

Aus dem Fachbereich Medizin
der Philipps-Universität Marburg

in Zusammenarbeit mit
der Zentralklinik Bad Berka, Klinik für Kardiologie,
Chefarzt Prof. Dr. med. B. Lauer

**Bedeutung der AV- und VV Optimierung bei
biventrikulären
Schrittmachersystemen**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten
Humanmedizin dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

Marcus Jahnecke aus Gießen
Marburg, 2010

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am:
10.02.2010

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches:

Dekan: Prof. Dr.med. Matthias Rothmund

Referent: Prof. Dr. med. Bernward Lauer

1. Korreferent: Prof. Dr. Rainer Georg Moosdorf

Für Anastasia

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Verwendete Abkürzungen.....	III
1 Einleitung	1
2 Hintergrund	4
2.1 Definition, Klassifikation, Ätiologie, Diagnostik und Pathophysiologie der chronischen Herzinsuffizienz	4
2.1.1 Definition	4
2.1.2 Klassifikation und Ätiologie	4
2.1.3 Pathophysiologie	6
2.1.4 Diagnostik	14
2.2 Konventionelle Therapie der Herzinsuffizienz	16
2.2.1 Allgemeines	16
2.2.2 Pharmakotherapie	18
2.2.3 Operative und apparative Therapie	26
2.3 Biventrikuläre Stimulation in der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz	29
2.3.1 Hintergrund; Pathophysiologie und Prinzip der CRT	29
2.3.2 Resynchronisationsgeräte, Linksventrikuläre Elektroden und Operationstechniken	32
2.3.3 Bedeutsame Klinische Studien zur Anwendung der CRT	37
2.3.4 Überblick über die aktuellen Indikationen zur kardialen Resynchronisationstherapie	38
2.3.5 Nebenwirkungen und Komplikationen der CRT	42
2.3.6 Nachsorge, postoperative Einstellung des CRT Systems und Optimierung der AV und VV Zeiten	44
3 Fragestellung, Ziel der Arbeit	54
4 Patienten und Methoden.....	56
4.1 Ein- und Ausschlusskriterien der Patienten	56
4.2 Implantierte Geräte, Elektroden und Programmiergerät	57
4.2.1 Implantierte Biventrikuläre Schrittmacher	57
4.2.2 Implantierte Biventrikuläre Defibrillatoren	60
4.2.3 Implantierte Elektroden	62
4.2.4 Programmiergerät	66
4.3 Non-invasive Messungen	67
4.3.1 6 min-Gehtest	67
4.3.2 Echokardiographie	68
4.3.3 Elektrokardiogramm	69
4.4 Invasive hämodynamische Messungen	71
4.4.1 Millarkatheter und Messeinheit	71
4.4.2 Herzzeitvolumenbestimmung mittels Thermodilutionsmethode	76
4.5 Studienbeschreibung	78
4.5.1 Baselineuntersuchungen	78
4.5.2 4-Monats-Follow-up	79
4.6 Statistische Methoden	82
5 Ergebnisse	83
5.1 Patientendaten	83
5.2 Non invasive Untersuchungen	88
5.2.1 Gehstrecke	88
5.2.2 Echokardiographie	89
5.3 Invasive Messungen	92
5.3.1 Herzzeitvolumenmessungen	92

5.3.2	Millarkatheter	94
5.4	Zusammenfassung der Ergebnisse	104
6	Diskussion	106
6.1	Allgemeiner Nutzen der CRT Therapie	106
6.2	Hämodynamische Auswirkung einer Optimierung der VV und AV Zeit	110
6.3	Hämodynamische Auswirkung einer Optimierung der VV und AV Zeit im zeitlichen Verlauf	118
6.4	Limitationen der Arbeit	121
6.5	Ausblick	124
7	Zusammenfassung	127
8	Summary	129
9	Literaturverzeichnis	131
10	Abbildungsverzeichnis	150
11	Tabellenverzeichnis	151
12	Anhang	152
12.1	Evidenzgradeinteilung	152
12.2	Patientenaufklärung	153
12.3	Programmierprotokoll	159
13	Curriculum Vitae	Fehler! Te
14	Verzeichnis der akademischen Lehrer	160
15	Danksagung	160
16	Publikationen	161
17	Ehrenworterklärung	Fehler! Te

Verwendete Abkürzungen

ACE	Angiotensin Converting Enzym
ACVB-Op	Aortokoronare Bypass Operation
ADH	Antidiuretisches Hormon
ANP	atriales natriuretisches Peptid
ASS	Acetylsalicylsäure
AV-Zeit (- Intervall)	atrio-ventrikulären Verzögerungszeit
BNP	brain natriuretisches Peptid
bzgl.	Bezüglich
bzw.	Beziehungsweise
ca.:	Circa
CK	Creatinkinase
CK-MB	Kardiales Isoenzym der Creatinkinase
CRP	C-Reaktives Protein
CRT	Kardiale Resynchronisationstherapie
CS	Coronarsinus
dP/dt_{max}	maximale Anstiegsgeschwindigkeit des Drucks (erste Ableitung der Ventrikeldruckkurve nach der Zeit)
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrocardiogramm
et. al.	et alli
evtl.	Eventuell
HTX	Herztransplantation
i.v.	intra venös
ICD	Implantierbarer Kardioverter Defibrillator
INR	International Ratio (Einheit der Antikoagulationswirkung)
ISA	intrinsische sympathomimetische Aktivität;
KHK	Koronare Herzkrankheit
LV	Linker Ventrikel
MET	metabolischen Äquivalents
NW	Nebenwirkung
NYHA (Stadium)	New York Heart Association (Einteilung der Herzinsuffizienzstadien)
PR-Zeit	Zeit zwischen p-Welle und R Zacke im Oberflächen EKG
QRS	Kammerkomplex im Oberflächen EKG
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RV	Rechter Ventrikel
s.o.	siehe oben
SNS	sympathisches Nervensystem
TNF	Tumornekrosefaktor
u.ä.	und ähnliche
VV-Zeit (- Intervall)	Zeit zwischen der Aktivierung des linken und des rechten Ventrikel, interventrikuläre Verzögerungszeit
Wi.	Wirkung
z.B.	zum Beispiel

1 Einleitung

Die chronische Herzinsuffizienz stellt heutzutage, trotz der Verbesserungen in Diagnostik und Therapie, eine große Herausforderung in der Kardiologie dar.

Ungefähr 4,9 Millionen Amerikaner leiden unter einer Herzinsuffizienz (Roger et al. 344-50) und man geht von über 550000 Neuerkrankungen pro Jahr aus (Levy et al. 1397-402). Die Anzahl der durch Herzinsuffizienz bedingten stationären Aufnahmen in den USA, ist auf 962000 Pat pro Jahr gestiegen, was einer Steigerung um 155% in der Zeit von 1979 bis 1999 entspricht (Lloyd-Jones et al. 3068-72).

In Europa schätzt man die Prävalenz auf mehr als 10 Millionen und zudem weisen mindestens genau so viele Patienten eine asymptotische systolische Funktionsstörung auf. Prävalenz und Inzidenz sind stark altersabhängig, so steigt die Prävalenz von 1% bei den 45-55jährigen auf über 10 % der über achtzig Jahre alten Bevölkerung (McMurray and Stewart 596-602). Gleichaltrige Männer sind im Verhältnis 1,5:1 häufiger als Frauen von einer Herzinsuffizienz betroffen (Hogg, Swedberg, and McMurray 317-27).

Die Bedeutung dieser Zahlen steigt um so mehr, da selbst bei asymptotischen Patienten die Mortalität bei 10-15 % innerhalb von 2 Jahren liegt (Gheorghide and Bonow 1S-5S) und Waggoner (Waggoner 157-63) eine Mortalität von 50% in fünf Jahren nach der initialen Diagnosestellung eruierte. Die Prognose von Frauen ist dabei nur geringfügig besser. Nur sehr begrenzte Angaben existieren über die Prognose einer unbehandelten Herzinsuffizienz, eine Kohorten-Studie von Framingham zeigte eine mittlere Überlebenszeit bei Männern von 1,7 und bei Frauen von 2,3 Jahren (Ho et al. 107-15). Die Letalität nimmt mit dem Schweregrad der kardialen Dysfunktion zu und wird zudem von der Therapie beeinflusst (Di Lenarda et al. S46-S51). Für ein NYHA Stadium I ist von einer Einjahresletalität von 9-12 % auszugehen, bei einem NYHA Stadium IV ohne adäquate Therapie hingegen steigt die Letalität auf bis zu 52% (Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group 1429-35; Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators 293-302; Kannel, Ho, and Thom S3-S9) an.

Eine besondere Verschärfung erfährt die Thematik Herzinsuffizienz durch die steigende Lebenserwartung der Bevölkerung und der besseren Prognose insbesondere bei Akutmanifestationen der Koronaren Herzerkrankung in Form eines Myokardinfarktes oder akuten Koronarsyndroms. Es ist damit daher auch in Zukunft mit einem weiteren Anstieg der Zahlen der Patienten mit einer Herzinsuffizienz insbesondere in den Industrienationen zu rechnen (Braunwald 825-36).

Trotz der Fortschritte in Diagnostik und Therapie der Herzinsuffizienz bleibt die effiziente Therapie, insbesondere von Patienten mit fortgeschrittener und therapierefraktärer Herzinsuffizienz, schwierig und aufwendig. In den letzten Jahren eröffnete sich mit der Einführung der biventrikulären Stimulation die kardiale Resynchronisationstherapie als ein neuer viel versprechender therapeutischer Ansatz und wurde in die Behandlungsrichtlinien aufgenommen. Der Erfolg dieser speziellen Herzschrittmachertherapie beruht auf einer Korrektur der, vielfach bei den Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz, vorhandenen kardialen Dyssynchronie. Die Dyssynchronie beruht dabei auf Arealen mit verzögerter Myokardaktivierung und -kontraktion, welche häufig mit linkventrikulären Funktionsstörungen assoziiert sind und somit mit einer Verschlechterung der Hämodynamik. Nachdem die Wirksamkeit der CRT in verschiedenen Studien bewiesen wurde (Abraham et al. 1845-53; Auricchio et al. 2993-3001; Cazeau et al. 873-80) konnte in der 2005 veröffentlichten CARE-HF Studie (Cleland et al. 1539-49) erstmals auch eine Mortalitätssenkung signifikant nachgewiesen werden. Während es in den vergangenen Jahren möglich war die atrioventrikuläre Überleitungszeit der implantierten Geräte zu modifizieren, stehen mittlerweile auch Geräte zur Verfügung, welche es ermöglichen auch die Stimulationsintervalle zwischen linken und rechten Ventrikel zu modifizieren.

Bislang stehen nur begrenzt Daten über den Nutzen dieser Feature zur Verfügung. Im Rahmen dieser Arbeit untersuchten wir daher die akuten hämodynamischen Auswirkungen der sequentiellen CRT, aber auch eventuelle Änderungen im zeitlichen Verlauf. Hierfür erfolgte unter Berücksichtigung der Ergebnisse invasiver hämodynamischer Messungen jeweils eine individuelle Programmierung des Devicesystems, um so Aussagen über die Folgen der biventrikulären Resynchronisationstherapie unter besonderer Würdigung der

Optimierung von AV und VV Zeiten zu treffen. Vorangestellt ist ein Überblick über die Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und konventionellen Therapie der chronischen Herzinsuffizienz, sowie speziell die Entwicklung und Rolle der biventrikulären Stimulation in deren Behandlung.

2 Hintergrund

2.1 Definition, Klassifikation, Ätiologie, Diagnostik und Pathophysiologie der chronischen Herzinsuffizienz

2.1.1 Definition

Die Herzinsuffizienz ist definiert als das Unvermögen des Herzens, die Gewebe mit Blut und damit Sauerstoff zu versorgen und damit den Gewebestoffwechsel in Ruhe oder bei Belastung sicherzustellen (Hoppe et al. 488-509). Bei einer eher klinischen Definition liegt dann eine Herzinsuffizienz vor, wenn typische Symptome wie Dyspnoe, Müdigkeit und Flüssigkeitsretention bei kardialer Funktionseinschränkung vorliegen.

2.1.2 Klassifikation und Ätiologie

Bei der Klassifikation der Erkrankung werden unterschiedliche Einteilungen herangezogen. Die Einteilung der New York Heart Association (NYHA Klassifikation) ist weit verbreitet (Krum 2472).

Tabelle 1 : NYHA Klassifikation nach Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz
(Hoppe et al. 488-509)

NYHA - Klassifikation bei Herzinsuffizienz , funktionelle Klassifizierung	
I	Herzerkrankung ohne körperliche Limitation. Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine inadäquate Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris
II	Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Alltägliche körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris
III	Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Geringe körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris
IV	Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe, Bettlägerigkeit

Die von der American Heart Association verwandte Klassifikation hingegen berücksichtigt mehr die Entstehung und Progredienz der Erkrankung (Hunt et al. 2996-3007).

Tabelle 2 Herzinsuffizienzklassifikation der American Heart Association nach Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz (Hoppe et al. 488-509)

Herzinsuffizienzklassifikation der American Heart Association	
Stadium A	Hohes Herzinsuffizienzrisiko, da Faktoren vorliegen, die stark mit der Entstehung einer Herzinsuffizienz assoziiert sind: Keine strukturelle Herzerkrankung, noch nie Herzinsuffizienzsymptome
Stadium B	Strukturelle Herzerkrankung die eng mit der Entstehung einer Herzinsuffizienz assoziiert ist, bisher keine Herzinsuffizienzsymptome
Stadium C	Früher oder derzeitige Herzinsuffizienzsymptome bei struktureller Herzerkrankung
Stadium D	Fortgeschrittene strukturelle Herzerkrankung und schwere Herzinsuffizienzsymptome in Ruhe trotz maximaler medikamentöser Therapie (spezielle Therapie erforderlich, z.B. HTX; i.v. Inotropika, assist device)

Die chronische Herzinsuffizienz ist dabei das Endresultat einer Reihe von kardiovaskulären Erkrankungen (Guidelines for the evaluation and management of heart failure. Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Evaluation and Management of Heart Failure) 2764-84;Cowie et al. 208-25;Sharpe and Doughty SI3-SI7). Die wichtigsten ätiologischen Ursachen einer Herzinsuffizienz (Hoppe et al. 488-509) sind :

- Koronare Herzerkrankung
- Arterielle Hypertonie
- Dilatative Kardiomyopathie
- Hypertrophe Kardiomyopathie
- Restriktive Kardiomyopathie
- Vitien
- Perikarderkrankungen
- Entzündliche Erkrankungen (z.B. Myokarditis)
- Stoffwechselstörungen (z.B. Hyperthyreose)

- Toxische Wirkungen (z.B. Chemotherapeutika)
- Bradykarde/tachykarde Arrhythmien
- Andere

Die ätiologischen Auslöser der Herzinsuffizienz scheinen dabei einen Wandel vollzogen zu haben, wurde 1971 in der Framingham Studie noch die arterielle Hypertonie als Ursache der Herzinsuffizienz als Hauptursache eruiert (Kannel et al. 781-87;McKee et al. 1441-46), gewannen in den letzten zwei Jahrzehnten die ischämischen Herzerkrankungen immer größere Bedeutung (Teerlink, Goldhaber, and Pfeffer 1852-53). Cowie et. al (Cowie et al. 421-28) gaben die koronare Herzkrankheit in 36 % der Fälle als primäre Ursache der Herzinsuffizienz an, die Hypertonie in 14 %, Klappenerkrankungen in 7 %, alleiniges Vorhofflimmern in 5%, sowie 4 % anderer Ursachen, bei 34% der Patienten blieb die Ursache unbekannt. Im klinischen Alltag hat sich mittlerweile eine vereinfachende Einteilung in ischämisch bedingte oder nicht ischämisch bedingte Kardiomyopathien als Auslöser der Herzinsuffizienz etabliert.

Die auftretenden Symptome einer Herzinsuffizienz beruhen dabei bei 80-90 % der Patienten auf einer ventrikulären Funktionsstörung, wobei in etwa 60 % der Fälle eine systolische Dysfunktion mit einer EF < 40% vorliegt (Senni and Redfield 1277-82). Bei den Patienten welche bei erhaltener systolischer Pumpfunktion klinische Herzinsuffizienzzeichen zeigen, geht man von einer diastolischen Herzinsuffizienz aus (Gandhi et al. 17-22). Die diastolische Herzinsuffizienz soll im Folgenden nicht weiter behandelt werden, da sie zurzeit nicht Therapieindikation für eine biventrikuläre Stimulation ist.

2.1.3 Pathophysiologie

Die vielfältige Ätiologie der chronischen Herzinsuffizienz bedingt, bis auf wenige Ausnahmen, ein gleiches pathologisches Erscheinungsbild mit immer ähnlichem Erscheinungsbild. Man betrachtet die Herzinsuffizienz, als chronisch progressive Erkrankung an deren Beginn eine initiale Schädigung mit einem Kontraktilitätsverlust steht und bei der es im weiteren Verlauf zu einer Aktivierung neuroendokriner Mechanismen, endothelialer Dysfunktion und Störungen des vasomotorischen Tonus kommt. Die Aktivierung dieser Mechanismen insbesondere des Renin-Angiotensin-Systems und des sympathoadrenergen Systems dient primär der Aufrechthaltung der

Kreislauffunktion, längerfristig wird dadurch jedoch das Voranschreiten der Erkrankung bedingt (Francis et al. VI40-VI48;Rousseau et al. 488-93). Kardiale und nichtkardiale Faktoren spielen bei der chronischen Herzinsuffizienz eine Rolle, welche dadurch als ein komplexes Syndrom zu sehen ist. Die Abbildung 1 fasst einige wesentliche Pathomechanismen des Circulus vitiosus der chronischen Herzinsuffizienz zusammen.

