für jeden Patienten ist, muss sich in zukünftigen Studien zeigen.

4.8 Limitationen

Bei dieser Studie handelt es sich um eine Akutstudie, in der die Patienten nur am Tag nach der Intervention untersucht und nicht nachverfolgt wurden. Aus diesem Grund lässt sich nur anhand der Ergebnisse anderer Studien abschätzen, wie sich die Akutergebnisse von SDI und LVEF im Langzeitverlauf auswirken könnten. Da die Daten nur an einem Tag erhoben wurden, sind tagesabhängige Unterschiede möglich. Es wurden keine seriellen Messungen durchgeführt. Außerdem ist das Patientenkollektiv mit 41 Patienten eher gering und die Untersuchungen wurden an nur einem Krankenhaus durchgeführt. Aktuell behandelt diese Studie jedoch das größte Patientenkollektiv zu dieser Fragestellung. Wie bereits zuvor erwähnt, sind die gemessenen SDI und LVEF Werte abhängig von der Bildqualität. Es handelt sich um eine teils subjektive Untersuchungsmethode, somit ist sie auch abhängig von dem Untersuchenden und dessen Erfahrung. Um Fehlerquellen in Bezug auf den Untersucher zu minimieren, erfolgte die Untersuchung durch einen erfahrenen Facharzt der Kardiologie. Des Weiteren wurde eine schlechte Bildqualität als Ausschlusskriterium festgelegt. In dieser Studie wurde nur ein linksventrikuläres Sondenmodell der Firma Biotronik untersucht. Die anderen auf dem Markt erhältlichen Sonden wurden nicht berücksichtigt.

4.9 Ausblick

Der Langzeiteffekt der hier vorgestellten Akutergebnisse muss in zukünftigen Studien genau untersucht werden, um eine zuverlässige Aussage zu treffen, inwieweit das MPP gegenüber dem konventionellen CRT bevorzugt werden kann. Bestätigen sich doch weiterhin diese überlegenen Ergebnisse, könnten quadripolare Sonden mit MPP die konventionellen biventrikulären CRTs womöglich komplett ersetzen. Bevor es dazu kommt, sollte jedoch evaluiert werden, ob jeder Patient davon profitiert und ob die initial höheren Kosten damit auch gerechtfertigt sind. Hier müssen auch die Kosten-Effektivität und die Sicherheit der verringerten Batterielaufzeit untersucht werden. Zudem müssen zukünftige Studien klären, was es mit den vermehrten Mikrodislokationen auf sich hat. Trotz der vielen Vorteile, die das MPP gegenüber der BiV-Stimulation zeigt, können wohl auch hier in Zukunft weitere Optimierungen erfolgen, um noch bessere Responderraten zu erreichen. Fraglich bleibt zunächst, ob diese dann im klinischen Alltag umsetzbar sind.

Des Weiteren sollte erneut diskutiert werden, den SDI zukünftig als Auswahlkriterium für die CRT heranzuziehen.

5. Zusammenfassung

Die kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) ist eine etablierte Therapie der fortgeschrittenen Herzinsuffizienz und Bestandteil der internationalen Leitlinien (Ponikowski et al., 2016). Es sprechen jedoch circa 30% der Patienten nicht adäquat auf diese Therapie an (Abraham et al., 2002; Bax et al., 2004; Lecoq et al., 2005; Van Bommel et al., 2009). Das Multipole Pacing (MPP) mittels einer quadripolaren linksventrikulären Sonde erzielt in diesem Bereich Fortschritte (Forleo et al., 2016; Pappone et al., 2015a; Pappone et al., 2015b; Zanon et al., 2015; Zanon et al., 2016). Relevant für klinisches und echokardiographisches Ansprechen ist die Verbesserung der linksventrikulären Synchronie (Bax et al., 2004). Die Echtzeit dreidimensionale Echokardiographie (3D-Echo) kann die linksventrikuläre Synchronie zuverlässig bestimmen und der Systolische Dyssynchronie Index (SDI) ist ein Maß hierfür (Kapetanakis et al., 2005). Das Ziel dieser Arbeit ist, den akuten Effekt des MPP auf die linksventrikuläre Synchronie und Funktion mittels 3D-Echo zu evaluieren.

Dazu wurden 41 Patienten erfolgreich mit einem MPP fähigen CRT-D-Gerät (Intica 7 HF-T QP) mit einer quadripolaren linksventrikulären Sonde (Sentus ProMRI OTW QP L-85) der Firma Biotronik versorgt. Am ersten postoperativen Tag wurden für jeden Patienten 3D-Echodaten unter Vorhoffstimulation (AAI), verschiedenen BiV-Stimulationsarten (BiV distal und proximal) sowie MPP gewonnen und anschließend in einer Offline-Analyse SDI und LVEF bestimmt. (Weigand et al., 2018)

Es zeigt sich, dass der SDI sich sowohl im Vergleich zur Baseline (6.3% vs. 9.9%) als auch zu allen getesteten konventionellen biventrikulären Stimulationseinstellungen (BiV distal: 7.6%; BiV proximal 7.4%; BiV optimiert 6.9%) statistisch signifikant verbessert. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) verbessert sich ebenfalls statistisch signifikant unter MPP im Vergleich zur Baseline (30.6% vs. 27.2%) und zu jeder BiV-Einstellung (BiV distal 28.1%; BiV proximal 28.6%; BiV optimiert 29.6%). Außerdem sind die Verbesserungen von SDI und LVEF nicht relevant von den Baseline-Charakteristika beeinflusst. (Weigand et al., 2018)

MPP über eine einzelne linksventrikuläre quadripolare Sonde kann die linksventrikuläre Synchronie sowie die LVEF akut nach CRT-D Implantation signifikant verbessern. (Weigand et al., 2018)