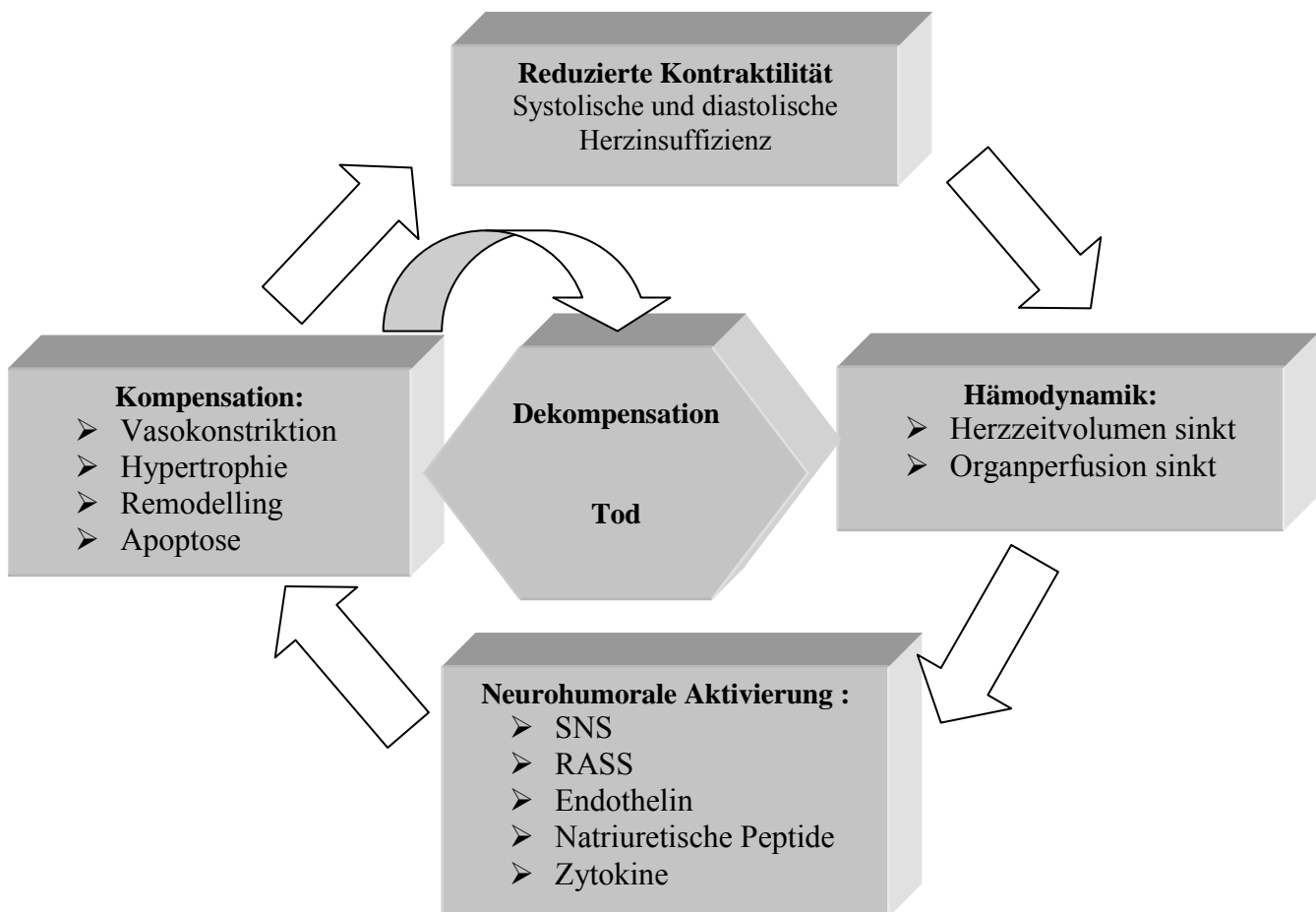


Abbildung 1: Circulus vitiosus der chronischen Herzinsuffizienz modifiziert nach Weil und Schunkert (Weil and Schunkert 1-17)

SNS = sympathisches Nervensystem ; RAAS = Renin-Angiotensin-Aldosteron -System

Eine initiale Myokardschädigung durch Druck und /oder Volumenüberlastung oder Gewebsverlust führt zu einer Abnahme des Herzzeitvolumens und infolge dessen zu einer Reduktion der Organperfusion. Der Versuch die reduzierte

kardiale Pumpleistung zu kompensieren und die Minderperfusion bestimmter Organe führt zu einer systemischen neuroendokrinen Aktivierung, welche unter anderem das sympathische Nervensystem und das Renin-Angiotensin-Aldosteron System umfasst. Weitere in diesem Zusammenhang pathophysiologisch bedeutsame Mediatoren sind Bradykinin, Vasopressin. Die wesentlichen verschiedenen Systeme und Ihre Bedeutung für die Pathophysiologie der chronischen Herzinsuffizienz sollen im Folgenden kurz dargestellt werden.

Sympathisches Nervensystem

Im Rahmen der Herzinsuffizienz kommt es über Chemo-, Metabo- und Barorezeptoren zu einer Erhöhung des Sympathikustonus. Infolge kommt es zur Aktivierung myokardialer β -Rezeptoren mit Steigerung der kardialen Kontraktilität, Steigerung der Herzfrequenz, aber auch über peripherer Rezeptoren zu einer arteriellen und venösen Kontraktion (Schrier and Abraham 577-85). Die erhöhte Sympathikusaktivität kann zwar zunächst die Folgen der Herzinsuffizienz kompensieren, im Verlauf führt aber das chronisch aktivierte Sympatho-adrenerge System zu einer Progression des Krankheitsgeschehens (Abraham 1237-47). Ursache der Umkehr der zunächst positiven Effekte ist die Verkürzung der Diastolendauer mit resultierender koronarer Minderperfusion bei gleichzeitig erhöhtem Substratbedarf infolge der adrenergen Stimulation (Abraham 1237-47). Die kardiale Belastung wird zudem durch die Erhöhung der Vor- und Nachlast als Folge der Vasokonstriktion erhöht (Remme S36-S52). Durch im Verlauf eintretender Änderungen der Signaltransduktion von β -Rezeptoren, insbesondere durch Desensibilisierung des adrenergen Systems (Bristow 61A-71A) einerseits und durch direkte toxische biologische Wirkungen der erhöhten Katecholaminspiegel (Mann et al. 790-804) andererseits, wird die Progression der Herzinsuffizienz weiter unterhalten.

Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

Im Mittelpunkt der neuroendokrinen Betrachtung der Herzinsuffizienz steht das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS-System). Durch Norepinephrin vermittelte Rezeptoren der Niere und Barorezeptoren die eine Minderperfusion der Niere registrieren wird das RAAS-System aktiviert. Es kommt zur

Ausschüttung von Renin, welches die Bildung von Angiotensin I katalysiert. Angiotensin I wird durch Angiotensin-Konverting-Enzym (ACE) in das biologisch aktive Angiotensin II überführt. Angiotensin II bedingt in der Nebennierenrinde die Freisetzung von Aldosteron. Die Aldosteronwirkung führt zu einer vermehrten Natrium- und Wasserretention in der Niere und so zu einer Blutvolumenzunahme. Durch direkte Angiotensin II Wirkung kommt es ferner zu einer Drosselung der glomerulären Filtrationsrate, was eine weitere Zunahme des Blutvolumens bedingt. Durch die so bedingte Blutvolumenzunahme erhöht sich der Blutdruck und es kommt zu einer Vor- und Nachlasterrhöhung.

Die Angiotensin II Wirkung wird über vier Rezeptortypen vermittelt, bedeutsam sind dabei vor allen der AT_1 und AT_2 Rezeptor. Deren Effekte scheinen im Sinne eines als „negative crosstalk“ bezeichneten Phänomens gegensätzlich zu sein. Dabei vermittelt der AT_1 Rezeptor Hypertrophie, Zellproliferation und Vasokonstriktion, hingegen bewirkt eine Angiotensin II Bindung an den AT_2 -Rezeptor eine Vasodilatation und Hemmung der Zellproliferation (Brown and Vaughan 1411-20;Kromer 917-24). Trotz der gegensätzlichen Effekte an den AT_2 und AT_1 Rezeptoren, wirkt Angiotensin II als potenter Vasokonstriktor und fördert an den Gefäßen und am Herzen, strukturelle Umbauprozesse wie Fibrose und Hypertrophie (Unger S2-S8). Angiotensin II bedingt zudem eine Vasopressin- und Katecholaminfreisetzung (Unger S2-S8).

Endothelin

Im Verlaufe des Fortschreitens der Herzinsuffizienz werden diverse endotheliale Hormone mit Wirkungen am Endothel und auch systemisch aktiviert. Bedeutsam ist hier vor allen das Endothelin 1, für das bei herzinsuffizienten Patienten dreifach höhere Plasmaspiegel als für Gesunde nachgewiesen wurden (Cody et al. 504-09;McMurray et al. 1374-79),es korreliert dabei mit der Höhe des pulmonal arteriellen Drucks, der Ejektionsfraktion und der NYHA Klassifikation. Hohe Spiegel scheinen dabei mit einer schlechteren Prognose verknüpft zu sein (Pacher et al. 633-41). Eine Endothelin-1 Erhöhung wird durch eine Aktivierung des RAAS Systems, Hypoxie, Ischämie und Zytokine bedingt und wirken über entsprechende Rezeptoren (Endothelin Rezeptoren A, B und C). Sie führen bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz zu einer Vasokonstriktion (Cowburn et al. 932-38). Diese vasokonstriktorische Wirkung

scheint dabei hauptsächlich über lokale Effekte vermittelt zu werden (Schrier and Abraham 577-85). Die aus experimentellen Studien gewonnenen Erwartungen einer Anwendung von Endothelin Rezeptorantagonisten, z.B. Bosentan als Therapieoption bei Herzinsuffizienz haben sich bislang nicht erfüllt (Williams and Miller 1-18).

Vasopressin

Angiotensin II stimuliert die Ausschüttung von Vasopressin, auch als antidiuretisches Hormon (ADH) bezeichnet. Zudem wird es auch durch die Herzinsuffizienz bedingte Hypervolämie und Hyperosmolarität freigesetzt (Lee and Packer 257-67;Phillips et al. 669-74). Durch die erhöhten Vasopressinspiegel (Szatalowicz et al. 263-66) kommt es zur Erhöhung der Vor- und Nachlast des Herzens, da es in der Niere eine vermehrte Wasserresorption bedingt (Seibold et al. 570-72).

Natriuretische Peptide

Bei den kardialen natriuretischen Peptiden handelt es sich um weitere, für die Regulation des Herz-Kreislaufsystem bedeutsame, Hormone. Sie stellen die Gegenspieler des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems dar. Zu ihnen zählen das überwiegend in den Vorhöfen freigesetzte atriale natriuretische Peptid (ANP) und das hauptsächlich in den Ventrikeln synthetisierte brain natriuretische Peptid (BNP), welche zuerst im Gehirn nachgewiesen werden konnte. Bei Patienten mit Herzinsuffizienz und erhöhten atrialen Druckwerte lassen sich erhöhte Plasmakonzentrationen für ANP nachweisen (Saito et al. 211-17). ANP ist ein peripherer Vasodilatator, welches zudem die Natriuresis und Diuresis steigert. Ferner bewirkt es eine Verminderung der renalen Renin- und Angiotensin II- Sekretion, sowie eine Hemmung des antidiuretischen Hormons. Die Rolle des ANP im Zusammenhang mit der Herzinsuffizienz ist noch nicht vollständig geklärt (De Nicola et al. 445-55).

Bei Patienten mit Linksherzinsuffizienz kommt es gleichsam zum Anstieg des BNP was ebenfalls eine Vasodilatation, Diuresis und Zunahme der Natriumausscheidung (Mair, Hammerer-Lercher, and Puschendorf 571-88) bewirkt. Die Plasmaspiegel des BNP korrelieren direkt mit den linksventrikulären Drücken, dem Grad der Dyspnoe und dem Stadium

neurohormonaler Aktivierung (Hystad et al. 395-403) und bieten sich als guter prognostischer Parameter bei symptomatischer und asymptomatischer Herzinsuffizienz (Tsutomoto et al. 509-16) und bei akuten Koronarsyndrom (de Lemos et al. 1014-21) an. Mit Neseritide steht zudem ein rekombinantes BNP zur Verfügung, welches evtl. eine Therapieoption der dekompensierten Herzinsuffizienz darstellt (Colucci et al. 246-53).

Zytokine (Tumornekrosefaktor)

Bedeutung in der Pathogenese der Herzinsuffizienz haben in den letzten Jahren auch die Zytokine erlangt. Diese Bestandteile inflammatorischer Prozesse werden mittlerweile nicht nur als prognostische Parameter gesehen, sondern auch als Mitverursacher der Progression der Herzinsuffizienz eingeschätzt (Rauchhaus and Muller-Werdan 75-84). Der Tumornekrosefaktor ist dabei mit am besten erforscht. Er kann sowohl seine, als auch die Produktion anderer Mediatorsubstanzen (z.B. Plättchen aktivierender Faktor, Interleukin I und andere) stimulieren.(Meldrum R577-R595). Während TNF im gesunden Myokard nicht nachweisbar ist (Kapadia et al. 187-95), wird seine Bildung, auch im Myokard selbst (Habib et al. 1151-55) durch Faktoren die die Herzinsuffizienz mit bedingen induziert, so z.B. durch oxydativen Stress (Meldrum et al. 291-96) oder myokardiale Ischämie (Gurevitch et al. 247-52). Es besteht dabei eine deutliche Korrelation zwischen dem Schweregrad der Herzinsuffizienz und dem Plasmaspiegel des TNF (Torre-Amione et al. 1201-06). TNF scheint eine Schlüsselposition in der Pathophysiologie der Herzinsuffizienz zu spielen, so induziert es eine kontraktile Dysfunktion (Yokoyama et al. 2303-12), Lungenödem (Horgan et al. H1161-H1165) und Kardiomyopathie (Eichenholz et al. H668-H675). Neben diesen Auswirkungen trägt TNF auch zum so genannten Remodelling (Rauchhaus and Muller-Werdan 75-84) bei.

Weitere bedeutsame Zytokine in der Pathophysiologie der Herzinsuffizienz scheinen die Interleukine 1 und 6 zu sein, für welche gleichsam bei Herzinsuffizienz erhöhte Spiegel nachgewiesen wurden (Testa et al. 964-71).

Remodelling

Nach einer initialen myokardialen Schädigung mit Druck-, oder Volumenbelastung und/oder Gewebeverlust und daraus resultierender primärer Einschränkung der Pumpleistung kommt es, um ein bedarfsgerechtes Schlagvolumen aufrecht zuhalten, zu einer kompensatorischen Dilatation und ventrikulären Remodelling mit Myozytenhypertrophie (Cohn, Ferrari, and Sharpe 569-82). Durch die Dilatation kommt es zudem zu einer dehnungsgsinduzierten Apoptose mit einer weiteren Zunahme der Dilatation und progredienter Myokardschädigung (Anversa, Kajstura, and Olivetti 245-51). Das Auftreten von Symptomen der Herzinsuffizienz ist trotz zahlreichen Erkenntnisgewinns in den letzten Jahren immer noch nicht vollständig verstanden (Swedberg et al. 1115-40). So zeigten sich erhöhte Pulmonalkapillardruckwerte zwar zweifelsfrei als Ursache für ein Lungenödem, allerdings konnten Studien mit chronischen Herzinsuffizienzpatienten nur eine geringe Korrelation zwischen Pulmonalkapillardruck und Belastbarkeit (Lipkin et al. 439-45;Puri et al. 140-44) finden.

Die angeführten und zahlreiche weitere Untersuchungen haben dennoch in dazu geführt das das Verständnis der chronischen Herzinsuffizienz von einem hämodynamischen Konzept, hin zu einem Konzept welches die wichtige Rolle der neuroendokrinen pathophysiologischen Veränderungen für die Progression und Behandlung der Erkrankung betont. Die nachfolgende Tabelle aus dem Artikel von Jessup und Brozena fasst die wesentlichen pathophysiologischen Zusammenhänge bei chronischer Herzinsuffizienz noch mal zusammen.

Tabelle 3: Bedeutsame pathophysiologische Konzepte für das Syndrom der Herzinsuffizienz, modifiziert nach Jessup und Brozena (Jessup and Brozena 2007-18)

Bedeutsame Pathophysiologische Mechanismen für das Syndrom der Herzinsuffizienz
Kardiale Erkrankungen
<i>Strukturelle Veränderungen</i>
Myokard oder Myozten
Abnormale elektromechanische Kopplung
β- adrenerge Desensibilisierung
Hypertrophie
Nekrose
Fibrose
Apoptose
Links Ventrikulär bedingt
Remodelling
Dilatation
Narbige Veränderungen
Aneurysmatische Dilatation oder Wandverdünnung
Koronararterien
Stenose
Entzündung
<i>Funktionelle Veränderungen</i>
Mitral-Regurgitation
Intermittierende Ischämie oder Hibernating des Myokards
Atriale oder ventrikuläre Arrhythmien
Biologische aktivierte Faktoren und zirkulierende Substanzen
Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
Sympatho-Adrenerges System (Norepinephrin)
Vasodilatoren (Bradykinin, Nitrit Oxid und Prostaglandine)
Natriuretische Peptide
Cytokine (Endothelin, Tumor Nekrosefaktor und Interleukin)
Vasopressin (ADH)
Matrix Metallproteinase
Andere Faktoren
Genetische Faktoren, einschließlich Geschlecht, Alter
Lebensgewohnheiten, einschließlich Alkoholkonsum, Nikotin und anderer Toxide
Begleiterkrankungen : Diabetes mellitus, Hypertonie, Nierenerkrankungen, KHK, Anämie, Adipositas, Schlafapnoesyndrom, Depression

2.1.4 Diagnostik

Um die von einer chronischen Herzinsuffizienz betroffenen Patienten einer rechtzeitigen und Stadien gerechten Therapie zuzuführen ist eine differenzierte Diagnostik nötig. Die Diagnose einer chronischen Herzinsuffizienz beruht zunächst im Wesentlichen auf der Anamnese und körperlichen Untersuchung. Anamnestische Hinweise auf eine Herzinsuffizienz sind: Dyspnoe, Orthopnoe, Leistungsverlust und Müdigkeit. Im Rahmen der Anamnese sollten zudem evtl. frühere (kardiale) Erkrankungen eruiert werden (bekannte KHK, früherer Infarkte, bekannte Hypertonie, kardiale Risikofaktoren, Klappenerkrankungen, Alkoholabusus usw.). Körperliche Untersuchungsbefunde die wegweisend sein können sind unter anderem: Ödem, Tachykardien, Bradykardie, Hepatomegalie, hepatojugulärer Reflux, Aszites, pulmonale Rasselgeräusche und ein 3. Herzton. Mittels der in der Tabelle aufgeführten Framingham Kriterien (Rihal et al. 220-23) erlaubt sich die klinische Diagnose einer Herzinsuffizienz.

Tabelle 4 Framingham Kriterien für die Diagnose der Herzinsuffizienz, modifiziert nach Rihal et al (Rihal et al. 220-23)

Kriterien 1. Ordnung	Kriterien 2. Ordnung
Paroxysmale nächtliche Dyspnoe oder Orthopnoe	Unterschenkelödeme
Jugularvenenstauung	Nächtlicher Husten
Pulmonale Rasselgeräusche	Belastungsdyspnoe
Kardiomegalie	Hepatomegalie
Akutes Lungenödem	Pleuraergüsse
3. Herzton	Tachykardie (> 120/min)
Erhöhter Zentraler Venendruck	Vitalkapazität vermindert auf 1/3 des Maximums
Zirkulationszeit > 25 s	
Hepatojugulärer Reflux	
Gewichtsabnahme (> 4,5 kg /in 3 Tagen) unter Herzinsuffizienztherapie	

Für die Diagnose müssen 2 Kriterien 1. Ordnung oder 1 Kriterium 1. Ordnung und 2 Kriterien 2. Ordnung erfüllt sein

An technischen Untersuchungen sollte sich ein 12 Kanal EKG anschließen, welches evtl. Zeichen der zugrundeliegenden Erkrankung liefern kann (abgelaufener Infarkt, Hypertrophiezeichen, Leitungsstörungen, Herzrhythmusstörungen u.ä.). Hoppe et.al fordern bei einem völlig unauffälligen EKG die Diagnose einer chronischen Herzinsuffizienz zu überprüfen (Hoppe et al. 488-509). Im Rahmen einer Röntgen Thoraxuntersuchung lassen sich evtl. eine Kardiomegalie, eine pulmonale Stauung oder auch Kalzifikationen im Klappenbereich nachweisen, so dass sie für die Diagnosestellung hilfreich sein kann.

Empfohlen werden als wesentliche Laborparameter Blutbild, Serumelektrolyte, Kreatinin, Glukose, Serumlipide, Leberenzyme, CRP und Urinstatus (Hoppe et al. 488-509). Mit Hilfe dieser Laboruntersuchungen sollen im Wesentlichen ursächliche oder begleitende Erkrankungen wie z.B. Anämien, Schilddrüsenfunktionsstörungen oder Lebererkrankungen ausgeschlossen werden. Wichtig sind diese Laboruntersuchungen auch vor und unter der Therapie der Herzinsuffizienz mit dem Einfluss der Pharmaka vor allen auf Elektrolythaushalt und Nierenfunktion. Ergänzende Laboruntersuchungen können die Bestimmung der myokardialen Biomarker (Troponin T/I, CK, CK-MB) sein. Hilfreich für die Diagnose können die Bestimmung von BNP oder NT pro BNP sein. Niedrige Werte schließen eine kardiale Dysfunktion als Ursache eine Dyspnoe aus (Hoppe et al. 488-509;Mueller et al. 647-54).

Die Echokardiographie ist die wichtigste nicht invasive Methode zur Diagnose einer kardialen Dysfunktion (Hoppe et al. 488-509). Durch die zweidimensionale Echokardiographie in Kombination mit Dopplerverfahren lassen sich systolische (globale oder segmentale Kontraktionsstörungen) und auch diastolische Funktionseinschränkungen detektieren. Ferner lassen sich ggf. Hypertrophiezeichen, Erkrankungen des Perikards, Veränderungen der Dimensionen und der Herzhöhlen und Klappenerkrankungen, sowie zahlreiche andere Informationen gewinnen.

2.2 Konventionelle Therapie der Herzinsuffizienz

2.2.1 Allgemeines

Ziel der Behandlung bei chronischer Herzinsuffizienz sind die Letalitätssenkung, Minderung der Progredienz der Erkrankung, Symptomlinderung und Senkung der Hospitalisierungsrate, ferner sollte eine günstige Beeinflussung bzw. Verminderung nachteiliger Effekte eventueller Begleiterkrankungen erzielt werden. Primärer Therapieansatz bei jedem Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz sollten zunächst kausale Therapieansätze (operativ, katheterinterventionell, medikamentös) zur Beseitigung der Ursache einer Herzinsuffizienz darstellen (Beispiele siehe Tabelle).

Tabelle 5 : Beispiele für mögliche kausale Therapieansätze bei chronischer Herzinsuffizienz
 modifiziert nach Hoppe et. al (Hoppe et al. 488-509)

Ätiologie der Herzinsuffizienz	Kausale Therapie
Arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperlipoproteinämie	Antihypertensive Therapie Blutzuckereinstellung, Statine
Koronare Herzerkrankung mit Myokardischämie („hibernating“ Myokard)	Myokardrevaskularisation (Bypassoperation, Angioplastie)
Erworbene/kongenitale Vitien	Operation, Ballonvalvuloplastie
Perikarderguss, Perikardkonstriktion	Perikardpunktion, Ballonperikardiotomie, operative Perikardektomie
Tachykardieinduziert	Katheterablation, Kardioversion, Antiarrhythmika
Bradykardieinduziert	Schrittmacher
Metabolisch bedingt (z. B. Schilddrüsen-Funktionsstörung, Beri-Beri-Erkrankung)	Ausgleich hormoneller, und metabolischer Faktoren

Ferner sollten folgende allgemeine Therapiemaßnahmen ergriffen werden:

- *Gewichtsnormalisierung* - die Reduktion des Gewichts reduziert die Herzarbeit. Ferner bedingt die Reduktion eine Senkung des Blutdrucks (Reisin et al. 1-6; Sonne-Holm et al. 767-70) und Besserung des Lipidprofils (Dattilo and Kris-Etherton 320-28) und ist somit auch in der Sekundärprophylaxe bei KHK (Hankey et al. 1039-45) wirksam.

- *Flüssigkeitsrestriktion* – bei leichteren Herzinsuffizienzstadien sollten 2 Liter pro Tag nicht überschritten werden, bei NYHA Stadium III-IV ist gar nur eine Aufnahme von 1-1,5 Litern zu tolerieren. (80.Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AKDÄ))
- *Begrenzung der Kochsalzzufuhr*- die Restriktion der Kochsalzaufnahme führt bei Gesunden zu einer Abnahme des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens um 1-1,5 Liter (Antonios and MacGregor 250-51) Ob dieser Effekt auch bei Herzinsuffizienz nachweisbar ist, ist noch nicht ausreichend untersucht, Übereinstimmung herrscht trotzdem für eine Reduktion der Kochsalzaufnahme auf 3g/Tag um so auch Diuretikadosen reduzieren zu können und ihre Nebenwirkungsrate zu reduzieren.
- *Einschränkung des Alkoholkonsums* auf unter 30 g/Tag für Männer und unter 20 g /Tag für Frauen - Alkoholeinnahme führt akut zu einer Kontraktilitätsminderung (Conway 581-82) und unter Alkoholabstinenz konnte eine verbesserte linksventrikuläre Funktion nachgewiesen werden.
- *Regelmäßige körperliche Bewegung* sollte bei allen Patienten mit stabiler chronischer Herzinsuffizienz erfolgen. Da die Belastbarkeit der herzinsuffizienten Patienten nicht nur durch die kardiale Funktion limitiert ist, sondern auch durch Ventilationsstörungen, peripherer Durchblutungsstörungen und Störungen des Skelettmuskelstoffwechsels (Harrington and Coats 224-32) scheint ein körperliches Training sinnvoll. In zahlreichen Untersuchungen zeigten die Patienten einen Benefit (Antonios and MacGregor 250-51;Coats et al. 63-66;Coats et al. 2119-31;Hambrecht et al. 1239-49;Wilson, Groves, and Rayos 1567-72), eine zunehmende Belastungsfähigkeit ist dabei mit einer verbesserten Prognose verbunden (Bittner et al. 1702-07). Im weiteren konnten neben einer Zunahme der maximalen Sauerstoffaufnahme, der Verbesserung der Sauerstoffutilisation des Skelettmuskels(Hambrecht et al. 1239-49), eine Verbesserung der endothelialen Funktion (Hambrecht et al. 2709-15) und eine Abnahme der autonomen Dysregulation (Coats et al. 2119-31) nachgewiesen werden. Es wird daher empfohlen bei stabiler Herzinsuffizienz regelmäßig (z.B. 5 mal wöchentlich 20 min, oder 3 mal

pro Woche 30-45 min mit ca. 40-80% der maximalen Herzfrequenz bzw. Sauerstoffaufnahme) zu trainieren (Belardinelli et al. 975-82; Hambrecht et al. 1239-49).

2.2.2 Pharmakotherapie

In der untenstehenden Abbildung sind die wichtigsten medikamentösen Therapien und deren Ansatzpunkt zu sehen, welche kurz dargestellt werden sollen.

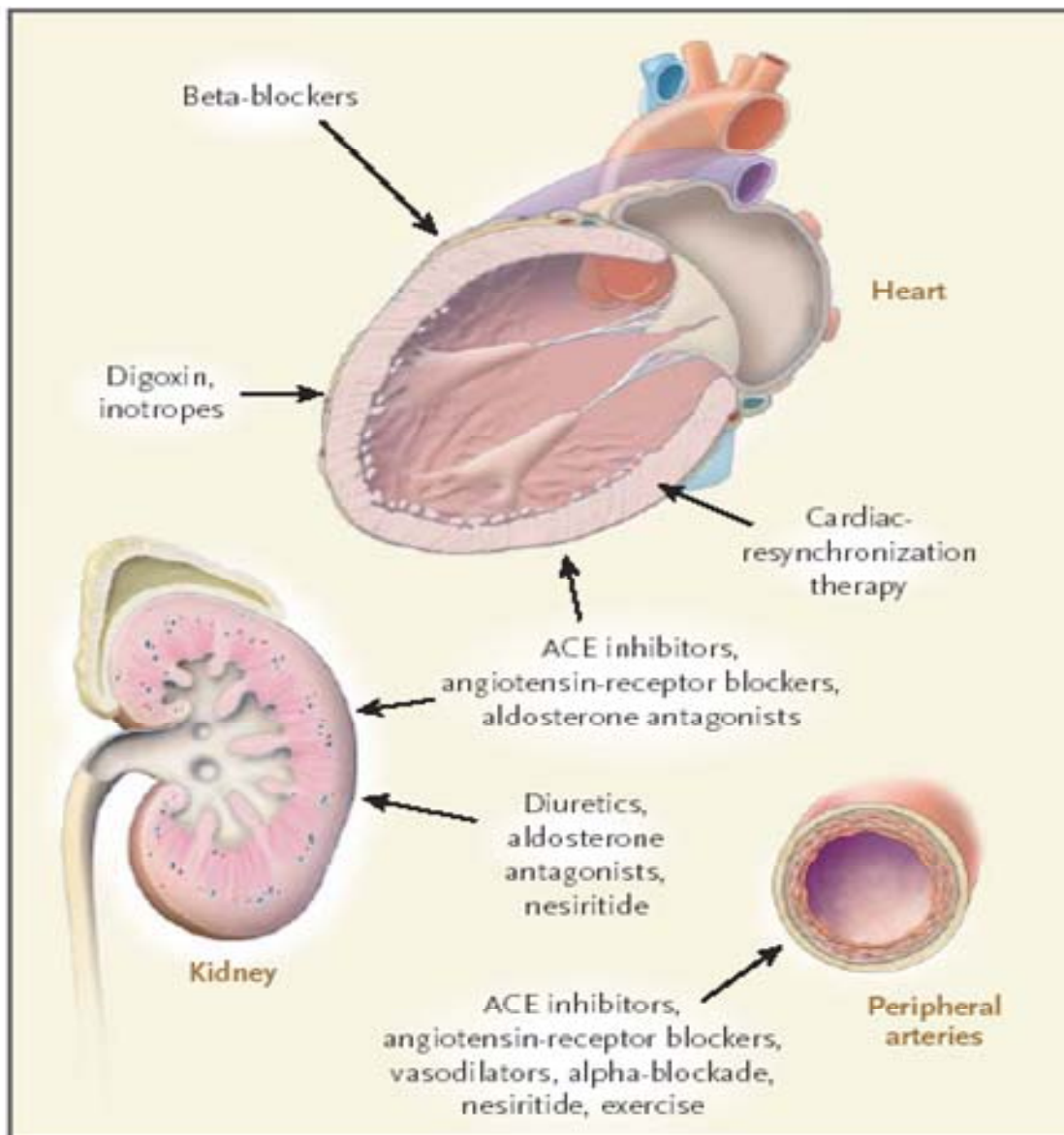


Abbildung 2: Therapie der chronischen Herzinsuffizienz nach Mariell Jesup, M.D. und Susn Brozena (Jessup and Brozena 2007-18)

ACE-Hemmer

Die Konversion von Angiotensin I in Angiotensin II, welches hämodynamisch wirksam ist, kann durch ACE Hemmer vermindert werden. Die Angiotensin II bedingten Wirkungen werden vermindert, infolge kommt es zur Senkung des peripheren Widerstandes, Hemmung der Natriumrückresorption und Hemmung des Sympathikotonus. ACE-Hemmer gelten in der medikamentösen Therapie der chronischen systolischen Herzinsuffizienz als „First-Line“-Medikation im NYHA- Stadium II-IV. In kontrollierten Studien konnte die Symptomatik reduziert, die Belastbarkeit verbessert, die Hospitalisationsrate infolge der Herzinsuffizienz gemindert und die Letalität reduziert werden (Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators 293-302;ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group 669-85). Selbst bei asymptomatischen Patienten mit reduzierter systolischer Funktion ($EF < 40\%$), kann durch ACE- Hemmertherapie die Inzidenz einer symptomatischen Herzinsuffizienz reduziert und die Krankenhauseinweisungsrate gesenkt werden (Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators 293-302). Zwar konnte eine signifikante Senkung der Sterblichkeit bei diesen Patienten direkt bislang nicht nachgewiesen werden, in Kombination mit einem Beta-Blocker konnte jedoch auch in einer retrospektiven Analyse für beschwerdefreie Patienten nachgewiesen werden das die Letalität sinkt (Exner et al. 916-23). Nach stattgehabten Myokardinfarkt verbessert die ACE-Hemmer Therapie bei Herzinsuffizienzsymptomen oder reduzierter Pumpfunktion ($EF < 35\%$) die Überlebensrate (Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators 293-302;ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group 669-85). Ein ACE Hemmer ist

also bei allen Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion und einer EF < 35% unabhängig von der NYHA Klassifikation empfehlenswert.

AT₁-Rezeptor Blocker

Angiotensin-II-Rezeptoren des Subtyps I können selektiv mit dieser Substanzgruppe blockiert werden. Diese Substanzen können somit auch die unter ACE Hemmertherapie noch nachweisbare Angiotensin II Wirkungen auf den AT₂ Rezeptor blockieren, welche durch alternative Enzyme (gewebsständige Chymasen) trotz Hemmung des ACE vermittelt werden. Die Wirkung der Sartane entsprechen denen der ACE-Hemmern bei systolischer Herzinsuffizienz im Stadium NYHA II-IV, eine Überlegenheit gegenüber den ACE-Hemmern konnte bislang nicht nachgewiesen werden (Cohn and Tognoni 1667-75; Pitt et al. 747-52; Pitt et al. 1582-87). Die AT₁-Blocker sollten daher primär bei Nebenwirkungen der ACE-Hemmer Therapie (z.B. Reizhusten) eingesetzt werden. Noch nicht endgültig geklärt ist ob eine Kombinationstherapie mit ACE-Hemmern sinnvoll ist. Die Kombination eines AT₁-Antagonisten mit einem ACE-Hemmern bei systolischer Herzinsuffizienz und persistierender Symptomatik konnte in der ValHeFT-Studie (Valsartan) und in der CHARM-Added Studie (Candesartan) eine Morbiditätsminderung und eine Reduktion der Hospitalisierungsrate erreichen. In der Charmed-Added Studie (Cohn and Tognoni 1667-75; McMurray et al. 767-71) konnte dabei keine höhere Letalität bei gleichzeitiger Beta-Blockertherapie nachgewiesen werden, dies war bei einer nachträglichen Subgruppenanalyse der Val-Heft-Studie (Cohn and Tognoni 1667-75) hingegen der Fall.

β- Adrenorezeptor Blocker

Eine bedeutende Rolle im pathophysiologischen Geschehen der chronischen Herzinsuffizienz spielt ein gesteigerter Sympathikotonus. Diese Mechanismen sollen durch die Blockierung der β- Adrenorezeptor unterbunden werden. Für Bisoprolol, Carvediol und Metoprololsuccinat konnte bei Patienten mit einem NYHA Stadium II-IV unter einer ACE Hemmer Basismedikation, eine Verbesserung der linksventrikulären Funktion, eine Senkung der Gesamtlealität und der plötzlichen Herztodrate nachgewiesen werden (The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial 9-13; Effect of

metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF) 2001-07;Macdonald et al. 924-31;Packer et al. 1349-55;Waagstein et al. 1441-46). Die positiven Effekte der β -Blocker stellen dabei keinen Gruppeneffekt dar, so konnte für Bucindolol kein Überlebensvorteil (A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure 1659-67) und partiell agonistische Betablocker, wie z.B. Xamoterol, bedingten gar eine Übersterblichkeit (Xamoterol in severe heart failure. The Xamoterol in Severe Heart Failure Study Group 1-6).

Diuretika

Bei jeder Herzinsuffizienz mit Flüssigkeitsretention (Ödeme, Lungenödem) sind Schleifendiuretika indiziert. Sie führen zur Gewichtsreduzierung und Beschwerdelinderung (Brater 104-20;Patterson et al. 514-21;Sherman et al. 587-94). Prinzipiell sind Thiaziddiuretika ähnlich effektiv, allerdings scheinen Schleifendiuretika bei schwerer Symptomatik (NYHA III-IV) und /oder Niereninsuffizienz wirkungsvoller (Pehrsson 235-39;Vermeulen and Chadha 513-19). Die Diuretikatherapie sollte dabei auch nach der Besserung der klinischen Symptomatik fortgeführt werden, da ein Absetzen häufig zu erneuter Dekompensation führt (Richardson et al. 709-11). Durch eine Kombination von Schleifendiuretika und Thiaziddiuretika im Rahmen einer so genannten sequentiellen Tubulusblockade gelingt es auch bei therapieresistenten Ödemen eine klinische Besserung zu erzielen (Channer et al. 146-50). Eine als Nebenwirkung einer durch die Anwendung von Schleifen- oder Thiaziddiuretika bedingte Hypokaliämie kann durch (die gleichzeitige) Anwendung von Kaliumsparenden Diuretika (Trimateren, Amilorid) behandelt werden (Channer et al. 146-50). Allgemein sollten Diuretika immer mit ACE- Hemmern kombiniert werden (Hoppe et al. 488-509).

Aldosteronantagonisten

Niedrig dosierte Gabe des Aldosteronantagonisten Spironolacton (25-50 mg/d) führt bei gleichzeitiger Gabe zu ACE- Hemmern, Diuretikum und Digoxin bei schwerer Herzinsuffizienz (NYHA III-IV) zu einer deutlichen Verbesserung der Symptomatik und Senkung der Hospitalisierungsraten (Pitt et al. 709-17).