6. Anhang

6.1 Literaturverzeichnis

- 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. (2002). Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *New England Journal of Medicine*, 346(24), 1845-1853.
- Akerstrom, F., Narvaez, I., Puchol, A., Pachon, M., Martin-Sierra, C., Rodriguez-Manero, M., Rodriguez-Padial, L., & Arias, M. A. (2018). Estimation of the effects of multipoint pacing on battery longevity in routine clinical practice. *Europace*, 20(7), 1161-1167. doi:10.1093/europace/eux209
- Anversa, P., Olivetti, G., & Capasso, J. M. (1991). Cellular basis of ventricular remodeling after myocardial infarction. *The American journal of cardiology*, 68(14), 7d-16d. doi:10.1016/0002-9149(91)90256-k
- Badran, H. A., Kamel, J. Z., Mohamed, T. R., & Abdelhamid, M. A. (2017). Using three-dimensional echocardiography to guide left ventricle lead position in cardiac resynchronization therapy: does it make any difference. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*, 48(3), 299-306.
- Bakker, P. F., Meijburg, H. W., De Vries, J. W., Mower, M. M., Thomas, A. C., Hull, M. L., De Medina, E. O. R., & Bredée, J. J. (2000). Biventricular pacing in end-stage heart failure improves functional capacity and left ventricular function. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*, 4(2), 395-404.
- Baldasseroni, S., Opasich, C., Gorini, M., Lucci, D., Marchionni, N., Marini, M., Campana, C., Perini, G., Deorsola, A., & Masotti, G. (2002). Left bundle-branch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality rate in 5517 outpatients with congestive heart failure: a report from the Italian network on congestive heart failure. *American heart journal*, 143(3), 398-405.
- 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.
- Behar, J. M., Bostock, J., LI, Z., PO, A., CHIN, H. M. S., JUBB, S., LENT, E., GAMBLE, J., FOLEY, P. W., & BETTS, T. R. (2015). Cardiac Resynchronization Therapy Delivered Via a Multipolar Left Ventricular Lead is Associated with Reduced Mortality and Elimination of Phrenic Nerve Stimulation: Long-Term Follow-Up from a Multicenter Registry. *Journal of cardiovascular electrophysiology*, 26(5), 540-546.
- Behar, J. M., Chin, H. M. S., Fearn, S., Ormerod, J. O., Gamble, J., Foley, P. W., Bostock, J., Claridge, S., Jackson, T., & Sohal, M. (2016). Cost-effectiveness analysis of quadripolar versus bipolar left ventricular leads for cardiac resynchronization defibrillator therapy in a large, multicenter UK registry. *JACC: Clinical Electrophysiology*, 212.
- Bencardino, G., Di Monaco, A., Russo, E., Colizzi, C., Perna, F., Pelargonio, G., Narducci, M. L., Gabrielli, F. A., Lanza, G. A., & Rebuzzi, A. G. (2016). Outcome of patients treated by cardiac resynchronization therapy using a quadripolar left ventricular lead. *Circulation Journal*, 80(3), 613-618.
- Bhambhani, A., John, N., Kumar, B., & Mathew, A. (2018). Three-dimensional echocardiographic evaluation of mechanical dyssynchrony in systolic heart failure with narrow QRS complex. *Indian Heart J*, 70(3), 387-393. doi:10.1016/j.ihj.2017.10.013

- BIOTRONIK. (2019a). Gebrauchsanweisung Sentus ProMRI OTW -L -S QP, 405631 Revision: F (2019-03-22); BIOTRONIK SE & Co. KG, Berlin, Germany, veröffentlicht auf folgender Webseite: https://manuals.biotronik.com/wps/portal/emanuals/emanual!/ut/p/z1/hZDBboMwDIafpYccg003qqo3NKkSpTekluUyhZBCNppQJxRtTz_GduvW-WT_-qzPMggoQVh5NY0MxlnZTfOzWL1kyxjjHJf5-pA9Ypptn3b7IomLPIbjDOAfISKI_bFfQR_gDuKHYimc9X3uamtHtYNCNInTZqigaa4DaH3G4YMx3GMKuMCOWveIuXODLXlg2fYk6sHFaZO0ZQqSbWRipP271a1X_zH_BWGXtsweO7CyC89_9XaOh-gvJFBfy7xNemu-3Sx-AQhfz2I/dz/d5/L2dBISEvZ0FBIS9nQSEh/?country=DE&product=CrtLeads/Sentus/SentusProMRI_OTW_QP_S_L_Stand_17.12.2019
- BIOTRONIK. (2019b). Intica 7 HF-T QP, BIOTRONIK SE & Co. KG, Berlin, Germany, veröffentlicht folgender Webseite: <https://www.biotronik.com/en-de/products/cardiac-resynchronization/Intica-7-hf-t-qp-hf-t>, Stand 17.12.2019.
- Bleeker, G. B., Bax, J. J., Fung, J. W.-H., van der Wall, E. E., Zhang, Q., Schalij, M. J., Chan, J. Y.-S., & Yu, C.-M. (2006). Clinical versus echocardiographic parameters to assess response to cardiac resynchronization therapy. *The American journal of cardiology*, 97(2), 260-263.
- 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. doi:10.1161/circulationaha.106.677005
- 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.
- Brignole, M., Auricchio, A., Baron-Esquivias, G., Bordachar, P., Boriani, G., Breithardt, O.-A., Cleland, J., Deharo, J.-C., & Delgado, V. (2013). 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *European heart journal*, 34(29), 2281-2329.
- 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. (2004). Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *The New England Journal of Medicine*, 2004(350), 2140-2150.
- Burger, H., Schwarz, T., Ehrlich, W., Sperzel, J., Kloevekorn, W.-P., & Ziegelhoeffer, T. (2011). New generation of transvenous left ventricular leads—first experience with implantation of multipolar left ventricular leads. *Experimental & Clinical Cardiology*, 16(1), 23.
- Calò, L., Martino, A., de Ruvo, E., Minati, M., Fratini, S., Rebecchi, M., Lanzillo, C., Fagagnini, A., Borrelli, A., & De Luca, L. (2014). Acute echocardiographic optimization of multiple stimulation configurations of cardiac resynchronization therapy through quadripolar left ventricular pacing: a tailored approach. *American heart journal*, 167(4), 546-554.