Ähnliche Ergebnisse brachte auch die EPHEBUS Studie für Postinfarktpatienten mit einer EF < 40% , welche den Aldosteronantagonisten Eplerenon erhielten (Pitt et al. 1309-21).

Herzglykoside

Zur Reduktion der Kammerfrequenz sind Herzglykoside bei tachykarden Vorhofflimmern/-flattern indiziert (Sarter and Marchlinski 71G-8G). Eine Kombination mit β -Blockern ist dabei oft möglich und sinnvoll (Yahalom, Klein, and Kaplinsky 592-96). Bei Sinusrhythmus und symptomatischer systolischer Funktionseinschränkung (EF <35-40%, NYHA II-IV), kann die ergänzende Gabe eines Glykosids zu ACE-Hemmer und Diuretikum eine Besserung der klinischen Belastbarkeit erzielen und die Notwendigkeit stationärer Behandlung wegen Herzinsuffizienz reduzieren, ohne jedoch die Gesamletalität zu beeinflussen (The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. The Digitalis Investigation Group 525-33). Da Herzglykoside selbst proarrhythmische Eigenschaften haben, sollten sie bei asymptomatischen Patienten jedoch selbst bei eingeschränkter Pumpfunktion nicht eingesetzt werden (The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. The Digitalis Investigation Group 525-33).

Vasodilanzien

Bei symptomatischer Herzinsuffizienz, führte eine Kombinationstherapie von Hydrazalin und Isosorbiddinitrat zu einer Medikation mit Diuretika und Digitalis zu einer Sterblichkeitssenkung und Beschwerdelinderung, der Effekt war jedoch geringer als bei einer ACE-Hemmertherapie (Cohn et al. 1547-52;Cohn et al. 303-10). Der Einsatz von *Hydrazalin* und *Isosorbiddinitrat* ist daher nur bei ACE-Hemmer/AT1 Rezeptor Unverträglichkeit oder Kontraindikation indiziert. *Kalziumantagonisten* bedingen durch ihre negative Inotropie häufig eine Verschlechterung der Herzinsuffizienz und können die Letalität erhöhen (The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group 385-92;Effect of verapamil on mortality and major events after acute myocardial infarction (the Danish Verapamil Infarction Trial II--DAVIT II) 779-85;Barjon et al. 622-30;Goldstein et al. 52-60).

Nur für Amlodipin und Felodipin fand sich in Kombination mit der Basistherapie mit ACE-Hemmern, Diuretikum und Digitalis keine Übersterblichkeit (Cohn et al. 856-63;Packer et al. 1349-55), so das diese Calciumantagonisten bei therapierefraktärer Hypertonie oder Angina pectoris eingesetzt werden können.

α -Blocker

Studien über die Anwendung von α -Blockern mit günstigen Effekten bei chronischer Herzinsuffizienz liegen nicht vor, bei der Anwendung in der Hypertonie wurden häufiger als bei anderen Medikamenten Ödeme beobachtet (Psaty et al. 2534-44).

Positiv inotrope Substanzen

Wiederholte oder längerfristige Behandlung mit positiv inotropen Substanzen, welche den cAMP-Spiegel erhöhen werden nicht empfohlen, kurzfristige Anwendung zur Überbrückung akuter Dekompensationen oder bei terminaler Herzinsuffizienz ist möglich (Hoppe et al. 488-509).

Antiarrhythmika

Eine generelle Indikation zur Anwendung von Antiarrhythmika (außer β -Blockern) besteht nicht. Eine Indikation kann bei Vorhofflimmern/ Vorhofflattern oder ventrikulären Tachykardien bestehen (Hoppe et al. 488-509). Klasse I Antiarrhythmika sind aufgrund der negativ inotropen Wirkungen und Proarrhythmien bei Herzinsuffizienz kontraindiziert. Für β -Blocker als Klasse II Antiarrhythmika ist die Prognoseverbesserung bewiesen (s.o.). Bei den Klasse III Antiarrhythmika sollte Amidaron bevorzugt eingesetzt werden. Oral hat es keine negativ inotrope Wirkung, evtl. wird die linksventrikuläre Funktion sogar leicht verbessert (Massie and Shah 221-26). Durch Amidaron kann bei einen Teil der herzinsuffizienten Patienten mit Vorhofflimmern evtl. der Sinusrhythmus wieder erzielt und erhalten werden (Gosselink et al. 3289-93).

Bei eingeschränkter Pumpfunktion ist die ICD Implantation der Amidarontherapie im Bezug auf die Letalität überlegen (A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators 1576-83;Sheldon et al. 1660-64).

Antikoagulation

Herzinsuffiziente Patienten haben ein erhöhtes Risiko für Thrombembolien, insbesondere gefährdet sind Patienten mit Vorhofflimmern. Das Risiko steigt mit abnehmender Auswurfleistung (Baker and Wright 1614-18;Dunkman et al. VI94-101;Pullicino, Halperin, and Thompson 288-94). Bei Vorhofflimmern sollte daher eine Antikoagulation (Ziel INR 2-3) erfolgen, da dadurch eine Reduktion von Insulten erzielt werden kann (Dec and Fuster 1564-75;Dunkman et al. VI94-101). Bei Sinusrhythmus ergeben sich in einer retrospektiven Analyse Hinweise auf eine geringere Gesamtleblichkeit und Hospitalisierungsrate unter oraler Antikoagulation (Pullicino, Halperin, and Thompson 288-94). ASS reduziert bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung die Häufigkeit von Koronarereignissen. Bei Patienten mit und ohne symptomatischer Herzinsuffizienz- konnte die Letalität auch in Gegenwart von ACE Hemmern reduziert werden.(Pullicino, Halperin, and Thompson 288-94).

Die Pharmakotherapie basiert in der Regel auf eine Kombinationstherapie der erwähnten Pharmaka. In der Tabelle auf der folgenden Seite ist die aktuell gültige Stufentherapie dargestellt.

Tabelle 6: Medikamentöse Stufentherapie bei systolischer Herzinsuffizienz, modifiziert nach Hoppe et.al. (Hoppe et al. 488-509; Pullicino, Halperin, and Thompson 288-94)

Medikament	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
ACE-Hemmer	Indiziert	Indiziert	Indiziert	Indiziert
β-Blocker (ohne ISA)	<ul style="list-style-type: none"> Nach Myokardinfarkt Bei Hypertonie 	Indiziert*	Indiziert*	Indiziert*
Diuretika				
<ul style="list-style-type: none"> Thiazide 	<ul style="list-style-type: none"> Bei Hypertonie 	Bei Flüssigkeitsretention oder ehemals vorgelegener	Indiziert Zur Potenzierung der Schleifen-diuretika- Wi.	Indiziert Zur Potenzierung der Schleifen-diuretika- Wi.
<ul style="list-style-type: none"> Schleifen-Diuretika 	--	Bei Flüssigkeitsretention oder ehemals vorgelegener	Indiziert	
Aldosteron-Antagonist	Nach Myokardinfarkt	Nach Myokardinfarkt	Indiziert	Indiziert
AT₁-Rezeptor-Blocker	Bei ACE-Hemmer Intoleranz	Bei ACE-Hemmer Intoleranz	Bei ACE-Hemmer Intoleranz	Bei ACE-Hemmer Intoleranz
Herzglykoside	Bei Tachysystolischen Vorhofflimmern	Bei Tachysystolischen Vorhofflimmern Bei Sinusrhythmus nach Besserung von schwerer Symptomatik	Indiziert	Indiziert

/ISA: intrinsische sympathomimetische Aktivität; NW: Nebenwirkung, Wi: Wirkung

2.2.3 Operative und apparative Therapie

Neben den oben bereits kurz angesprochenen operativen Therapieverfahren im Rahmen der kausalen Therapiemaßnahmen (ACVB- Operation, Klappenchirurgie), werden weitere operative, meist additive Therapieverfahren eingesetzt, um die trotz medikamentöser Therapiemaßnahmen noch symptomatischen Patienten zu behandeln. Einige Beispiele im Folgenden.

Herztransplantation

Bei schwerster therapierefraktärer Herzinsuffizienz besteht prinzipiell die Indikation zur Herztransplantation. Auch zehn Jahre nach der Transplantation ist die Lebensqualität und Belastbarkeit der Patienten die transplantiert wurden, denen die medikamentös oder auch mit anderen operativen Verfahren therapiert wurden, überlegen (Hosenpud et al. 805-15). Fünf Jahre nach Transplantation leben ca. noch 70-80% der Patienten. Als Kontraindikation für die Transplantation gelten im Allgemeinen Alter > 60 Jahre, Drogen-/ Alkoholabusus, fehlende Compliance, andere schwere Grunderkrankungen (Malginome, systemische Infektionen etc.) und pulmonale Hypertonie, die Langzeitprognose wird durch die Konsequenzen der immunsuppressiven Therapie eingeschränkt (Hoppe et al. 488-509).

Ventrikuläre Assist-Systeme

Es existieren mehrere mechanische, sowohl implantierbare als auch extrakorporale Unterstützungssysteme (sog. „Assist devices“) zur Behandlung von Patienten mit therapierefraktärer Herzinsuffizienz. Durch die Systeme können die Patienten zum Teil über ein Jahr am Leben bleiben (Chu and Hsu 79-85;el Banayosy et al. 127-30;Jacquet et al. 620-22). Bei der Verwendung von tragbaren Assistsystemen gelingt es gar, das diese Patienten wieder ihrer Alltagbeschäftigungen aufnehmen und in 30% wieder ihrer sogar ihre Arbeit nachgehen können. (Morales et al. 251-59;Mussivand 218-28). Häufig können Assistsysteme als sogenannte „bridge-to transplant“ bis zur Herztransplantation hilfreich seien.(Korfer et al. 596-600;Morales et al. 251-59;Pennington et al. 472-80). In Einzelfällen ist sogar nach Stabilisierung des Patienten eine Wiederentfernung des Systems möglich (Morales et al. 251-59).

Weitere operative Verfahren

Die Dilatation, besonders des linken Herzens, im Rahmen des Remodellings bei chronischer Herzinsuffizienz bedingt eine weitere Verschlechterung der Pumpfunktion, sowie sekundäre Komplikationen wie Rhythmusstörungen und mit zunehmendem Radius eine erhöhte Wandspannung (LaPlace'sches Gesetz). Batista führte daher die chirurgische Verkleinerung des Ventrikels (sog. Batistaoperation) ein. Bei einigen Patienten kann so eine Besserung der Auswurfleistung und der Symptomatik erzielt werden (Gorcsan, III et al. 839-42). Das Verfahren zeigt allerdings eine hohe postoperative Mortalität und Letalität, sowie eine hohe Inzidenz an ventrikulären Tachykardien (Bocchi et al. II-71;Cury et al. 769-73). Nach initialer Besserung müssen zudem viele Patienten im Verlauf einer Herztransplantation zugeführt werden, so dass es sich auch hier eher um eine Überbrückungstherapie handelt (Etoch et al. 952-59). Die dynamische Kardiomyoplastie verfolgt das Ziel, die Bewegungen der Kammerwand durch externe aktive Kompression mittels eines autologen Skelettmuskeltransplantat und elektrischer Stimulation zu unterstützen. Diese Technik zeigte im Langzeitverlauf keinen wesentlichen Benefit (Furnary et al. 1640-49), so dass es bei erheblichen Operationsrisiko (Acker 750-55) keine Akzeptanz fand. Andere kardiochirurgische Therapieverfahren, wie zum Beispiel das dilatierte Herz mit einem biokompatiblen Polyesternetz zu umhüllen um so einer weiteren Dilatation vorzubeugen, sind noch nicht abschließend beurteilbar, gleiches gilt für die jüngsten Forschungen auf dem Gebiet der Stammzelltherapie (Hoppe et al. 488-509).

Implantierbarer Kardioverter Defibrillator (ICD)

Patienten mit höhergradig eingeschränkter linksventrikulärer Funktion, z.B. nach stattgehabtem Myokardinfarkt haben ein erhöhtes Risiko für ventrikuläre Arrhythmien. Eine diesbezüglich effektive Therapie stellt die Implantation eines Kardioverter Defibrillators. In der MADIT II Studie konnte bei Patienten mit Zustand nach Myokardinfarkt und hochgradig eingeschränkter Pumpfunktion, eine Letalitätssenkung erreicht werden (Moss et al. 877-83). Begründet die Herzinsuffizienz hingegen auf einer dilatativen Kardiomyopathie ergab sich in mehreren Studien kein (Bansch et al. 1453-58;Kadish et al. 2151-

58;Strickberger et al. 1707-12) Hinweis auf eine Senkung der Gesamtsterblichkeit. Eine Metaanalyse großer klinischer Studien hingegen zeigt eine Überlegenheit der ICD Therapie versus medikamentöser Therapie bei nicht ischämischer Kardiomyopathie hinsichtlich der Mortalität (Desai et al. 2874-79). In der SCD-HeFT Studie ergab sich sowohl bei ischämischer, als auch nicht ischämischer Kardiomyopathie einen Überlebensvorteil für ICD Patienten (Bardy et al. 225-37). Unter diesem Gesichtspunkt scheint oft die Kombination eines ICD in Form eines CRT-ICD Systems, mit der, in der folgenden ausführlich dargestellten, Resynchronisationstherapie sinnvoll.

2.3 Biventrikuläre Stimulation in der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz

2.3.1 Hintergrund; Pathophysiologie und Prinzip der CRT

Kardiale Erregungsleitungsstörungen sind bei chronischer Herzinsuffizienz sehr häufig. Bei mehr als 30 % der Patienten mit einer systolischen Herzinsuffizienz kann man eine QRS Verbreiterung >120 ms nachweisen, wobei die überwiegende Mehrzahl einen kompletten Linksschenkelblock aufweisen (Schoeller et al. 720-26; De Maria et al. 580-85; Moss et al. 877-83). Die MADIT II Studie zeigte bei 50% der untersuchten Patienten mit einer ischämischen Kardiomyopathie und einer EF $<30\%$ eine QRS Breite über 120 ms (Moss et al. 877-83). Das Vorhandensein eines Linksschenkelblocks ist zudem bei einer systolischen chronischen Herzinsuffizienz mit einer schlechteren Prognose assoziiert (Baldasseroni et al. 398-405; Silvet et al. 182-5, A6).

Pathophysiologie der Dyssynchronität

Beim Vorhandensein eines Linksschenkelblocks wird der linke Ventrikel verspätet über das Septum vom rechten Ventrikel erregt. Es resultiert eine deutliche Verzögerung zwischen der Kontraktion des linken und des rechten Ventrikels (Grines et al. 845-53; Wyndham et al. 696-703). Die Erregung des anterioren Septums geht dabei der infraseptalen Erregung voran, zuletzt folgen die inferioren und lateralen Anteile des linken Ventrikels (Grines et al. 845-53; Wyndham et al. 696-703). Der Linksschenkelblock ist dabei mit einer verspäteten Öffnung und Schluss der Aortenklappe, sowie einer verzögerten Mitralklappenöffnung assoziiert, bleibt aber ohne Auswirkungen auf die rechtsventrikulären Abläufe. Der verspätete Aortenklappenschluss führt zu einer relativen Verkürzung der Dauer der linksventrikulären Füllungszeit. Die verzögerte Depolarisation oder abnormale Repolarisation kann regionale myokardiale Kontraktionen in der frühen Diastole bedingen, welche die Öffnung der Mitralklappe verzögern und so ebenfalls die linksventrikuläre Füllungszeit verkürzen (Grines et al. 845-53).

Patienten mit einem Linksschenkelblock zeigen eine abnormale Ventrikelseptumbewegung, welche aus der interventrikulären Dyssynchronität

und den daraus resultierenden abnormalen Druckgradienten zwischen linken und rechten Ventrikel folgt. Infolge der abnormalen Septumbewegung kommt es zu einer Zunahme der endsystolischen linksventrikulären Parameter und Abnahme der septalen Ejektionsfraktion. Ein Linksschenkelblock kann bei Patienten mit oder ohne begleitende Herzerkrankung die globale linksventrikuläre Ejektionsfraktion reduzieren (Bramlet et al. 1059-65, Grines et al. 845-53) und dadurch die Herzleistung (Cardiac Output), den Blutdruck und die linksventrikuläre Verkürzungsgeschwindigkeit (dP/dt_{max}) reduzieren (Bramlet et al. 1059-65; Grines et al. 845-53; Takeshita, Basta, and Kioschos 251-55). Zudem wird durch die ventrikuläre Dyssynchronie kein vollständiger Mitralklappenschluss erreicht, da die Vorhofkontraktion nicht im richtigen zeitlichen Abstand zur ventrikulären Systole folgt. Ist die Zeitverzögerung lang genug, kann sich ein Gradient zwischen Ventrikel und Vorhof entwickeln und eine Mitral-Regurgitation bedingen (Nishimura et al. 281-88). Ist die Verlängerung des atrioventrikulären (AV-) Intervalls lang genug, kann die Vorhofkontraktion so früh erfolgen, dass die atriale Füllung des linken Ventrikels verloren geht. In der Dopplerschokardiographie kann man das durch die Verschmelzung der E- und A-Welle des Mitralklappenflußprofils nachweisen (Nishimura et al. 281-88).

Prinzip der kardialen Resynchronisation

Unter Würdigung dieser pathophysiologischen Erkenntnisse begann man in den 90er Jahren mit der Schrittmacherimplantation um die kardialen Leitungsstörungen und deren Auswirkungen am insuffizienten Herzen zu korrigieren und so eine Besserung der Herzfunktion zu erzielen. Durch die elektrische Stimulation sollen dabei die drei wesentlichen Dyssynchronisationsformen, nämlich die atrioventrikuläre Dyssynchronität, welche zu einer Mitralklappeninsuffizienz und reduzierter Füllungs-Zeit führt, die interventrikuläre Dyssynchronität in Form eines Linksschenkelblocks mit einer der linksventrikulären Kontraktion vorangehenden Kontraktion des rechten Ventrikels und die intraventrikuläre Dyssynchronität einzelner Teil des linken Ventrikels, gebessert werden.

Der initiale Ansatz bestand in der Implantation konventioneller vorhofgetriggelter Zweikammerschrittmacher unter der Annahme dass dadurch

die Hämodynamik durch eine Optimierung der AV-Überleitung verbessert werden könne. Die zunächst positiven Ergebnisse (Hochleitner et al. 198-202) fanden allerdings im Verlauf keine Bestätigung (Gold et al. 967-73). Ursächlich waren dafür am ehesten vergleichbar negative Effekte der rechtsventrikulären Stimulation und die daraus resultierende verspätete Erregung des linken Ventrikels wie bei spontan entwickelten Linksschenkelblock (Prinzen and Peschar 484-98), welche die Nutzen einer AV-Intervalloptimierung bei der Mehrzahl der Patienten überwogen (Rosenqvist et al. 148-56).

Durch die Entwicklung von Sonden zur Stimulation auch der linken Kammer, wurde durch links- oder biventrikuläre Stimulation eine echte Resynchronisation der Kammererregung möglich. Die therapeutische Intention der vorhofsynchronen, biventrikulären Stimulation war dabei die Wiederherstellung der synchronen, ventrikulären Kontraktion.

Durch eine atrial getriggerte Stimulation an der, infolge des Linkschenkelblocks, verzögert kontrahierenden lateralen Wand des linken Ventrikels, wird die PR Zeit verkürzt. Hierdurch kann eine Resynchronisation des Ablaufs der Kontraktion auf atrioventrikulärer, intraventrikulärer und interventrikulärer Ebene erreicht werden. Die im Folgenden beschriebenen hämodynamischen Akuteffekte einer linksventrikulären bzw. biventrikulären Stimulation wurden zunächst an kleinen Patientenkollektiven mit schwerster systolischer Kontraktionsstörung und breiten Kammerkomplexen erhoben. Es konnte dabei nachgewiesen werden das eine biventrikuläre Stimulation akut zu einer Steigerung des invasiv gemessenen Herzzeitvolumens führt und der systolische Blutdruck steigt, es zu einer Zunahme der linksventrikulären systolischen Druckerhöhungsgeschwindigkeit kommt (dP/dt_{max}) (Auricchio et al. 2993-3001) und es zu einer Abnahme der V-Welle (als Zeichen der Abnahme der Mitral-Regurgitation), wie auch des pulmonalkapillären Verschlussdruckes kommt (Blanc et al. 3273-77). Echokardiografische Untersuchungen konnten ebenfalls eine Reduktion einer funktionellen Mitralinsuffizienz unter biventrikulärer Stimulation zeigen (Breithardt et al. 765-70). Die Steigerung der linksventrikulären systolischen Druckerhöhungsgeschwindigkeit (dP/dt_{max}) beruht dabei nicht auf einer erhöhten Kontraktilität der Myokardzellen, sondern auf eine Synchronisation der Ventrikelkontraktion und geht daher im Gegensatz zu positiv inotropen

Medikamenten nicht mit einer Erhöhung des myokardialen Sauerstoffverbrauchs einher (Nelson et al. 3053-59). Hamdan et al. konnten zudem neben den hämodynamischen Effekten auch eine Reduktion der Sympathikusaktivität und eine Abnahme des Noadrenalinspiegels nachweisen (Hamdan et al. 1027-32).

2.3.2 Resynchronisationsgeräte, Linksventrikuläre Elektroden und Operationstechniken

Biventrikuläre Schrittmachersysteme

Für die kardiale Resynchronisation Therapie benötigt man typischerweise drei unterschiedliche Elektroden um die Dyssynchronität zu korrigieren. Eine Elektrode wird im rechten Vorhof, eine in der Spitze des rechten Ventrikels und eine im Bereich der linksventrikulären freien Wand implantiert, die Schemazeichnung der Abbildung 3 liefert einen Überblick.

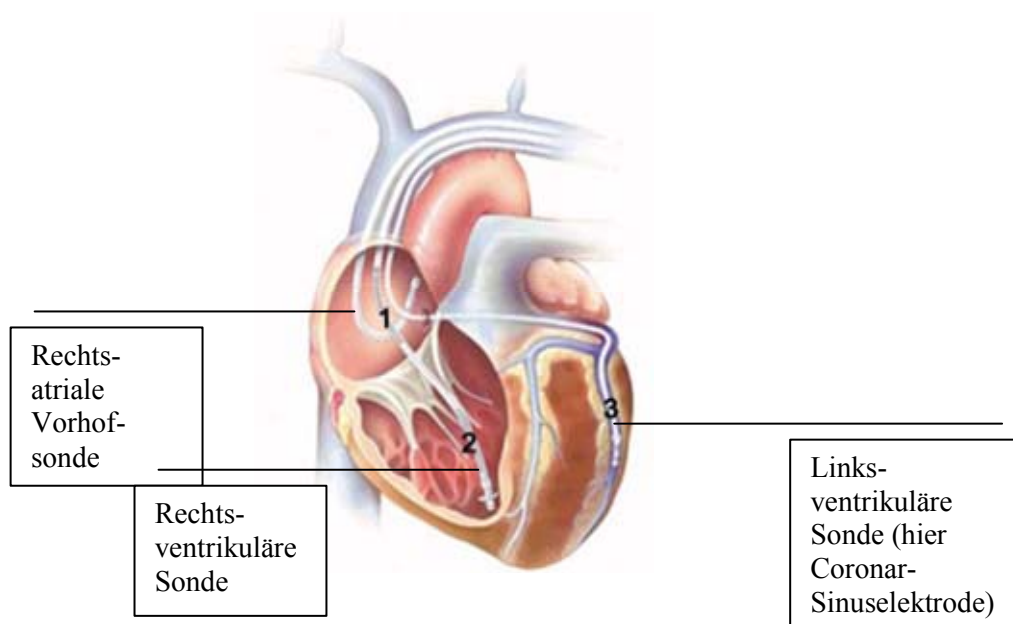


Abbildung 3 : Schemazeichnung der Sondenlage eines biventrikulären Schrittmachersystems
(modifiziert nach <http://meduni04.edis.at/open/img/transplant/fachbereiche/crt/image005.jpg>)

Das Aggregat (Schrittmacher oder ICD CRT Gerät) wird in konventioneller Technik unter der Haut implantiert. Die Details der linksventrikulären Elektroden

und deren Implantation werden in den unten nachfolgenden Abschnitt dargestellt.

Die ersten implantierten CRT Geräte waren konventionelle Zweikammer Schrittmacher, bei denen beide Ventrikel Elektroden über einen Y-Adapter mit einander verbunden und dadurch gemeinsam am Anschluss der rechtsventrikulären (RV) Elektrode angeschlossen werden konnten (Bakker et al. 395-404). Bei diesen Geräten konnten unterschiedliche Programmierungen der Frequenz und AV Zeiten erfolgen, andere Parameter wie z.B. unterschiedliche Stimulations Energien, unterschiedliche Sensing Parameter und Zeitabstände zwischen RV und linksventrikulärer (LV) Elektrode konnten nicht unabhängig voneinander programmiert werden. Die nachfolgende Einführung von Schrittmachern mit unterschiedlichen Anschlussmöglichkeiten für jede der Elektroden und die unabhängige Programmierungsmöglichkeit fast aller RV und LV Parameter lösten zahlreiche daraus resultierende Probleme. Mittlerweile beinhalten die auf dem Markt zur Verfügung stehenden Geräte die Möglichkeit zur sequenziellen zeitlichen Programmierung der rechts und linksventrikulären Stimulation.

Die heutigen CRT Schrittmacher kombinieren technisch anspruchsvolle Pacing Features und vielseitige Monitoring Funktionen welche den funktionellen Status des Patienten darstellen und das komplette System überwachen können. So können zum Beispiel sowohl atriale als auch ventrikuläre Tachykardien detektiert und dokumentiert werden.

Durch die Kombination der CRT mit der ICD Technologie ist es möglich geworden neben dem Pumpversagen als Todesursache der Herzinsuffizienz auch den plötzlichen Herztod infolge ventrikulärer Tachykardien zu therapieren.

Elektroden und Implantationstechnik der linksventrikulären Sonde

1994 erfolgte erstmals eine biventrikuläre Stimulation mittels epikardialer Patchelektroden. Diese bedingen jedoch eine Thorakotomie und bergen zudem ein erhöhtes Risiko für einen Exit-Block (Auricchio et al. 136D-42D). Nachdem Cazeau 1996 (Cazeau et al. 1748-57) erstmals über die Anwendung einer transvenösen Sondierung (damals noch mit einer konventionellen rechtsventrikulären Sonde) berichtete, etablierte sich dieser Zugang im Verlauf zunehmend (Daubert et al. 239-45;Sack et al. 317-23) und gilt auf Grund der

niedrigeren Komplikationsrate mittlerweile als Standardimplantationsverfahren (Vardas 183-87). Hierfür wurden spezialisierte Elektroden und Applikationssysteme entwickelt. Bevorzugt werden laterale und posterolaterale Venen, durch welche das Epikard der freien linksventrikulären Wand erreicht (Butter et al. 3026-29) wird. Butter et. al untersuchten in der PATH-II-Studie durch direkte hämodynamischen Messungen (Veränderungen von dP/dt_{max} , Änderungen der Blutdruck Amplitude) die Auswirkung verschiedener Stimulationsorte, sowie deren Abhängigkeiten von unterschiedlichen AV Zeiten. Hierbei zeigte sich, dass die posterolaterale Position der anterioren Position signifikant überlegen war, bei einem Teil der Patienten (20 Prozent) führte die anteriore Positionierung der LV Elektrode sogar zu einer Verschlechterung des systolischen Funktion. Die modernen Elektrodensysteme, können durch die Verwendung von Führungsdrähten, retrograd selektiv über den Koronarvenensinus auch in weitere distal gelegene Venenabschnitte vorgebracht werden um so einen optimalen hämodynamischen Effekt zu erzielen (Auricchio et al. 136D-42D).

Implantationstechnik

In der Regel erfolgt die Implantation der linksventrikulären Elektroden über die linke oder auch die rechte Vena subclavia in Lokalanästhesie. Vorausgeht meist die Implantation der rechtsventrikulären Elektrode, da es gelegentlich bei der Sondierung des Coronar Sinus zu höhergradigen AV-Blockierungen kommen kann. Während man heute meist einen Führungskatheter im Ostium des Coronar Sinus vor der eigentlichen Elektrode platziert, sondierte man früher den Coronar Sinus direkt ohne Führungskatheter (Alonso et al. 405-10). De Martino wies in seiner Studie (De Martino et al. 227-30) ein Vorteil der Katheter gestützten Intubation bezüglich der Dauer, der Durchleuchtungszeit und der Kontrastmittelbelastung gegenüber der direkten Intubation nach. Die Intubation des Coronar Sinus kann, durch die in 85% der Fälle vorhandene Thebesius-Klappe, beeinträchtigt sein. Im Coronar Sinus selbst kann sowohl die in 80 bis 90% vorkommende Vienssenssche Klappe, als auch der elongierte Verlauf der Vene selbst, die Prozedur erschweren (Ho, Sanchez-Quintana, and Becker 107-12). Nach Intubation erfolgt dann in aller Regel eine retrograde Venographie um das Coronar Sinus System zu beurteilen. In 90% der Fälle

erlaubt die direkte Kontrastmittelapplikation über den Führungskatheter eine hinreichende Beurteilung, alternativ kann auch eine okklusive Venographie mittels Ballonkatheter erfolgen (De Martino et al. 227-30). Bei der Verwendung der okklusiven Venographie Technik besteht jedoch ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Coronar Sinus Dissektionen. Die Erfolgsquote für die erfolgreiche Implantation der linksventrikulären Elektroden schwankt in der Literatur zwischen 81% (Kuhlkamp 790-97) und 97 % (Cleland et al. 1539-49), allerdings waren hierbei Zweiteingriffe nötig um die initiale Erfolgsquote von 86 % auf die 97 % zu steigern.

Die aus der Arbeit von Meise et. al. entnommene Abbildung soll die Anatomie des Coronarvenensystems, sowie eine Venenokklusionsgraphie darstellen.

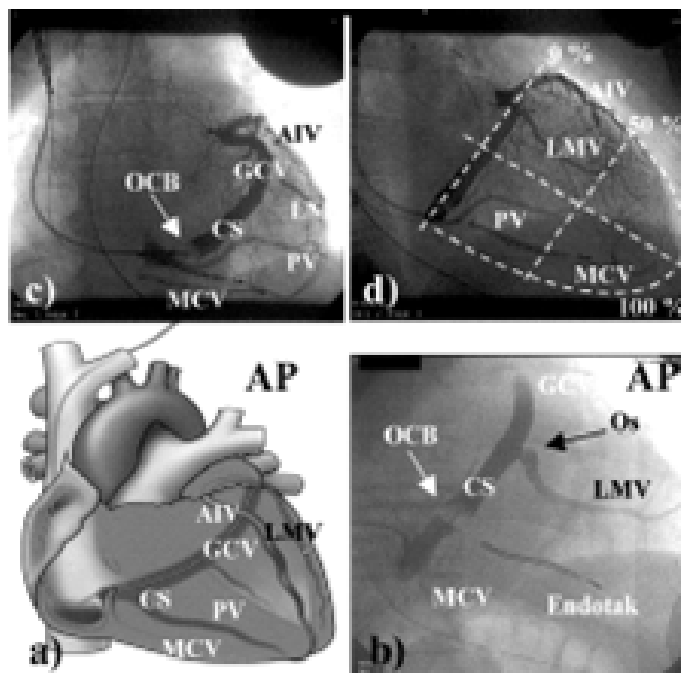


Abbildung 4 : Koronarsinusvenenanatomie modifiziert (Meisel et al. 442-47)

- a) Schemazeichnung der Koronarsinusvenenanatomie in AP Projektion
- b) Venogramm mit inkompletter Coronarsinusokklusion in AP Projektion
- c) Venogramm mit kompletter Coronarsinusokklusion in AP Projektion
- d) Venogramm mit kompletter Coronarsinusokklusion in RAO Projektion mit Projektion eines Template zur visuellen Analyse des Abstands der Zielvenen und der ICD Elektrode

GCV = große kardiale Vene; CS = Coronarsinus ;OS = Ostium ;LMV = posterior/links marginale Venen ;
MCV = Mittlere kardiale Vene ; OCB = Okklusionsballon ;Endotak = Defibrillationselektrode im rechten
Ventrikel ; AIV = Anteriore interventrikuläre Vene ; PV = posteriore Vene

Elektrodentypen

Zurzeit sind zwei unterschiedliche Elektrodentypen auf dem Markt. Over the Wire Elektroden haben ein durchgängiges Lumen und können über einen Führungsdraht geschoben werden, der zuvor an der gewünschten Stelle positioniert wurde. Bei den Stylet gesteuerten Elektroden wird die Elektrode durch einen Katheter zum und vor den Sinus geschoben und von dort mittels Führungsdraht weiter platziert. Beide Elektrodentypen sind sowohl uni- als auch bipolar erhältlich. Die Elektroden werden im Ziel Gefäß ausschließlich passiv verankert, hierfür sind unterschiedliche Mechanismen im Einsatz. so wird z.B. eine distale Wedge Position eingenommen und dadurch die Elektrodenlage stabilisiert (z.B. Attain 4193, Medtronic), bei anderen Modellen legen sich Tines (z.B. Easytrak 2, Guidant) an die Gefäßwand an. Die Fixation an gewünschter Stelle wird zudem durch spezielle Kurvenformen erreicht, welche die Elektrode nach dem Entfernen des Führungsdraht oder Stylet einnimmt. Die Kurvenformen bedingen, dass die Elektrode an 3 Stellen Wandkontakt hat und dadurch fixiert wird. Die Auswahl der verwendeten Elektrode erfolgt dabei in der Regel der sehr variablen individuellen Venenanatomie (Minden et al. I7-13).

Ein weiteres Auswahlkriterium der Linksventrikulären Sonde stellt die Polarität dar. Es stehen sowohl bipolare als auch unipolare Elektrodensysteme zur Verfügung. Bei der Verwendung der unipolaren Systeme erfolgt häufig die Konfiguration des Systems so, dass die Stimulation zwischen Spitze der LV-Elektrode (Katode) und dem Ring der RV Elektrode (Anode) erfolgt, man spricht dann von „pseudobipolarer Stimulation“. In dieser Konfiguration kommt es allerdings bei linksventrikulärer Stimulation in 40-50 % der Fälle auch zur Depolarisation des rechten Ventrikels. Um eine isolierte LV Stimulation oder zeitversetzte RV Stimulation zu erzielen ist der Einsatz einer bipolaren Coronarsinusvenenelektrode nötig (Hansky et al. I14-I19).

2.3.3 Bedeutsame Klinische Studien zur Anwendung der CRT

In den, nach den viel versprechenden experimentellen Arbeiten, durchgeführten klinischen Studien konnten zahlreiche positive Effekte der CRT Therapie nachgewiesen werden.

Aurichio et al. (Auricchio et al. 2993-3001) konnten in der PATH CHF mit 41 Patienten nachweisen das eine linksventrikuläre oder biventrikuläre Stimulation die maximale Sauerstoffaufnahme und die 6 Minuten Gehstrecke verbessert. Ferner wurden in der Studie akute hämodynamische Verbesserungen wie ein Anstieg der linksventrikulären Kontraktilität (LV dP/dt_{max}), des Pulsdrucks und eine Reduktion des enddiastolischen Drucks, sowie Verbesserungen in kardiopulmonalen Belastungstests nachgewiesen.

In der MUSTIC Studie wurden sowohl Patienten mit Sinusrhythmus (n=67) (Cazeau et al. 873-80), als auch Patienten mit Vorhofflimmern (n= 64) (Leclercq et al. 1780-87) in einer randomisierten Cross-Over Studie untersucht. Neben einer signifikanten Besserung der 6 - Minuten Gehstrecke, konnte eine Abnahme der Mitral-Regurgitation, ein Anstieg der linksventrikulären Ejektionsfraktion und zudem eine Abnahme der Hospitalisierungsrate unter biventrikulärer Stimulation gezeigt werden (Linde et al. 111-18).

Die bei 453 Patienten erfolgte MIRACEL Studie zeigte über die Verbesserung der Lebensqualität hinaus, eine signifikant besseres Ergebnis des kombinierten Endpunkt Tod und Hospitalisation in der CRT Gruppe (Abraham et al. 1845-53). Ferner wurden signifikante Verbesserungen der 6 Minuten Gehstrecke, der maximalen Sauerstoffaufnahme, ein Anstieg der linksventrikulären Ejektionsfraktion, so wie eine Abnahme der Mitral-Regurgitation nachgewiesen. In der Studie ergab sich zudem erstmalig der Nachweis eines reversen Remodellings durch CRT, auf Grund einer Abnahme des LVEDD und eine Verkürzung der QRS Dauer, sowie einer Zunahme der linksventrikulären Ejektionsfraktion. Bezüglich des kombinierten Risikos von Tod und Hospitalisation zeigte sich eine Überlegenheit der CRT Gruppe, allerdings bestand kein signifikanter Unterschied des Endpunktes Mortalität nach sechs Monaten.