- Ceia, F., Fonseca, C., Mota, T., Morais, H., Matias, F., Sousa, A., & Oliveira, A. G. (2002). Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. *European journal of heart failure*, 4(4), 531-539.
- Chalil, S., Foley, P. W., Muyhaldeen, S. A., Patel, K. C., Yousef, Z. R., Smith, R. E., 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*, 9(11), 1031-1037.
- Cheng, Y. J., Zhang, J., Li, W. J., Lin, X. X., Zeng, W. T., Tang, K., Tang, A. L., He, J. G., Xu, Q., Mei, M. Y., Zheng, D. D., Dong, Y. G., Ma, H., & Wu, S. H. (2014). More favorable response to cardiac resynchronization therapy in women than in men. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, 7(5), 807-815. doi:10.1161/circep.113.001786
- Christ, M., Störk, S., Dörr, M., Heppner, H. J., Müller, C., Wachter, R., & Riemer, U. (2016). Heart failure epidemiology 2000–2013: insights from the German Federal Health Monitoring System. *European journal of heart failure*, 18(8), 1009-1018.
- 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. (2008). Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation*, 117(20), 2608-2616.
- Cleland, J. G., Abraham, W. T., Linde, C., Gold, M. R., Young, J. B., Claude Daubert, J., Sherfese, L., Wells, G. A., & Tang, A. S. (2013). An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure. *Eur Heart J*, 34(46), 3547-3556. doi:10.1093/eurheartj/eh290
- Cleland, J. G., 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. *New England Journal of Medicine*, 352(15), 1539-1549.
- Cohn, J. N., Ferrari, R., & Sharpe, N. (2000). Cardiac remodeling--concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. *Journal of the American College of Cardiology*, 35(3), 569-582. doi:10.1016/s0735-1097(99)00630-0
- Corbisiero, R., Kazemian, P., Bharmi, R., Shah, R., & Muller, D. (2016). Less with More: Hospitalization Cost and Event Rates with Quadripolar versus Bipolar CRT-D System. *Pacing and clinical electrophysiology*, 39(10), 1038-1045.
- de Roest, G. J., Wu, L., de Cock, C. C., Hendriks, M. L., Delnoy, P. P. H., van Rossum, A. C., & Allaart, C. P. (2014). Scar tissue-guided left ventricular lead placement for cardiac resynchronization therapy in patients with ischemic cardiomyopathy: An acute pressure-volume loop study. *American heart journal*, 167(4), 537-545.
- Dorans, K. S., Mostofsky, E., Levitan, E. B., Håkansson, N., Wolk, A., & Mittleman, M. A. (2015). Alcohol and incident heart failure among middle-aged and elderly men: the cohort of Swedish men. *Circulation: Heart Failure*, CIRCHEARTFAILURE. 114.001787.
- Fauchier, L., Marie, O., Casset-Senon, D., Babuty, D., Cosnay, P., & Fauchier, J. P. (2003). Reliability of QRS duration and morphology on surface electrocardiogram to identify ventricular dyssynchrony in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *The American journal of cardiology*, 92(3), 341-344. doi:10.1016/s0002-9149(03)00644-1
- Forleo, G. B., Di Biase, L., Bharmi, R., Dalal, N., Panattoni, G., Pollastrelli, A., Tesaro, M., Santini, L., Natale, A., & Romeo, F. (2015). Hospitalization rates and

- associated cost analysis of cardiac resynchronization therapy with an implantable defibrillator and quadripolar vs. bipolar left ventricular leads: a comparative effectiveness study. *Europace*, 17(1), 101-107. doi:10.1093/europace/euu290
- Forleo, G. B., Santini, L., Giammaria, M., Potenza, D., Curnis, A., Calabrese, V., Ricciardi, D., D'agostino, C., Notarstefano, P., & Ribatti, V. (2016). Multipoint pacing via a quadripolar left-ventricular lead: preliminary results from the Italian registry on multipoint left-ventricular pacing in cardiac resynchronization therapy (IRON-MPP). *EP Europace*, euw094.
- Fornwalt, B. K., Sprague, W. W., BeDell, P., Suever, J. D., Gerritse, B., Merlino, J. D., Fyfe, D. A., León, A. R., & Oshinski, J. N. (2010). Agreement is poor among current criteria used to define response to cardiac resynchronization therapy. *Circulation*, 121(18), 1985-1991.
- Gasparini, M., Mantica, M., Galimberti, P., Genovese, L., Pini, D., Faletra, F., La Marchesina, U., Mangiavacchi, M., Klersy, C., & Gronda, E. (2003). Is the outcome of cardiac resynchronization therapy related to the underlying etiology? *Pacing and clinical electrophysiology*, 26(1p2), 175-180.
- Gaudron, P., Eilles, C., Kugler, I., & Ertl, G. (1993). Progressive left ventricular dysfunction and remodeling after myocardial infarction. Potential mechanisms and early predictors. *Circulation*, 87(3), 755-763. doi:10.1161/01.cir.87.3.755
- Ginks, M. R., Duckett, S. G., Kapetanakis, S., Bostock, J., Hamid, S., Shetty, A., Ma, Y., Rhode, K. S., Carr-White, G. S., & Razavi, R. S. (2011). Multi-site left ventricular pacing as a potential treatment for patients with postero-lateral scar: insights from cardiac magnetic resonance imaging and invasive haemodynamic assessment. *Europace*, 14(3), 373-379.
- Gold, M. R., Daubert, C., Abraham, W. T., Ghio, S., St John Sutton, M., Hudnall, J. H., Cerkenvenik, J., & Linde, C. (2015). The effect of reverse remodeling on long-term survival in mildly symptomatic patients with heart failure receiving cardiac resynchronization therapy: results of the REVERSE study. *Heart Rhythm*, 12(3), 524-530. doi:10.1016/j.hrthm.2014.11.014
- 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*, 32(s1).
- Grimm, W., Glaveris, C., HOFFMANN, J., MENZ, V., MET, 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*, 21(11), 2551-2556.
- Group, H. P. S. C., Emberson JR, Ng LL, A. J., Bowman L, Parish S, & R., C. (2007). N-terminal Pro-B-type natriuretic peptide, vascular disease risk, and cholesterol reduction among 20,536 patients in the MRC/BHF heart protection study. *Journal of the American College of Cardiology*, 49(3), 311-319.
- Group, S. R., Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, R. M., Reboussin DM, Rahman M, Oparil S, Lewis CE, Kimmel PL, Johnson KC, Goff DC Jr, Fine LJ, Cutler JA, Cushman WC, Cheung AK, & WT, A. (2015). A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *The New England Journal of Medicine*, 2015(373), 2103-2116.
- Hauk, S. (2016). *Optimierung der kardialen Resynchronisationstherapie - Randomisierter Vergleich zwischen Elektrokardiographischer und 3D-Echokardiographischer Optimierung* (Doktor der Medizin), Technische Universität München
- Herold, G. (2019). *Innere Medizin 2019*: Walter de Gruyter GmbH & Co KG.