In der COMPANION Studie, in welche 1520 Patienten eingeschlossen wurden, konnte dann erstmals auch eine Senkung der Gesamtmortalität nachgewiesen werden (Bristow et al. 2140-50). Die Patienten erhielten entweder eine optimale

medikamentöse Therapie allein oder in Kombination mit einem CRT Schrittmacher oder einem CRT ICD. Das kombinierte Risiko Tod oder Hospitalisierung auf Grund der Herzinsuffizienz sank bei der CRT Schrittmachergruppe um 34 Prozent ($p < 0,02$), bzw. 40 Prozent ($p < 0,001$) bei den CRT ICD Patienten. Die Senkung der Gesamt Mortalität als sekundären Endpunkt war jedoch nur in der Subgruppe der CRT-ICD Patienten statistisch signifikant ($p = 0,003$).

Im Jahr 2004 konnte die CARE-HF Studie bei 813 eingeschlossenen Patienten, neben der Besserung der Symptome und der Lebensqualität erstmals eine Senkung der Gesamtmortalität durch chronische CRT Schrittmachertherapie zeigen ($p < 0,002$) (Cleland et al. 1539-49). Darüber hinaus konnte hier erneut die signifikante Verbesserung der linksventrikulären Funktion, der klinischen Symptomatik sowie der Quality of Life gezeigt werden.

2.3.4 Überblick über die aktuellen Indikationen zur kardialen Resynchronisationstherapie

Die aktuellen Leitlinien zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (Hoppe et al. 488-509) sehen für folgende Patienten eine I A (Evidenzgradeinteilung siehe Anhang) Indikation zur kardialen Resynchronisation Therapie:

Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion (EF kleiner 35%), Sinusrhythmus, Linksschenkelblock oder echokardiographischem Nachweis einer ventrikulären Dyssynchronie und breitem QRS-Komplexe (≥ 120 ms), die auch unter optimaler Therapie schwer symptomatisch (NYHA III/IV) sind.

Die aktuellen Leitlinien zur Herzschrittmachertherapie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (Lemke, Nowak, and Pfeiffer 704-20) differenzieren die Indikations Klassen wie folgt: Patientin mit asymptomatischer Herzinsuffizienz trotz optimaler medikamentöser Therapie mit einer Ejektionsfraktion $\leq 35\%$, einer linksventrikulären Dilatation ≥ 55 mm enddiastolisch und einer intraventrikulären Leitungsverzögerung.

Indikation (Klasse I)

- NYHA Stadium III/IV, Linksschenkelblock mit einer QRS Breite > 150 ms und Sinusrhythmus [A]

Indikation (Klasse II a) :

- NYHA Stadium III/IV, Linksschenkelblock mit einer QRS Breite 120-150 ms und Sinusrhythmus [A]
- NYHA Stadium III/IV, Linksschenkelblock mit einer QRS Breite > 150 ms und Vorhofflimmern [C]

Indikationen (Klasse II b)

- NYHA Stadium III/IV, und einer QRS Breite > 120 ms ohne Linksschenkelblock [B]
- NYHA Stadium III/IV und konventionelle Schrittmacherindikation mit erforderlicher rechtsventrikulärer Stimulation [C]
- NYHA Stadium II, Linksschenkelblock mit einer QRS Breite > 150 ms und Sinusrhythmus [B]

Die ESC Guidelines für die Therapie der chronischen Herzinsuffizienz (Krum 2472-74) sehen bei Patienten mit NYHA Stadium III/IV, Linksschenkelblock mit einer QRS -Breite >150 ms, einer linksventrikulären Dilatation ≥ 55 mm, Sinusrhythmus und einer intraventrikulären Leitungsverzögerung trotz optimaler medikamentöser Herzinsuffizienztherapie eine Klasse I A Indikation für die Resynchronisationstherapie. Darüberhinaus wird gleichfalls für Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion und ventrikulärer Asynchronie (QRS Breite ≥ 120 ms), welche trotz optimaler Medikation symptomatisch (NYHA III-IV) bleiben, eine Klasse I A Indikation bezüglich der Minderung der Hospitalisation und eine I B Indikation für die Mortalitätssenkung gesehen.

Zu einzelnen Parametern für die Indikationsstellung sollen im Folgenden noch ergänzende Informationen angeführt werden.

NYHA Klasse :

In einigen CRT Studien besserte sich die NYHA Klassifikation um eine Stufe (Auricchio et al. 2993-3001; Auricchio et al. 2026-33; Cazeau et al. 873-80; Gras et al. 311-20). Da alle Studien Patienten im NYHA Stadium III einschlossen wird

die CRT für Patienten im NYHA Stadium III als Klasse I Indikation gewertet. Differenzen bestehen bei den großen Studien bzgl. der Dauer der Symptomatik, so musste die Symptomatik bei Auricchio et. Al (Auricchio et al. 2026-33) über sechs Monate bestehen, bei Cleland et al (Cleland et al. 1539-49) reichten hingegen 6 Wochen zum Studieneinschluss. Patienten im NYHA Stadium IV wurden zwar in den großen Studien nicht explizit ausgeschlossen, allerdings erfolgte die Implantation nur wenn die Patientin kurzfristig in die Klasse III rekompensiert werden konnten (Abraham 369-80). Für Patienten in den NYHA Stadien I und II liegen zurzeit keine kontrollierten Studien für die Sinnhaftigkeit einer CRT Therapie vor.

QRS Dauer, Kammerkomplexkonfiguration

Die biventrikuläre Stimulation wurde zur Kompensation eines Linksschenkelblocks entwickelt. Nachdem sich in den ersten Untersuchungen vor allen bei Patienten mit einem Linksschenkelblock über 150 ms ein positiver Effekt zeigte (Auricchio et al. 2993-3001) reduzierte sich die QRS Breite als Einschlusskriterium in den nachfolgenden Studien auf 130 ms (Abraham et al. 1845-53). In der Care-HF Studie wurden Patienten denn auch mit einem QRS Komplex von 120 Millisekunden eingeschlossen, wenn echokardiographisch eine Dyssynchronie bestand (Cleland et al. 1539-49).

In den jüngsten Studien wurde zudem nicht mehr zwischen Links-, und Rechtschenkelblock unterschieden (Cleland et al. 1539-49;Bristow et al. 2140-50). Der Nutzen einer CRT bei Rechtschenkelblock wurde jedoch nur bei Subgruppen (Aranda, Jr. et al. 678-82;Egoavil et al. 611-15) untersucht und ist noch nicht abschließend bewertbar.

Nach dem auch für Patienten mit einer QRS Breite unter 120 ms und bedeutsamer Dyssynchronie ein Benefit gezeigt werden konnte (Gasparini et al. 169-74) bemüht man sich zur Zeit geeignete Methoden zur Identifikation von Patienten mit einem normalen QRS-Komplex herauszufinden, welche von einer CRT Therapie profitieren würden (Lawo et al. 2229-36;Cho et al. 2237-43).

Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, Linksventrikuläre Diameter

Sämtliche vorliegende Studien zur CRT benutzten die linksventrikuläre Ejektionsfraktion als Einschlusskriterium. Die Ejektionsfraktion lag dabei stets unter 35%. Über Anwendungen der CRT Therapie bei geringer eingeschränkter linksventrikulärer Funktion liegen keine prospektiven Daten vor. Prinzipiell muss

man bei der linksventrikulären Ejektionsfraktion anmerken dass es sich hierbei um eine semiquantitative optische Beurteilung der Echokardiographie oder Laevokardiographie handelt, welche subjektiven Einflüssen ausgesetzt ist. Während der linksventrikuläre enddiastolische Diameter (LVEDD) in früheren Studien als Einschlusskriterium herangezogen wurde [z.B. LVEDD > 60 mm ;(Cazeau et al. 873-80;Gras et al. 311-20) oder LVEDD >55 mm (Abraham et al. 1845-53)] wurde er in der COMPANION und Care HF Studie (Cleland et al. 1539-49;Bristow et al. 2140-50) nicht mehr als Einschlusskriterium herangezogen und scheint möglicherweise verzichtbar.

Echokardiographische Kriterien der ventrikulären Dyssynchronie

In den letzten Jahren hat die Echokardiographie als Selektions Kriterium für die CRT Therapie erheblich an Bedeutung gewonnen. Neben der Bestimmungen der Mitral-Regurgitation wurden neue Methoden für die Erfassung vor allen der linksventrikulären Dyssynchronie entwickelt. Beispielhaft genannt seien hier die Real Time 3 -D Echokardiographie, das LVEMD (linksventrikuläre elektromechanische Delay) oder das SPWMD (septal-to-posterior motion delay) (Pitzalis et al. 1615-22) Der Grad der linksventrikulären Dyssynchronität scheint dabei prädiktiv für einen positiven in CRT Effekt zu sein (Pitzalis et al. 1615-22;Breithardt et al. 536-45). Eventuell erlauben echokardiographische Kriterien den Anteil der Non-Responder an der CRT Therapie zu reduzieren bzw. auch diejenigen Patienten zu identifizieren die bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz und schmalen QRS-Komplex eine ausgeprägte linksventrikuläre Dyssynchronie aufweisen. Problematisch hierbei sind die Vielfalt der zur Verfügung stehenden Indizes und deren individuelle Bedeutung. Zu mindestens bei Patienten mit einem schmalen QRS-Komplex können die Echokardiographie Parameter zur Indikationsstellung herangezogen werden. In der CARE-HF Studie wurden daher auch bei Patienten mit einem QRS Komplex zwischen 120 -149 ms echokardiographische Dyssynchronie Kriterien eingesetzt (Cleland et al. 1539-49).

Vorhofflimmern

Während die meisten größeren Studien Patienten mit chronischem Vorhofflimmern ausschlossen konnte auch für diese Patientengruppe ein Benefit nachgewiesen werden (Etienne et al. 1138-40, A9;Hay et al. 3404-10;Molhoek et al. 1506-09). Problematisch ist bei dieser Indikation jedoch das

erzielen einer ventrikulären Stimulation über 95 %, was ggf. sogar eine AV Knotenablation nötig macht um den CRT Effekt erzielen zu können.

Grunderkrankung

Die Ätiologie der Grunderkrankung für die Indikationsstellung zur kardialen Resynchronisation Therapie spielt eine untergeordnete Rolle. Es konnte nachgewiesen werden dass sowohl bei der dilatativen Kardiomyopathie, als auch für die ischämische Kardiomyopathie, eine hohe Responderrate zu erwarten ist (Gasparini et al. 175-80).

2.3.5 Nebenwirkungen und Komplikationen der CRT

Coronarsinusdissektionen

Venenklappen, traumatisches Vorschieben von Führungs Katheter, Führungsdraht oder der Sonden führen bei 1-5 % Prozent der Patienten zur Dissektion des Coronarsinus (Abraham et al. 1845-53;Bhatta et al. 31-35;Strickberger et al. 2146-50). Infolge der Dissektion kann es in 1-2% der Fälle zur Ausbildung eines Hämoperikards (Bhatta et al. 31-35;Strickberger et al. 2146-50) kommen, welches eine Perikardiozentese bedingen kann. Bleibt bei der Dissektion ein Lumen sichtbar kann evtl. der distale Bereich noch über einen PTCA-Draht erreicht und so eine Sonde platziert werden, ansonsten kann nach einer Abheilung eine erneute CS Sondierung erfolgen. Dissektionen ohne Perforation heilen meist unkompliziert aus.

Dislokationen der CS Sonde

In der Literatur wird angegeben das 3-10 % der CS Sonden dislozieren (Bhatta et al. 31-35;Strickberger et al. 2146-50). Neben akuten Dislokalisationen im Rahmen der operativen Prozeduren kommt es auch zu chronischen Dislokalisationen, hierbei werden die Patienten entweder durch einen Stimulationsverlust oder eine sekundäre Verschlechterung ihrer Symptomatik auffällig.

Infektionen

Trotz der zum Teil sehr langen Operationszeiten auf Grund komplexer Implantation vor allem der der LV Elektrode wurden bislang in der Literatur Infektionsquoten angegeben die zwischen 0,7 in 1,4 Prozent liegen (Cleland et

al. 1539-49;McAlister et al. 381-90). Diese Infektionsrate liegt damit ungefähr im allgemein üblichen Bereich für Infektionen nach Schrittmacher Operation, welche bei einem Prozent liegt (Cleland et al. 1539-49;Kiviniemi et al. 711-20). Prinzipiell sollte perioperativ einen grampositives wirksames Antibiotikum appliziert werden (Cleland et al. 1539-49;Da Costa et al. 1796-801).

Zwerchfellaffektionen

Ein spezifisches Problem der linksventrikulären Elektrode ist die Affektion des Nervus phrenicus bzw. die direkte Zwerchfellmitinnervation. Hierdurch kann bei dem Patienten ein pulssynchrones schmerzhaftes Zwerchfellzucken ausgelöst werden. Ursächlich hierfür ist die enge nachbarschaftliche Beziehung des lateralen Stimulation Ortes des linken Ventrikels und des Nervus phrenicus. Hinzu kommt, dass oft sehr hohe epikardiale Reizschwellen vorliegen. Als ein allgemeines Vorgehen akzeptiert ist daher eine intraoperative Testung mit hoher Spannungsabgabe, um ein Zwerchfell Zucken zu detektieren. Tritt dieses auf empfiehlt sich noch intraoperativ die Neupositionierung der LV Sonde (Stockburger I20-I27). Bei erst postoperativ auftretender, evtl. auch nur lageabhängiger, Zwerchfellmitinnervation gelingt es gelegentlich durch eine Verlängerung der Stimulationsdauer oder eine Alternative Stimulationskonfiguration (z.B. LV-TIP versus RV Ring) das Problem zu lösen. Gelingt dies nicht bleibt nur die operative Repositionierung der LV Sonde.

2.3.6 Nachsorge, postoperative Einstellung des CRT Systems und Optimierung der AV und VV Zeiten

Nachsorgeuntersuchung

Im Rahmen der Nachsorge von CRT Devices sollte die Klinik des Patienten ebenso wie die das Device System kontrolliert werden. Die klinische Kontrolle umfasst neben der NYHA Klassifikation anamnestische Daten wie körperliche Aktivität, veränderte Medikation, Beschwerden oder auch Symptome einer eventuellen Phrenicustimulation. Die Schrittmachertasche sollte inspiziert werden und eine klinische Untersuchung auf kardiale Dekompensationszeichen erfolgen. Eine Kontrolle der Standardparameter wie Batterie Status, Elektrodenimpedanz und der Reizschwellen schließt sich an. Wichtig ist die Auswertung der Frequenzhistogramme, die prozentuale Auswertung der atrialen und ventrikulären Stimulation und die Überprüfung der Speicher auf das Vorhandensein atrialer oder ventrikulärer Tachykardien. Durch Auswertung der Speicher EKG können eventuell Gründe für eine insuffiziente (<90%) ventrikuläre Stimulation detektiert werden. Eine insuffiziente ventrikuläre Stimulation können weitergeleitete atriale Tachykardien, ventrikuläre Extrasystolen, ein inadäquat langes AV Intervall, atriales Undersensing oder ventrikuläres Oversensing sein (Burri et al. 1416-25).

Programmierung der Standard Parameter

Oberstes Ziel der Programmierung der Standard Schrittmacher Parameter wie Stimulation Frequenz, Sensing und Stimulation Energie und als auch der AV Zeit und VV Zeit Programmierung soll eine möglichst 100-prozentige LV und RV Stimulation sein um so die elektrische Resynchronisation der Ventrikel Kontraktion zu nutzen (Auricchio and Abraham 300-07;Vardas 183-87). Tse et al. (Tse et al. 2292-97) konnten bei chronotrop inkompetenten CRT Patienten nachweisen, das eine Aktivierung der *Rate Response* zu einer Zunahme der Belastbarkeit der maximalen Sauerstoffaufnahme und des metabolischen Äquivalents (MET) führt. Bei den entsprechenden Patienten sollte daher die Rate Response aktiviert werden. Bei körperlich aktiven Patienten kann es sinnvoll sein die obere *Tracking Frequenz* höher zu setzen (von Standard 120 /min auf 140-150/min), um so auch bei Belastung eine ventrikuläre Stimulation

zu erzielen. Allerdings muss bei sehr kurzer PVARP Zeit (Postventrikuläre atriale Refraktärzeit) auch mit dem vermehrten Auftreten von Schrittmachertachykardien und Überleitung von atrialen Tachykardien gerechnet werden.

Die Aktivierung des *Mode Switch Modes* der Devices scheint prinzipiell bei allen Patienten sinnvoll zu sein, da 90 % der CRT Patienten nachweisbare atriale Tachyarrhythmien haben (Leon et al. 2298-304). In einer Arbeit von Sharma et al. ergab sich für ein rechtsuniventrikuläres Pacing bei Verlust der linksventrikulären Stimulation ein negativer Effekt bei linksventrikulärer Funktionsstörung (Sharma et al. 830-34). Das *linksventrikuläre Output* sollte daher wie bei der rechtsventrikulären Stimulation mit einer Sicherheitsmarge bezüglich der Reizdauer und Reizamplitude programmiert werden, insbesondere da es zu einem postoperativen Anstieg der Reizschwelle kommen kann (Albertsen et al. 483-88). Da durch die hohe Reizschwelle gelegentliche hohe Amplituden nötig sind stellen programmierbare Elektrodenkonfigurationen eventuell eine Alternative dar um die Phrenicusstimulation zu verhindern (Gurevitz et al. 1255-59). Farfield Detektion von p-Wellen kann in seltenen Fällen gleichsam zu einer Inhibition der linksventrikulären Stimulation führen (Lipchenca et al. 365-67). Diese Phänomene können gegebenenfalls durch eine Reduktion des *ventrikulären Sensing* oder eine Umprogrammierung des Sensing auf eine unipolare Konfiguration behoben werden.

In den meisten CRT Studien zeigt sich ein Anteil von 20 bis 35% der Patienten bei simultaner CRT welche keinen Benefit von der Therapie erzielen, sogenannte Non Responder (Abraham et al. 1845-53; Cleland et al. 1539-49; Gras et al. 311-20; Hochleitner et al. 198-202; Reuter et al. 346-50). Diese Nonresponder stehen im Mittelpunkt der Bemühungen von Technologieentwicklungen die die Optimierung der CRT Therapie für alle Patienten als Ziel haben. Mögliche Faktoren die zu der hohen Non Responder Quote beitragen können, sind eine nicht entsprechende Patientenauswahl, eine nicht passende Elektrodenlage und eine nicht optimale Programmierung der Devices. Durch die heute verfügbaren CRT Devices, welche sowohl eine Optimierung der atrio-ventrikulären Verzögerungszeit (AV-Zeit), als auch die Programmierung der rechts-und linksventrikulären Verzögerungszeit (VV-Zeit)

erlauben, ist eventuell eine Optimierung des Schrittmacher Settings möglich. Im Folgenden sollen nun kurz die Möglichkeiten der AV-und VV Optimierung dargestellt werden.