- Herz, N. D., Engeda, J., Zusterzeel, R., Sanders, W. E., O'Callaghan, K. M., Strauss, D. G., Jacobs, S. B., Selzman, K. A., Pina, I. L., & Canos, D. A. (2015). Sex differences in device therapy for heart failure: utilization, outcomes, and adverse events. *J Womens Health (Larchmt)*, *24*(4), 261-271. doi:10.1089/jwh.2014.4980
- Höke, U., Bax, J. J., Delgado, V., & Ajmone Marsan, N. (2018). Assessment of left ventricular dyssynchrony by three-dimensional echocardiography: Prognostic value in patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *Journal of cardiovascular electrophysiology*, *29*(5), 780-787. doi:10.1111/jce.13445
- Jones, M. A., Khiani, R., Foley, P., Webster, D., Qureshi, N., Wong, K. C., Rajappan, K., Bashir, Y., & Betts, T. R. (2015). Inter-and Intravein Differences in Cardiac Output with Cardiac Resynchronization Pacing using a Multipolar LV Pacing Lead. *Pacing and clinical electrophysiology*, *38*(2), 267-274.
- 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.
- Kapetanakis, S., Kearney, M., Siva, A., Gall, N., Cooklin, M., & Monaghan, M. (2005). Real-time Three-dimensional echocardiography. *Circulation*, *112*(7), 992-1000.
- Kenchaiah, S., Evans, J. C., Levy, D., Wilson, P. W., Benjamin, E. J., Larson, M. G., Kannel, W. B., & Vasan, R. S. (2002). Obesity and the risk of heart failure. *New England Journal of Medicine*, *347*(5), 305-313.
- Kleijn, S. A., Aly, M. F., Knol, D. L., Terwee, C. B., Jansma, E. P., Abd El-Hady, Y. A., Kandil, H. I., Sorour, K. A., Van Rossum, A. C., & Kamp, O. (2012). A meta-analysis of left ventricular dyssynchrony assessment and prediction of response to cardiac resynchronization therapy by three-dimensional echocardiography. *European Heart Journal—Cardiovascular Imaging*, *13*(9), 763-775.
- Kleijn, S. A., van Dijk, J., de Cock, C. C., Allaart, C. P., van Rossum, A. C., & Kamp, O. (2009). Assessment of intraventricular mechanical dyssynchrony and prediction of response to cardiac resynchronization therapy: comparison between tissue Doppler imaging and real-time three-dimensional echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*, *22*(9), 1047-1054.
- Kostis, J. B., Davis, B. R., Cutler, J., Grimm, R. H., Berge, K. G., Cohen, J. D., Lacy, C. R., Perry, H. M., Blaufox, M. D., & Wassertheil-Smoller, S. (1997). Prevention of heart failure by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. *Jama*, *278*(3), 212-216.
- Lang, R. M., Badano, L. P., Tsang, W., Adams, D. H., Agricola, E., Buck, T., Faletra, F. F., Franke, A., Hung, J., & de Isla, L. P. (2012). EAE/ASE recommendations for image acquisition and display using three-dimensional echocardiography. *European Heart Journal—Cardiovascular Imaging*, *13*(1), 1-46.
- Leclercq, C., Burri, H., Curnis, A., Delnoy, P. P., Rinaldi, C. A., Sperzel, J., Lee, K., Calo, L., Vicentini, A., Concha, J. F., & Thibault, B. (2019). Cardiac resynchronization therapy non-responder to responder conversion rate in the more response to cardiac resynchronization therapy with MultiPoint Pacing (MORE-CRT MPP) study: results from Phase I. *European heart journal*, *40*(35), 2979-2987. doi:10.1093/eurheartj/ehz109
- Leclercq, C., Gadler, F., Kranig, W., Ellery, S., Gras, D., Lazarus, A., Clémenty, J., Boulogne, E., Daubert, J.-C., & Group, T.-H. S. (2008). A randomized comparison of triple-site versus dual-site ventricular stimulation in patients with congestive heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*, *51*(15), 1455-1462.
- Lecoq, G., Leclercq, C., Leray, E., Crocq, C., Alonso, C., Place, C. d., Mabo, P., & Daubert, C. (2005). Clinical and electrocardiographic predictors of a positive

- response to cardiac resynchronization therapy in advanced heart failure. *European heart journal*, 26(11), 1094-1100.
- Lenarczyk, R., Kowalski, O., Kukulski, T., Pruszkowska-Skrzep, P., Sokal, A., Szulik, M., Zielińska, T., Kowalczyk, J., Pluta, S., & Średniawa, B. (2009). Mid-term outcomes of triple-site vs. conventional cardiac resynchronization therapy: a preliminary study. *International journal of cardiology*, 133(1), 87-94.
- Lenarczyk, R., Kowalski, O., Sredniawa, B., PRUSZKOWSKA-SKRZEP, P., Mazurek, M., JĘDRZEJCZYK-PATEJ, E., Woźniak, A., Pluta, S., Głowacki, J., & Kalarus, Z. (2012). Implantation Feasibility, Procedure-Related Adverse Events and Lead Performance During 1-Year Follow-Up in Patients Undergoing Triple-Site Cardiac Resynchronization Therapy: A Substudy of TRUST CRT Randomized Trial. *Journal of cardiovascular electrophysiology*, 23(11), 1228-1236.
- Leyva, F., Zegard, A., Qiu, T., Acquaye, E., Ferrante, G., Walton, J., & Marshall, H. (2017). Cardiac Resynchronization Therapy Using Quadripolar Versus Non-Quadripolar Left Ventricular Leads Programmed to Biventricular Pacing With Single-Site Left Ventricular Pacing: Impact on Survival and Heart Failure Hospitalization. *Journal of the American Heart Association*, 6(10), e007026.
- Linde, C., Leclercq, C., Rex, S., Garrigue, S., Lavergne, T., Cazeau, S., McKenna, W., Fitzgerald, M., Deharo, J.-C., & Alonso, 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.
- Markewitz, A. (2017). Jahresbericht 2014 des Deutschen Herzschrittmacher-und Defibrillatorregisters, Teil 1–Herzschrittmacher. *Herzschrittmachertherapie+ Elektrophysiologie*, 28(1), 70-106.
- Marsan, N. A., Bleeker, G. B., van Bommel, R. J., Ypenburg, C., Delgado, V., Borleffs, C. J. W., Holman, E. R., van der Wall, E. E., Schalij, M. J., & Bax, J. J. (2009). Comparison of time course of response to cardiac resynchronization therapy in patients with ischemic versus nonischemic cardiomyopathy. *The American journal of cardiology*, 103(5), 690-694.
- Menardi, E., Ballari, G. P., Goletto, C., Rossetti, G., & Vado, A. (2015). Characterization of ventricular activation pattern and acute hemodynamics during multipoint left ventricular pacing. *Heart Rhythm*, 12(8), 1762-1769.
- Mosterd, A., & Hoes, A. W. (2007). Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*, 93(9), 1137-1146.
- Niederer, S. A., Shetty, A., Plank, G., Bostock, J., Razavi, R., Smith, N., & Rinaldi, C. (2012). Biophysical modeling to simulate the response to multisite left ventricular stimulation using a quadripolar pacing lead. *Pacing and clinical electrophysiology*, 35(2), 204-214.
- Notabartolo, D., Merlino, J. D., Smith, A. L., DeLurgio, D. B., Vera, F. V., Easley, K. A., Martin, R. P., & León, A. R. (2004). Usefulness of the peak velocity difference by tissue Doppler imaging technique as an effective predictor of response to cardiac resynchronization therapy. *The American journal of cardiology*, 94(6), 817-820.
- Osca, J., Alonso, P., Cano, O., Andrés, A., Miro, V., Tello, M. J. S., Olagüe, J., Martínez, L., & Salvador, A. (2015). The use of multisite left ventricular pacing via quadripolar lead improves acute haemodynamics and mechanical dyssynchrony assessed by radial strain speckle tracking: initial results. *Europace*, 18(4), 560-567.
- Pandey, A., Garg, S., Khunger, M., Darden, D., Ayers, C., Kumbhani, D. J., Mayo, H. G., de Lemos, J. A., & Berry, J. D. (2015). Dose response relationship between

- physical activity and risk of heart failure: a meta-analysis. *Circulation*, CIRCULATIONAHA. 115.015853.
- Pappone, C., Čalović, Ž., Vicedomini, G., Cuko, A., McSpadden, L. C., Ryu, K., Jordan, C. D., Romano, E., Baldi, M., & Saviano, M. (2015a). Improving cardiac resynchronization therapy response with multipoint left ventricular pacing: Twelve-month follow-up study. *Heart Rhythm*, *12*(6), 1250-1258.
- Pappone, C., Čalović, Ž., Vicedomini, G., Cuko, A., Mcspadden, L. C., Ryu, K., Romano, E., Baldi, M., Saviano, M., & Pappone, A. (2015b). Multipoint Left Ventricular Pacing in a Single Coronary Sinus Branch Improves Mid-Term Echocardiographic and Clinical Response to Cardiac Resynchronization Therapy. *Journal of cardiovascular electrophysiology*, *26*(1), 58-63.
- Pappone, C., Čalović, Ž., Vicedomini, G., Cuko, A., McSpadden, L. C., Ryu, K., Romano, E., Saviano, M., Baldi, M., & Pappone, A. (2014). Multipoint left ventricular pacing improves acute hemodynamic response assessed with pressure-volume loops in cardiac resynchronization therapy patients. *Heart Rhythm*, *11*(3), 394-401.
- Pappone, C., Rosanio, S., Oreto, G., Tocchi, M., Gulletta, S., Salvati, A., Dicandia, C., Santinelli, V., Mazzone, P., & Veglia, F. (2000). Cardiac pacing in heart failure patients with left bundle branch block: impact of pacing site for optimizing left ventricular resynchronization. *Italian heart journal: official journal of the Italian Federation of Cardiology*, *1*(7), 464-469.
- Petrovic, M., Petrovic, M., Milasinovic, G., Vujisic Tesic, B., Trifunovic, D., Petrovic, O., Nedeljkovic, I., Petrovic, I., Banovic, M., Boricic-Kostic, M., Petrovic, J., Arena, R., & Popovic, D. (2017). Gauging the response to cardiac resynchronization therapy: The important interplay between predictor variables and definition of a favorable outcome. *Echocardiography*, *34*(3), 371-375. doi:10.1111/echo.13453
- Piper, W. (2012). *Innere Medizin*: Springer-Verlag.
- 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.
- Ponikowski, P., Voors, A. A., Anker, S. D., Bueno, H., Cleland, J. G., Coats, A. J., Falk, V., González-Juanatey, J. R., Harjola, V.-P., & Jankowska, E. A. (2016). 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European heart journal*, *37*(27), 2129-2200.
- Rinaldi, C. A., Kranig, W., Leclercq, C., Kacet, S., Betts, T., Bordachar, P., Gutleben, K.-J., Shetty, A., Keel, A., & Ryu, K. (2013). Acute effects of multisite left ventricular pacing on mechanical dyssynchrony in patients receiving cardiac resynchronization therapy. *Journal of cardiac failure*, *19*(11), 731-738.
- Rivero-Ayerza, M., Scholte op Reimer, W., Lenzen, M., Theuns, D. A., Jordaens, L., Komajda, M., Follath, F., Swedberg, K., & Cleland, J. G. (2008). New-onset atrial fibrillation is an independent predictor of in-hospital mortality in hospitalized heart failure patients: results of the EuroHeart Failure Survey. *European heart journal*, *29*(13), 1618-1624.
- Rodriguez, L., Timmermans, C., Nabar, A., Beatty, G., & Wellens, H. J. (2003). Variable patterns of septal activation in patients with left bundle branch block and heart failure. *Journal of cardiovascular electrophysiology*, *14*(2), 135-141.