2.3.6.1 Optimierung der AV Zeit

Ziel der Optimierung der atrioventrikulären Verzögerungszeit ist, dass die Kontraktion des linken Vorhof maximal die linksventrikuläre Füllung unterstützen kann, ein maximales Schlagvolumen, eine verkürzte isovolumetrische Kontraktionszeit und die längste diastolische Füllungszeit ohne Auftreten einer diastolischen Mitralinsuffizienz vorliegt (Bax et al. 2168-82;Panidis et al. 768-74). Das atrioventrikuläre (AV) Intervall beeinflusst über die Vorlast die linksventrikuläre systolische Leistung, da der zeitliche Abstand der Ventrikelkontraktion zur Vorhofkontraktion den Füllungszustand des Ventrikels beeinflusst. Das grundsätzliche Ziel der Optimierung des AV Delays ist es daher zu verhindern, dass nach einer nur suboptimalen linksventrikulären Füllung, eine linksventrikuläre systolische Kontraktion stattfindet.

Ein Großteil der akuten und langfristigen Effekte der CRT Therapie ist unabhängig vom programmierten AV-Intervall (Auricchio et al. 2993-3001) und der Einfluss der AV Zeit Programmierung ist weniger bedeutsam als die Wahl des Stimulationsortes der LV Elektrode (Kass et al. 1567-73). Dennoch ist die AV Zeit Programmierung bedeutsam für CRT Patienten und eine angemessene Programmierung kann den Benefit einer CRT Therapie maximieren. Das optimale AV Intervall zeigt dabei von Patient zu Patient große Unterschiede (Auricchio et al. 2993-3001;Auricchio et al. 1163-69). Eine empirische AV Zeit Programmierung erscheint daher für viele Patienten suboptimal und nicht empfehlenswert. Es stehen zahlreiche Techniken zur Optimierung der AV Zeit bei CRT Patienten zur Verfügung. Ziel der Untersuchungsmethoden ist es jenes AV Intervall zu finden, welches den Mitraleinstrom maximiert und somit den linkatrialen Beitrag zur Ventrikelfüllung optimiert. Die Idealkonfiguration zeigt daher typischerweise bei einer Doppleraufzeichnung eine Separation der Füllungsphase in E/A Welle, sowie eine maximale E/A Hüllkurvenfläche.

Die Methoden die zur AV-Optimierung beinhalten sowohl invasive Techniken (LV dP/dt_{max}) als auch non invasive Methoden. In den meisten klinischen CRT

Studien wurde irgendeine Form der AV Zeit Optimierung angewendet, einige der gebräuchlicheren Methoden werden im Folgenden dargestellt.

2.3.6.1.1 Methoden zur AV-Zeit Optimierung

Echokardiografische Methoden

Herzinsuffizienz Patienten können eine E-A Wellen Fusion im Rahmen der pW Doppleruntersuchung der Mitralklappe aufweisen. Die Fusion kann auf einem zu langen PR Intervall oder auf einer, durch die linksventrikulären Dysfunktion verzögerten, Relaxationsphase resultieren die eine E/A Wellenverschmelzung bedingt. Eine Verkürzung des AV Intervalls durch eine Stimulation der Ventrikel führt zu einer Verlagerung der E Welle in den folgenden Herzzyklus, dies bedingt eine Trennung der E und A Welle und einer Verlängerung der diastolischen Füllungszeit. Das AV Intervall sollte jedoch nicht so kurz sein, das eine A-Wellen Verkürzung resultiert, welche eine Beeinträchtigung der ventrikulären Füllung bedeuten würde. Es wurden in der Vergangenheit verschiedene echokardiografische Methoden zur Optimierung des AV-Intervalls beschrieben, die bedeutsamsten sollen kurz dargestellt werden.

Rittermethode:

Ritter et al. (Ritter et al. 126-30) entwickelten eine auf der Dopplerchokardiographie beruhende Methode für die Einstellung der elektromechanischen Intervalle um die AV Zeit mit einem relativ einfachen und klinisch praktikablen Protokoll zu optimieren.

Das AV Intervall wird hierbei zunächst kurz (AV kurz) und dann sicher ausreichend lang, d.h. das das Ende der A-welle wird sicher nicht abgeschnitten (AV lang) programmiert. Bei jeder Programmierung wird das Intervall zwischen dem Beginn des QRS Komplex und dem Ende der A-Welle gemessen (QA-Intervall). Anhand der „Ritter Formel“ kann so das optimale AV-Delay berechnet werden

$$AV_{\text{optimal}} = AV_{\text{kurz}} + [(AV_{\text{lang}} - AV_{\text{kurz}}) - (QA_{\text{kurz}} - QA_{\text{lang}})]$$

oder vereinfacht:

$$AV_{\text{optimal}} = AV_{\text{lang}} - (QA_{\text{kurz}} - QA_{\text{lang}})$$

Zur Verdeutlichung ein Beispiel:

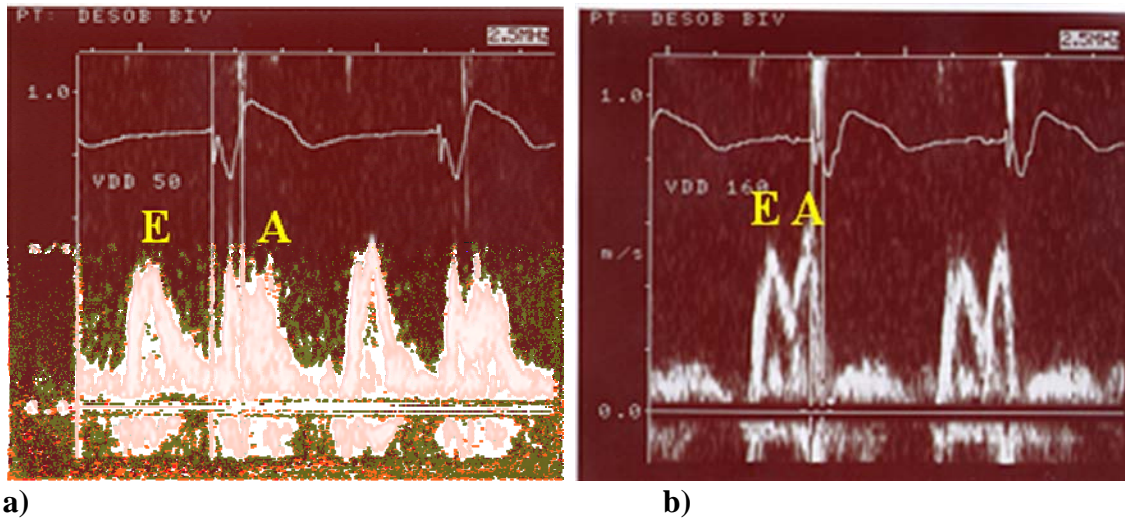


Abbildung 5 : AV Zeit Optimierung mittels Dopplerechokardiographie a) AV kurz b) AV lang

$$AV_{kurz} = 50 \text{ ms} ; QA_{kurz} = 128 \text{ ms} \qquad AV_{lang} = 160 \text{ ms} ; QA_{lang} = 48$$

Es ergibt sich demnach ein optimiertes AV Delay von 80 ms

$$AV_{optimal} = AV_{kurz} + [(AV_{lang} - AV_{kurz}) - (QA_{kurz} - QA_{lang})]$$

$$AV_{optimal} = 50 + [(160 - 50) - (128 - 48)] = 80 \text{ ms}$$

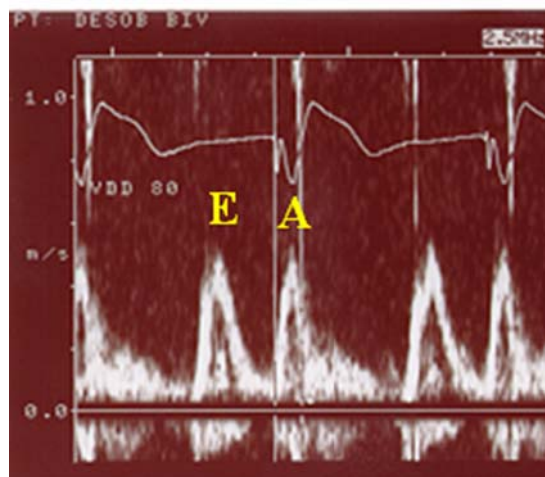


Abbildung 6 AV Zeit optimiert

Die Abbildungen 5 und 6 wurden aus der Broschüre :AV OPTIMIZATION Optimizing Haemodynamics With Cardiac Resynchronization Therapy, der Firma Medtronic aus dem Jahr 2000, entnommen

Die Rittermethode wurde unter anderem in der INSYNC Studie zur AV Optimierung eingesetzt (Leon et al. 2298-304).

Eine Limitation der Rittermethode besteht darin das die Daten nicht mit CRT Patienten erhoben wurde, sondern original bei 2 Kammerschrittmacher Patienten mit Überleitungsstörungen entwickelt und validiert wurden (Kindermann et al. 2453-62). Zudem kann es, abhängig von der Qualität des A-Wellen Signals in der Echokardiographie schwierig sein, den Beginn des QRS-Komplexes zu identifizieren um das QA-Intervall zu identifizieren. Ein weiteres Problem der Rittermethode besteht bei Patienten welche von einer CRT Therapie profitieren und ein normales oder kurzes PR Intervall (<150 ms) haben, hier kann es schwierig sein, den zweiten Teil der Ritterformel (langes AV-Delay) zu erheben. Zudem wurde unlängst nachgewiesen das die Ritter Formel, im Vergleich zu invasiven hämodynamischen Messungen (LV dP/dt_{max}), nicht die maximal erzielbare hämodynamische Verbesserung repräsentiert (Jansen et al. 552-57).

Iterative Methode

Die verbreitete Methode zur AV Zeit Programmierung wurde unter anderem in der CARE-HF Studie (Cleland et al. 1539-49). Hierbei wird zunächst ein möglichst langes AV Intervall, welches noch eine eigene Überleitung ermöglicht, programmiert. Im weiteren Verlauf wird das AV Intervall in 20 ms Schritten verkürzt bis ein Abschneiden der A-Welle beobachtet wird – eine dann erfolgende Verlängerung des AV Intervalls in 10 ms Schritten führt dann zum optimalen AV-Intervall.

Aortale Velocity Time Methode (VTI)

Durch die Messung des aortalen Geschwindigkeitsprofils kann man eine indirekte Messung des Schlagvolumens bei verschiedenen AV Zeiten vornehmen. Die Ableitung mittels cw-Doppler scheint dabei stabilere Ergebnisse zu liefern, als wenn man das pw -Doppler Verfahren einsetzt (Jansen et al. 552-57).

Die VTI Methode wurde in einer Studie mit 40 CRT Patienten evaluiert. Die Patienten wurden randomisiert und entweder wurde eine empirische AV Zeit von 120 ms oder ein mittels VTI Methode optimiertes AV Intervall programmiert. Bei den optimierten Patienten zeigte sich eine Benefit im Bezug auf die NYHA Klassifikation und der Quality of LIFE, allerdings keine Verbesserung des 6

Minuten Gehstest (Sawhney et al. 562-67). Im Vergleich zu der Ritter Methode waren die mittels aortaler VTI Methode kalkulierten AV Intervalle länger (Kerlan et al. 148-54).

Meluzin Methode

Meluzin (Meluzin et al. 58-64) beschreibt eine weitere einfache Methode zur AV Zeit Optimierung. Eine einzelne Dopplermessung des Mitraleinstrom bei langer AV Zeit wird erhoben, hierbei wird das Intervall zwischen Ende der A Welle und dem Anfang der systolischen Komponente des Mitralinsuffizienzsignal (= t1) gemessen. Das optimale AV Intervall entspricht dem langen AV Intervall minus dem zuvor bestimmten Intervall ($AV_{\text{optimal}} = AV_{\text{lang}} - t1$). In der Untersuchung zeigte sich bei 78 % der Patienten eine positive Korrelation des so bestimmten AV Intervall, zum invasiv bestimmten maximalen kardialen Auswurf. Eingeschränkt wird die Methode dadurch, dass eine Mitralinsuffizienz vorliegen muss.

Jansen et al (Jansen et al. 552-57) untersuchten die Frage welche der hier beschriebenen echokardiographischen Methode, zur Optimierung des AV Intervalls bei Patienten im Vergleich der zur invasiven Messung des invasiv bestimmten $LV\ dP/dt_{\text{max}}$ am besten ist. Bei 30 CRT Patienten wurde das invasiv optimierte AV Intervall mit den Doppler echokardiographischen Methoden: Doppler des VTI des diastolischen transmitralen Flow (EA VTI), die diastolische Füllungszeit (EA Duration), das aortale Geschwindigkeitsprofil (aortales VTI) und der Ritter Methode korreliert. Hierbei erwies sich die das maximale Geschwindigkeitsprofil des diastolischen transmitralen Flows als am genauesten und die nach der Ritter Methode bestimmten AV Intervalle differierten am meisten von den invasiv bestimmten optimalen Zeiten. Der Nachteil der VTI Methode läge jedoch in dem relativ hohen Zeitbedarf und nur mangelnder Reproduzierbarkeit.

Weitere Möglichkeiten der AV Optimierung.

Neben den zum Teil dargestellten und noch zahlreichen weiteren echokardiographischen Methoden werden noch andere Techniken zur AV Zeit Optimierung herangezogen.

Bestimmung $LVdP/dt_{\text{max}}$

Der maximale peak des intraventrikulären Druckes während der isovolumetrischen Kontraktion (dP/dt_{max}) ist einer der sensitivsten Parameter der linksventrikulären Kontraktilität (Auricchio et al. 2993-3001; Auricchio et al. 1163-69; Hay et al. 3404-10; Jansen et al. 552-57; Kurzydym et al. 754-61; Perego et al. 305-13; van Gelder et al. 1500-03). Der Index hält der Zeit stand und ist reproduzierbar. Er lässt sich invasiv mittels Katheteruntersuchungen erheben, ist aber auch non-invasiv bei Patienten mit Mitralklappeninsuffizienz über das cw-Doppler Profil einer Mitralklappeninsuffizienz (Morales et al. 564-68) bestimmbar.

In diesem Zusammenhang scheint eine unlängst veröffentlichte Arbeit interessant zu sein, diese beschreibt eine neue einfache und schnelle Methode für die Bestimmung von dP/dt_{max} durch die genaue Messung des Zentralarteriendruckes über die Brachialarterie (Gorenberg, Marmor, and Rotstein 486-89).

Fingerplethysmographie

Die von Butter et al (Butter et al. 568-75) eingeführte Methode zur AV Zeit Optimierung erlaubte es in der Studie bei 78% der Patienten eine positive Korrelation zu den gleichsam invasiv bestimmten optimierten AV Zeiten zu erzielen. Jedoch benötigt die Technik eine Korrektur für die peripher vasoaktiven Reaktionen und Variationen der Signalgebung um nicht zu fehlerhaften Ergebnissen zu führen. Whinnet et al (Whinnett et al. 358-66) konnten nachweisen das kleine Veränderungen des AV Intervalls signifikante Effekte auf den systolischen Blutdruck haben.

Impedanz Kardiographie

Die thorakale elektrische Bioimpedanzmessung ist eine schnelle, saubere und kostengünstige Methode welche schon seit längerem als Alternative zur AV Zeit Optimierung bei Zweikammerschrittmachern eingesetzt wird. Bei Einsatz der Methode im Vergleich zur echokardiographischen Methoden zur AV Zeit Optimierung bei CRT Patienten zeigte sich eine gute Korrelation (Braun et al. 223-29; Tse et al. 189-91).

2.3.6.2 Optimierung des VV Delay

Durch die kardiale Resynchronisationstherapie kann die systolische und diastolische Funktion durch eine Wiederherstellung der Synchronität der ventrikulären Kontraktion verbessert werden (Bordachar et al. 2157-65;Cazeau et al. 137-43;Leclercq and Kass 194-201;Yu et al. 438-45). Unklar ist aber, ob die CRT bedingten Verbesserungen der Hämodynamik mehr durch die Zunahme der inter- oder intraventrikulären Synchronität bedingt sind und was den relativ hohen Anteil der Non Responder für eine CRT Therapie bedingt. Wenn bei einem ähnlichen Patientenkollektiv eine simultane biventrikuläre Stimulation einerseits fehlschlägt oder andererseits ideale Ergebnisse einer CRT bedingt, suggeriert dies, dass eine signifikante Region des linken Ventrikels übrig geblieben ist welche im Vergleich mit den anderen LV Segmenten weiterhin dyssynchron bleibt (vorausgesetzt es handelt sich hierbei nicht um infarzierten Regionen). Naheliegender würde eine Einbindung dieser isolierten asynchronen Region in die linksventrikuläre Kontraktion zu einer Zunahme der linksventrikulären Füllung und einer Unterstützung der kardialen Funktionen mit verbessertem klinischen Status (Bordachar et al. 2157-65;Reuter et al. 346-50;Sogaard et al. 2078-84) führen. Eine individuelle biventrikuläre Stimulation mit unterschiedlicher zeitlicher Aktivierung des Linken und rechten Ventrikels (VV-Intervall) im Rahmen der sogenannten sequentiellen biventrikulären Stimulation könnte daher eventuell eine praktikable Lösung sein um die Anzahl der Non-Responder zu reduzieren. Bei den neuen CRT Therapiegeräten besteht daher vielfach neben der Option der AV Zeit Programmierung, auch die Möglichkeit zur Optimierung des VV Delay. Hierdurch werden multiple Konfigurationen der ventrikulären Aktivierung ermöglicht (verschiedene Stufen der RV –oder LV Präaktivierung) und es wird hierdurch ermöglicht eingehende Untersuchungen der Beziehungen zwischen unterschiedlichen Programmierungen und jeweils resultierender hämodynamischer Auswirkungen bei verschiedenen Typen der ventrikulären Dyssynchronität durchzuführen. Über die Methode die zu einer VV-Zeitoptimierung eingesetzt werden sollte herrschte bislang keine Einigkeit. Ähnlich der AV Optimierung ist das Ziel der unterschiedlichen RV –VV Aktivierung die maximale Effizienz und ein maximales Schlagvolumen bei linksventrikulären Kontraktion zu erzielen. Die

eingesetzten Methoden sollen daher Änderungen der linksventrikulären Funktion unter der sequentiellen Therapie detektieren.