- Russo, C., Jaubert, M. P., Jin, Z., Homma, S., & Di Tullio, M. R. (2012). Intra-and Interobserver Reproducibility of Left Ventricular Mechanical Dyssynchrony Assessment by Real Time Three-Dimensional Echocardiography. *Echocardiography*, 29(5), 598-607.
- 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. In: Elsevier.
- Schocken, D. D., Benjamin, E. J., Fonarow, G. C., Krumholz, H. M., Levy, D., Mensah, G. A., Narula, J., Shor, E. S., Young, J. B., & Hong, Y. (2008). Prevention of heart failure: a scientific statement from the American Heart Association Councils on Epidemiology and Prevention, Clinical Cardiology, Cardiovascular Nursing, and High Blood Pressure Research; Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group; and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Group. *Circulation*, 117(19), 2544-2565. doi:10.1161/circulationaha.107.188965
- Schuchert, A., Muto, C., Maounis, T., Frank, R., Ella, R. O., Polauck, A., & Padeletti, L. (2013). Gender-related safety and efficacy of cardiac resynchronization therapy. *Clin Cardiol*, 36(11), 683-690. doi:10.1002/clc.22203
- Scirica, B. M., Morrow, D. A., Cannon, C. P., Ray, K. K., Sabatine, M. S., Jarolim, P., Shui, A., McCabe, C. H., Braunwald, E., & Investigators, P. I. T. (2006). Intensive statin therapy and the risk of hospitalization for heart failure after an acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 study. *Journal of the American College of Cardiology*, 47(11), 2326-2331.
- Siciliano, M., Migliore, F., Badano, L., Bertaglia, E., Pedrizzetti, G., Cavedon, S., Zorzi, A., Corrado, D., Iliceto, S., & Muraru, D. (2016). Cardiac resynchronization therapy by multipoint pacing improves response of left ventricular mechanics and fluid dynamics: a three-dimensional and particle image velocimetry echo study. *EP Europace*, euw331.
- 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. doi:10.1161/circulationaha.110.000646
- Sonne, C., Bott-Flugel, L., Hauck, S., Hadamitzky, M., Lesevic, H., Demetz, G., Braun, D., Wolf, P., Hausleiter, J., & Schömig, A. (2014). Three-Dimensional Echocardiographic Optimization Improves Outcome in Cardiac Resynchronization Therapy Compared to ECG Optimization: A Randomized Comparison. *Pacing and clinical electrophysiology*, 37(3), 312-320.
- Sonne, C., Bott-Flügel, L., Hauck, S., Lesevic, H., Barthel, P., Michalk, F., Hoppe, K., Hausleiter, J., Schömig, A., & Kolb, C. (2012). Acute beneficial hemodynamic effects of a novel 3D-echocardiographic optimization protocol in cardiac resynchronization therapy. *PloS one*, 7(2), e30964.
- Sperzel, J., Dänschel, W., Gutleben, K.-J., Kranig, W., Mortensen, P., Connelly, D., Trappe, H.-J., Seidl, K., Duray, G., & Pieske, B. (2011). First prospective, multi-centre clinical experience with a novel left ventricular quadripolar lead. *Europace*, 14(3), 365-372.
- Statistisches Bundesamt, Wiesbaden, Pöttsch, O., & Rößger, F. (2015). *Bevölkerung Deutschlands bis 2060, 13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung*. Retrieved from

- Suskin, N., Sheth, T., Negassa, A., & Yusuf, S. (2001). Relationship of current and past smoking to mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*, *37*(6), 1677-1682.
- Sutton, M. G., Plappert, T., Hilpisch, K. E., Abraham, W. T., Hayes, D. L., & Chinchoy, E. (2006). Sustained reverse left ventricular structural remodeling with cardiac resynchronization at one year is a function of etiology: quantitative Doppler echocardiographic evidence from the Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE). *Circulation*, *113*(2), 266-272. doi:10.1161/circulationaha.104.520817
- Thebault, C., Donal, E., Meunier, C., Gervais, R., Gerritse, B., Gold, M. R., Abraham, W. T., Linde, C., & Daubert, J. C. (2012). Sites of left and right ventricular lead implantation and response to cardiac resynchronization therapy observations from the REVERSE trial. *European heart journal*, *33*(21), 2662-2671. doi:10.1093/eurheartj/ehr505
- Thibault, B., Dubuc, M., Khairy, P., Guerra, P. G., Macle, L., Rivard, L., Roy, D., Talajic, M., Karst, E., & Ryu, K. (2013). Acute haemodynamic comparison of multisite and biventricular pacing with a quadripolar left ventricular lead. *Europace*, *15*(7), 984-991.
- Turagam, M. K., Afzal, M. R., Iskander, S., Reddy, M., Di Biase, L., Natale, A., & Lakkireddy, D. (2016). A Meta-Analysis Of Quadripolar Versus Bipolar Left Ventricular Leads On Post-Procedural Outcomes. *Journal of atrial fibrillation*, *9*(2).
- Umar, F., Taylor, R. J., Stegemann, B., Marshall, H., Flannigan, S., Lencioni, M., De Bono, J., Griffith, M., & Leyva, F. (2015). Haemodynamic effects of cardiac resynchronization therapy using single-vein, three-pole, multipoint left ventricular pacing in patients with ischaemic cardiomyopathy and a left ventricular free wall scar: the MAESTRO study. *EP Europace*, *18*(8), 1227-1234.
- Van Bommel, R. J., Bax, J. J., Abraham, W. T., Chung, E. S., Pires, L. A., Tavazzi, L., Zimetbaum, P. J., Gerritse, B., Kristiansen, N., & Ghio, S. (2009). Characteristics of heart failure patients associated with good and poor response to cardiac resynchronization therapy: a PROSPECT (Predictors of Response to CRT) sub-analysis. *European heart journal*, *30*(20), 2470-2477.
- Weigand, S., Karl, M., Brkic, A., Lennerz, C., Grebmer, C., Blazek, P., Kornmayer, M., Schaarschmidt, C., Wesemann, L., Reents, T., Hessling, G., Deisenhofer, I., & Kolb, C. (2018). The impact of multipole pacing on left ventricular function in patients with cardiac resynchronization therapy - A real-time three-dimensional echocardiography approach. *International journal of cardiology*, *272*, 238-243. doi:10.1016/j.ijcard.2018.08.033
- Werner, J. (2005). *Kooperative und autonome Systeme der Medizintechnik : [Funktionswiederherstellung und Organersatz]*. München [u.a.]: Oldenbourg.
- Ypenburg, C., Schalij, M. J., Bleeker, G. B., Steendijk, P., Boersma, E., Dibbets-Schneider, P., Stokkel, M. P., van der Wall, E. E., & Bax, J. J. (2006). Impact of viability and scar tissue on response to cardiac resynchronization therapy in ischaemic heart failure patients. *European heart journal*, *28*(1), 33-41.
- Ypenburg, C., van Bommel, R. J., Borleffs, C. J. W., Bleeker, G. B., Boersma, E., Schalij, M. J., & Bax, J. J. (2009). Long-term prognosis after cardiac resynchronization therapy is related to the extent of left ventricular reverse remodeling at midterm follow-up. *Journal of the American College of Cardiology*, *53*(6), 483-490.
- Yu, C.-M., Bleeker, G. B., Fung, J. W.-H., Schalij, M. J., Zhang, Q., van der Wall, E. E., Chan, Y.-S., Kong, S.-L., & Bax, J. J. (2005). Left ventricular reverse remodeling but not clinical improvement predicts long-term survival after cardiac resynchronization therapy. *Circulation*, *112*(11), 1580-1586.

- Zanon, F., Baracca, E., Pastore, G., Marcantoni, L., Fraccaro, C., Lanza, D., Picariello, C., Aggio, S., Roncon, L., & Dell'Avvocata, F. (2015). Multipoint pacing by a left ventricular quadripolar lead improves the acute hemodynamic response to CRT compared with conventional biventricular pacing at any site. *Heart Rhythm*, *12*(5), 975-981.
- Zanon, F., Marcantoni, L., Baracca, E., Pastore, G., Lanza, D., Fraccaro, C., Picariello, C., Conte, L., Aggio, S., & Roncon, L. (2016). Optimization of left ventricular pacing site plus multipoint pacing improves remodeling and clinical response to cardiac resynchronization therapy at 1 year. *Heart Rhythm*, *13*(8), 1644-1651.
- Ziacchi, M., Saporito, D., Zardini, M., Luzi, M., Quartieri, F., Morgagni, G., De Maria, E., Bertini, M., Carinci, V., & Boriani, G. (2016). Left Ventricular Reverse Remodeling Elicited by a Quadripolar Lead: Results from the Multicenter Per4mer Study. *Pacing and clinical electrophysiology*, *39*(3), 250-260.
- Zinman, B., Wanner, C., Lachin, J. M., Fitchett, D., Bluhmki, E., Hantel, S., Mattheus, M., Devins, T., Johansen, O. E., & Woerle, H. J. (2015). Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, *373*(22), 2117-2128.

6.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: NYHA Klassifikation- Charakteristika adaptiert nach Herold (Herold, 2019, p. 213).....	7
Tabelle 2: Empfehlungen für die kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) nach internationaler ESC Guideline (Ponikowski et al., 2016, p. 2156)	13
Tabelle 3: Baseline Charakteristika, Tabelle adaptiert nach Weigand et al. (2018).....	33
Tabelle 4: SDI Werte für die einzelnen Stimulationseinstellungen in Prozent [%]	34
Tabelle 5: Ergebnisse Statistik Wilcoxon-Test: Differenzen der SDI AAI Werte zu denen der anderen vier Einstellungen	35
Tabelle 6: Ergebnisse Statistik Wilcoxon-Test: Differenzen der SDI MPP Werte zu denen der anderen vier Stimulationseinstellungen	36
Tabelle 7: LVEF Werte für die einzelnen Stimulationseinstellungen in Prozent [%]...	37
Tabelle 8: Test bei gepaarten Stichproben: Vergleich zu LVEF AAI Baseline (Angaben in Prozent [%])	38
Tabelle 9: Test bei gepaarten Stichproben: Vergleich zu LVEF MPP (Angaben in Prozent [%]).....	39
Tabelle 10: Zusammenfassung: Ergebnisse der Sekundäranalyse, Einfluss der Baseline-Charakteristika auf den SDI, adaptiert nach Weigand et al. (2018).....	41

6.3 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Therapiealgorithmus bei Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz mit reduzierter LVEF (Ponikowski et al., 2016, p. 2149 Figur 7.1).....	11
Abbildung 2: Schematische Darstellung des Herzens mit CRT-Sonden. Im exemplarisch geöffneten rechten Herzen sind Vorhof- und Ventrikelsonde zu sehen. Die linksventrikuläre Sonde liegt im Sinus Coronarius und dessen Ast außen dem Myokard an. (Werner, 2005, p. p. 92 Bild 92.51).....	14
Abbildung 3: Intica 7 HF-T QP von Biotronik (BIOTRONIK, 2019b).....	26
Abbildung 4: Sentus ProMRI OTW QP L von Biotronik (BIOTRONIK, 2019a, p. 36)	26
Abbildung 5: Rechts- (RV-Coil) und Linksventrikuläre Sonde mit Darstellung der vier Elektroden (LV1 bis LV4). Die Vorhofsonde ist hier nicht dargestellt. Die Graphik wurde freundlicherweise von BIOTRONIK SE & Co. KG zur Verfügung gestellt.	27

Abbildung 6: Vereinfachtes Schema des distalen Abschnitts einer quadripolaren, linksventrikulären Sonde mit einer Tip- (LV1) und drei Ring Elektroden (LV2-4). Die roten Pfeile markieren die aktivierten Pole unter der jeweiligen Stimulationsart.	28
Abbildung 7: Flow Chart Studienablauf	29
Abbildung 8: Analyse der 3D-Echo mit der Software TomTec. An die endokardialen Grenzen legt sich die grüne Markierung an, kann durch den Untersucher aber eigenständig angepasst werden. Die vier verschiedenen Achsen werden zu einem dreidimensionalen Modell zusammengefügt (links oben)	30
Abbildung 9: Altersverteilung Patientenkollektiv - Alter in Jahren	32
Abbildung 10: Lage der linksventrikulären Sonden nach erfolgreicher Implantation (N=41)	33
Abbildung 11: Verteilung der SDI Werte für die einzelnen Stimulationseinstellungen. Zusätzlich eingezeichnet ist der SDI Grenzwert von 9,8% für Ansprechen auf CRT (Kleijn et al., 2012). Gering modifizierte Variante der Graphik veröffentlicht durch Weigand et al. (2018)	35
Abbildung 12: SDI AAI Differenzen zu den anderen vier Stimulationseinstellungen .	36
Abbildung 13: SDI MPP Differenzen zu den verschiedenen BiV Einstellungen	36
Abbildung 14: LVEF unter den verschiedenen Stimulationseinstellungen. Gering modifizierte Variante der Graphik veröffentlicht durch Weigand et al. (2018).....	37
Abbildung 15: LVEF AAI Differenzen zu den anderen vier Einstellungen	38
Abbildung 16: LVEF MPP Differenzen zu Werten der Biventrikulären Stimulationsarten	39
Abbildung 17: SDI Differenzen der Werte von Observer 1 (O1) der einzelnen Gruppen	42
Abbildung 18: LVEF Differenzen der Werte von Observer 1 (O1) der einzelnen Gruppen	42
Abbildung 19: Differenzen der SDI Werte von Observer 1 (O1) und Observer 2 (O2) in den einzelnen Gruppen	43
Abbildung 20: Differenzen der LVEF Werte von Observer 1 (O1) und Observer 2 (O2) in einzelnen Gruppen.....	43
Abbildung 21: Vereinfachte Darstellung der Ausbreitung der Erregungsfronten mit Bipolarem (links) und Multipolarem (rechts) Pacing bei nicht-ischämische Kardiomyopathie (kein Narbengewebe). Die Blauen Linien zeigen schematisch die Ausbreitung der Erregung nach Impulsabgabe an den Polen der Sonde. Die Graphik wurde freundlicherweise von BIOTRONIK SE & Co. KG zur Verfügung gestellt.	51

Abbildung 22: Ischämische Kardiomyopathie: Wie in Abbildung 21 wird hier die Erregungsausbreitung bei Bipolarem (links) und Multipolarem Pacing (rechts) dargestellt. Zusätzlich ist Narbengewebe in Grau eingezeichnet, welches die elektrische Erregung (dargestellt durch die blauen Linien) nicht weiterleitet. Mittels MPP wird hier ein Bereich des Myokards direkt erreicht, welches durch konventionelles biventrikuläres Pacing nicht direkt erregt wird. Die Graphik wurde freundlicherweise von BIOTRONIK SE & Co. KG zur Verfügung gestellt. 56

7. Publikation

Im Folgenden ist das Abstract der Publikation von Weigand et al. (2018) aufgeführt, welches im direkten Zusammenhang mit der vorliegenden Arbeit steht:

The impact of multipole pacing on left ventricular function in patients with cardiac resynchronization therapy — A real-time three-dimensional echocardiography approach

Severin Weigand ^{a,*}, Michael Karl ^a, Amir Brkić ^a, Carsten Lennerz ^{a,b}, Christian Grebmer ^a, Patrick Blažek ^a, Marielouise Kornmayer ^a, Claudia Schaarschmidt ^a, **Lorraine Wesemann** ^a, Tilko Reents ^a, Gabriele Hessling ^a, Isabel Deisenhofer ^a, Christof Kolb ^a

^aDeutsches Herzzentrum München, Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen, Abteilung für Elektrophysiologie, Faculty of Medicine, Technische Universität München, Munich, Germany

^bDZHK (German Centre for Cardiovascular Research), partner site Munich Heart Alliance, Munich, Germany

Abstract:

Background: Cardiac resynchronization therapy (CRT) is standard of care in heart failure (HF), however this technique is associated with a non-responder rate of 30%. Multipole pacing (MPP) with a quadripolar lead may optimize CRT and responder rate by creating two electrical wave fronts in the left ventricular (LV) myocardium simultaneously in order to reduce mechanical dyssynchrony. The objective of this study was to investigate the acute impact of MPP on LV function by assessing systolic dyssynchrony index (SDI) and left ventricular ejection fraction (LVEF) via real-time three-dimensional echocardiography (RT3DE).

Methods: In 41 consecutive patients (87.8% male; mean age 66.0 ± 12.7 years) who received CRT defibrillators with a quadripolar LV lead, RT3DE datasets were acquired the day after implantation under the following pacing configurations: Baseline AAI, conventional biventricular pacing using distal or proximal LV poles and MPP. Datasets were analyzed in paired samples evaluating SDI and LVEF depending on programmed pacing modality.

Results: MPP resulted in statistically significant reduction of SDI compared to baseline (6.3%; IQR 4.4–7.8 and 9.9%; IQR 8.0–12.7; $p < 0.001$) and to conventional biventricular pacing using distal (7.6%; IQR 6.5–9.1; $p < 0.001$) or proximal (7.4%; IQR 6.2–8.8; $p < 0.001$) LV poles respectively. MPP yielded significant increase in LVEF compared to baseline (30.6%; IQR 25.8–37.5 and 27.2%; IQR 21.1–33.6; $p < 0.001$) and to conventional biventricular pacing configuration with distal (28.1%; IQR 22.1–34.5; $p < 0.001$) or proximal (28.6%; IQR 23.2–34.9; $p < 0.001$) LV poles respectively.

Conclusions: Multipole pacing improves mechanical dyssynchrony of the left ventricular myocardium as assessed by SDI and LVEF.

Published 2018 by Elsevier B.V.

International Journal of Cardiology, 272, 238-243. doi:10.1016/j.ijcard.2018.08.033

8. Danksagung

Mein Dank gilt zuerst meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Christof Kolb für die Überlassung dieses Themas und die Betreuung in den letzten Jahren.

Meinem Betreuer Dr. med. Severin Weigand danke ich für seine engagierte Arbeit und für seine Unterstützung, wann immer ich sie auch brauchte. Ich möchte mich außerdem bei allen weiteren Ärzten bedanken, die an der zugrunde liegenden Studie beteiligt waren und diese Dissertation erst möglich machten.

Nicht zuletzt gilt mein Dank jedem einzelnen Patienten für die Teilnahme an der Studie.

Meinen Freunden Karolina, Kristina, Christina, Alexandra und Vivienne danke ich dafür, dass sie mir beim Schreiben dieser Dissertation mit Rat und Tat zur Seite standen.