In einer ersten Arbeit über die sequentiellen biventrikulären Stimulation von Soogard et al (Sogaard et al. 2078-84) konnte der zusätzliche Benefit gegenüber der simultanen CRT nachgewiesen werden. Mittels Echokardiographie konnte nach Aktivierung eine Zunahme der LVEF durch die Aktivierung der CRT mit simultaner RV und LV Stimulation nachgewiesen werden (von 22,4% +/- 6 % auf 29,7 % +/- 5%; $p < 0,01$), Durch eine Optimierung des VV Delays konnte eine weitere Reduktion der linksventrikulären Dyssynchronität mit einer weiteren Zunahme der LVEF (auf 33,6 % +/- 6%; $p < 0,01$) erzielt werden. Ohne jede AV Zeit Optimierung nahm die diastolische Füllungszeit allein durch die optimale VV Zeit von 430 +/- 88 ms auf 460 +/- 80 ms zu. Im 3 Monats Follow up wiesen die Autoren ein Verbesserung der NYHA Klassifikation von 3,45 +/- 0,5 zu 1,9 +/- 0,45 nach. Der 6 Minuten Gehstest stieg von 222 +/- 100 m auf 401 +/- 110 m an. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion stieg von 33,6 +/- 6% auf 38,6 +/- 7 % an. Von den ursprünglich untersuchten 21 Patienten entwickelte einer ein Vorhofflimmern und wurde aus der Untersuchung genommen. 9 dieser Patienten profitierten am meisten von einer LV-Präaktivierung und 11 Patient von einer RV Präaktivierung, wobei die Zeiten zwischen 12 und 20 ms lagen.

Bordachar et al (Bordachar et al. 2157-65) konnten in einer weiteren Studie eine signifikante Reduktion der Mitralinsuffizienz unter CRT mit einer weiteren Reduktion nach Optimierung des VV Delays nachweisen. Der Nutzen einer VV Delay Optimierung scheint in einer Zunahme der diastolischen Füllungszeit zu bestehen welche aus einer Abnahme der LV Dyssynchronität resultiert. Durch die verbesserte diastolische Performance mit einer synchroneren Bewegung der Mitralsegel, reduziert sich die Mitralinsuffizienz. Mittlerweile sind während unserer Arbeit oder danach einige weitere Studien über die VV Zeit Optimierung veröffentlicht worden, deren Methoden und Ergebnisse im Rahmen der Diskussion dargestellt und mit unseren Ergebnissen korreliert werden sollen.

3 Fragestellung, Ziel der Arbeit

Die heutigen verfügbaren CRT Devices erlauben sowohl eine Optimierung des AV-, als auch des VV- Delays. In unserer Studie untersuchten wir, mittels der im Methodenteil ausführlich dargestellten Methoden, die Auswirkung von Veränderungen der AV- und VV Zeiten und eine eventuell dadurch erzielte Optimierung durch die direkte Messung hämodynamischer Parameter. Ziel der Untersuchung war es zu überprüfen, inwieweit durch die bei den implantierten Geräten jetzt gegebene Möglichkeit der Einstellung des Zeitpunkt der RV und LV Stimulation, neben der bereits üblichen AV Optimierung, durch die VV-Optimierung eine zusätzliche Verbesserung der Hämodynamik erreicht werden kann. Die Positionierung der Ventrikel Elektroden (besonders der linksventrikulären) in unterschiedlichen anatomischen Positionen bedingt unterschiedliche ventrikuläre Aktivierungsmuster. Der theoretische Hintergrund der Auswirkungen der VV Optimierung besteht unter anderem darin, dass durch die VV Zeitoptimierung die individuelle Elektrodenlage, insbesondere der LV Elektrode berücksichtigt werden kann und so eventuell eine weitere Verbesserung der Hämodynamik durch Erzielen eines synchronen Kontraktionsablauf zu erzielen ist. Eine Fragestellung der Arbeit lautet daher:

Kann durch eine sequentielle Stimulation (AV und VV) eine Optimierung der Hämodynamik bei biventrikulärer Stimulation erreicht werden und ist es sinnvoll eine Optimierung der VV Zeiten durchzuführen?

Durch die Abnahme des LVEDD und eine Verkürzung der QRS Dauer, sowie einer Zunahme der linksventrikulären Ejektionsfraktion gilt mittlerweile ein reverses Remodellings durch CRT als erwiesen. Durch dieses Remodelling ist es jedoch denkbar, dass sich auch Kontraktionsabläufe und daher die optimalen Stimulationsintervalle im zeitlichen Verlauf ändern könnten. Als weitere Fragestellung sollte in unserer Arbeit daher geprüft werden, ob es notwendig ist eine Optimierung der biventrikulären Stimulation im zeitlichen Verlauf vorzunehmen:

Wie ist der zeitliche Verlauf bei sequentieller Stimulation, gibt es Unterschiede der optimalen Stimulationsintervalle, bei einer interindividuellen Kontrolle im zeitlichen Verlauf?

Die erneute Optimierung des Schrittmacher Settings im zeitlichen Verlauf könnte dann möglicherweise zu einer Verbesserung des Nutzens einer CRT Therapie führen, eine Kontrolle der Untersuchungen sollte es uns ermöglichen mittelfristig eine eventuell nötigen Korrekturbedarf der optimalen Programmierung zu detektieren. Daraus leitete sich als nächste Frage ab:

Ist es sinnvoll oder gar nötig die initial erfolgte Einstellung im zeitlichen Verlauf erneut zu kontrollieren um so eine weitere Optimierung der Hämodynamik zu erreichen?

4 Patienten und Methoden

4.1 Ein- und Ausschlusskriterien der Patienten

Die nachfolgende Tabelle zeigt die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie.

Tabelle 7 : Ein-, und Ausschlusskriterien der Studie

Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Alter > 18 Jahre • Seit mehr als 6 Monaten, symptomatische Herzinsuffizienz > NYHA II • EF < 35% • Linksschenkelblock, QRS- Breite >130 ms • Sinusrhythmus vor Studieneinschluss • Optimale Begleitmedikation (ACE-Hemmer o. AT 1 Antagonisten, β-Blocker, Diuretikum, evtl. Herzglykoside)
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Schwangerschaft • Operationsbedürftige Trikuspidalklappeninsuffizienz oder Trikuspidalklappenersatz • Hämodynamisch relevanter Aortenklappenstenose bzw. Aortenklappeninsuffizienz • Hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie • Akuter Myokardinfarkt oder akute Myokarditis in den letzten 3 Monaten • Chronisches Vorhofflimmern • Permanente Eigenfrequenz < 40/min

Die so definierten Einschlusskriterien entsprachen damit dem Positionspapier zur Herzschrittmachertherapie (Stellbrink et al. 96-103) zum Einsatz von CRT-Devices. Auch die aktuellen Leitlinien zur Herzschrittmachertherapie (Lemke, Nowak, and Pfeiffer 704-20) und die ESC Guidelines für die Therapie der chronischen Herzinsuffizienz (Krum 2472-74) sehen bei solchen Patienten die Indikation zur kardialen Resynchronisationstherapie. Alle Patienten erhielten im Vorfeld der Studie eine ausführliche Aufklärung und gaben ihre schriftliche Einwilligung zum Studienprotokoll. Die Ethikkommission des Landes Thüringen

genehmigte die Durchführung der klinischen Studie AV-VV (Aktenzeichen: KI /1073/02/111). Bei der Studie wurden die Grundsätze der „Deklaration von Helsinki“, revidierte Fassung vom Oktober 1996, berücksichtigt.

4.2 Implantierte Geräte, Elektroden und Programmiergerät

Die folgenden Angaben wurden aus den entsprechenden Handbüchern, Produktbroschüren und Datenblättern der Firma Medtronic entnommen.

4.2.1 Implantierte Biventrikuläre Schrittmacher

Bei gegebener Indikation für eine biventrikuläre Stimulation implantierten wir einen Insync III, Firma Medtronic



Abbildung 7 : Biventrikulärer Schrittmacher , Typ Insync III, Firma Medtronic

Das Gerät besitzt drei Eingänge (Rechter Ventrikel, Rechter Vorhof und Linker Ventrikel). Die Steckverbindungen gehorchen dem IS-1 Standard, welcher gleiche Maße und Toleranzen für uni- und bipolare Systeme vorsieht. Der Schrittmacher wiegt 26 g, und hat ein Volumen von 16 cm³. Es ist mit einer Silbervanadiumoxid Batterie mit einer Kapazität von 1,25 Ah ausgestattet. Die mittlere Laufzeit wird von der Firma mit 6,2 Jahren angegeben [bei 100 % DDD atriale Wahrnehmung und biventrikuläre Folgestimulation, Frequenz (Tagesdurchschnitt) 70 min⁻¹; 3,5 V/0,4 ms (atrial & RV); 5,0V/0,4 ms (LV); 600

Ω Stimulationsimpedanzen]. Der Insync III, Firma Medtronic, verfügt über einen integrierten frequenzadaptiven Schrittmacher voller Funktionalität und umfangreicher Diagnostikfunktionen. Die Ausgänge der rechtsventrikulären und linksventrikulären Elektrode sind sowohl für die Stimulations- als auch die Wahrnehmungsstrompfade separat programmierbar. Dies ermöglicht eine unabhängige Ermittlung der ventrikulären Reizschwellen und eine differenzierte Einstellung der Stimulation (Amplitude und Impulsdauer) für alle drei Elektroden. Durch die Möglichkeit der getrennten Programmierbarkeit ist die die Einstellung einer sequentiellen biventrikulären Stimulation möglich. Die einzelnen programmierbaren Parameter der ventrikulären Stimulationskonfiguration und der AV-Intervalle sind in der untenstehenden Tabelle angeführt.

Tabelle 8 : biventrikulärer Schrittmacher Insync III, Fa. Medtronic, Datenblattauszug

Parameter	Programmierungsmöglichkeit
Ventrikuläre Stimulationskonfigurierung	
Ventrikuläre Stimulation	RV + LV, RV, LV
Erster stimulierter Ventrikel	RV, LV
V-V Intervall	4,8,12,.....80 ms
Ventrikuläre Wahrnehmungsreaktion	Stimulieren, Aus
Maximale VS Reaktionsfrequenz	90,95,...150 min ⁻¹
AV-Intervalle	
AV stimuliert (PAV)	30,40,50.....350 ms
AV wahrgenommen (SAV)	30,40,50.....350 ms
Atriale Ausblendzeit	50-100 ms
Frequenzadaptive AV-Zeit	Ein, Aus
Startfrequenz	50,55,60...175 min ⁻¹
Stoppfrequenz	55, 60,70...180 min ⁻¹
Minimale PAV	30,40,50...340 ms
Minimale SAV	30,40,50...340 ms

Das System ermöglicht es so neben der AV Zeit, auch das VV- Timing individuell einzustellen. Hierbei kann LV oder RV als erste stimulierende Kammer gewählt werden und das VV- Intervall zwischen 4 - 80 ms programmiert werden.

Mittels drei spezieller Algorithmen soll die Therapieabgabe auch unter erschwerten Bedingungen ermöglicht werden. Mit der *ventrikulären Wahrnehmungsreaktion* wird die kardiale Resynchronisation auch bei ventrikulär wahrgenommen Ereignissen sichergestellt. Nach ventrikulärer Wahrnehmung innerhalb der AV-Zeit kommt es zu einer sofortigen (8/4 ms) biventrikulären Stimulation. Durch eine programmierte maximale Reaktionsfrequenz wird die Frequenz begrenzt. Die ventrikuläre Wahrnehmungsreaktion ist auch bei Einkammer-Modi verfügbar, z.B. wenn bei chronischem Vorhofflimmern der VVIR Modus programmiert wird, ferner ist sie auch während Mode - Switch Episoden aktiv.

Durch Doppelsensing (R und L) kann es zu Episoden anhaltender Wahrnehmung kommen, welches einen Therapieverlust bei gewünschter biventrikulärer Stimulation bedeuten würde. Durch die programmierbare *interventrikuläre Refraktärzeit* wird diese Doppelwahrnehmung verhindert. Eine Doppelwahrnehmung wird zudem durch die *programmierbare Wahrnehmungskonfiguration* gewährleistet. Die Wahrnehmung ist frei konfigurierbar, so kann bei rein rechtsventrikulärer Wahrnehmungskonfiguration eine Doppelwahrnehmung der ventrikulären Depolarisierung vermieden werden.

Durch zahlreiche Diagnosefunktionen wird die Funktionalität des Systems ergänzt. Zur Diagnostik gehören: Histogramme der Vorhof- und Kammerfrequenzen, Zeit in AT/AF, Herzfrequenzvariabilität, Nächtliche Herzfrequenz und Patientenaktivität

Diese Diagnosefunktionen wurden entwickelt, um schnell herauszufinden, ob es ventrikuläre Wahrnehmungsepisoden gibt, und um abzuklären, ob diese klinisch bedeutsam sind (Häufigkeit und kumulativer zeitlicher Anteil) und um gegebenenfalls die Ursachen zu finden, damit Abhilfe geschaffen werden kann. Der Schnellübersicht-Bildschirm macht bei der Abfrage auf vorhandene ventrikuläre Wahrnehmungsepisoden aufmerksam.

Die Diagnosefunktion Ventrikuläre Wahrnehmungsepisoden quantifiziert den zeitlichen Anteil dieser Episoden, indem der kumulative prozentuale zeitliche Anteil angegeben wird, während dessen seit der letzten Abfrage wahrgenommen anstelle von stimuliert wurde. Übersichtsdaten zur ersten und den sieben letzten Episoden geben weitere Hinweise zu den

Wahrnehmungsepisoden und dazu, ob sich die Ereignisse zu bestimmten Tageszeiten häufen.

Marker-Kanal und Intervall-Daten liefern zusätzliche Details zu den Ursachen dieser acht Wahrnehmungsepisoden. Zu den häufigeren Ursachen gehören: zu niedrig programmierte obere Synchronfrequenz, auf zu hohen Wert gesetzte PVARP, Vorhofflimmern mit schneller Überleitung, unpassender Mode Switch.

4.2.2 Implantierte Biventrikuläre Defibrillatoren

Patienten bei denen eine Indikation für eine gleichzeitige antitachykarde Funktion bestand erhielten einen Insync III Marquis, Firma Medtronic.



Abbildung 8 : biventrikulärer implantierbarer Cardiverter, Insync III Marquis, Fa. Medtronic

Das Gerät besitzt gleichfalls drei Eingänge (rechter Ventrikel, rechter Vorhof und linker Ventrikel). Der ICD wiegt 77 g und hat ein Volumen von 38 cm³. Es ist mit einer Lithium Silber-Vanadiumoxid Batterie mit nominal 3,2 V ausgestattet. Die mittlere Laufzeit wird von der Firma mit 4,6 Jahren angegeben (bei 100% DDD (VAT), biventrikulär, 70 bpm im Durchschnitt, 3V/0.4 ms (atrial & RV), 4V/0.4ms (LV), 700 Ohm Widerstand, 2 Aufladungen pro Jahr). Die

Ausgänge der RV und LV Elektrode sind gleichwohl dem Insync III sowohl für die Stimulations- als auch die Wahrnehmungsstrompfade separat programmierbar, durch die Möglichkeit der getrennten Programmierbarkeit ist somit ebenfalls die die Einstellung einer sequentiellen biventrikulären Stimulation möglich. Die einzelnen programmierbaren Parameter der ventrikulären Stimulationskonfiguration und der AV-Intervalle sind wiederum in der Tabelle angeführt.

Tabelle 9 : Biventrikulärer ICD, Insync III Marquis, Fa. Medtronic, Datenblattauszug

Parameter	Programmierungsmöglichkeit
Ventrikuläre Stimulationskonfigurierung	
Ventrikuläre Stimulation	RV + LV, RV, LV
Erster stimulierter Ventrikel	RV, LV
V-V Intervall	0,5,.....80 ms
Ventrikuläre Wahrnehmungsreaktion	Stimulieren, Aus
Maximale VS Reaktionsfrequenz	90,95,...150 min ⁻¹
AV-Intervalle	
AV stimuliert (PAV)	30,40,50.....350 ms
AV wahrgenommen (SAV)	30,40,50.....350 ms
Atriale Ausblendzeit	Nicht programmierbar , nach einem : - wahrgenommen atrialen Ereignis : 100 ms Stimuliertes ventrikuläres Ereignis : 30 ms Nach Hochspannungstherapie : 520 ms
Frequenzadaptive AV-Zeit	Ein, Aus
Startfrequenz	50,55,60...145 min ⁻¹
Stoppfrequenz	55, 60,70...150 min ⁻¹
Minimale PAV	30,40,50...350 ms
Minimale SAV	30,40,50...350 ms

Wie bei den anderen reinen ICD der Marquis Familie der Firma Medtronic hat der Insync III Marquis als Features einen One-Stop DFT Test, ein echt oder integriert bipolares RV Sensing, eine Arrhythmiebestätigung während des

Ladens, PR Logic™ mit programmierbarer 1:1 SVT Segmentgrenze, sowie das Patient Alert™ System und SIC. Weiterhin zeichnet sich das Gerät durch eine automatische "smarte" Kondensatoraufladung, einen Kardialen Kompass, Impedanz- und Wahrnehmungstrends, Rapid Read™ Telemetrie und Leadless™ ECG.

Hinzu kommen die spezifischen CRT Optionen für die biventrikuläre Stimulation: Durch die Features kardialer Kompass und Frequenzhistogramme (A, V, V bei AT/AF) kann neben der antitachykarden Therapie auch die Resynchronisationstherapie überwacht werden.

Drei besondere Programmmodi sollen die biventrikuläre Stimulation auch unter schwierigen Bedingungen sichern.

Die *Ventrikuläre Wahrnehmungsreaktion (Ventricular Sense Response - VSR)*

Bei gesensten ventrikulären Aktionen, erfolgt bei eingeschalteter Funktion wenn sie in der AV-Zeit liegen eine biventrikuläre Stimulation (im DDD(R) und jederzeit in DDI(R) oder VVI(R) Modus).

Durch mehrere VES in Folge kann unter bestimmten Umständen die Resynchronisation verloren gehen. Durch die *Atriale Synchronisationsunterstützung (Atrial Tracking Recovery – ATR)* kann das Tracking wiederhergestellt werden) hierfür wird das PVARP einmalig 50 ms kürzer als das Intervall VS-AR.

In sogenannten Non-Tracking Modes kann gleichsam durch die *AF Überleitungsreaktion (Conducted AF Response - CAFR)* der Anteil der biventrikulären Stimulation erhöht werden. Hierdurch ändert sich dynamisch die Stimulationsfrequenz (beat-to-beat) um den biventrikulären Stimulationsanteil zu erhöhen. Dadurch dass die Frequenz aber auch nach gepacten Aktionen wieder runter reguliert wird ergibt sich kein wesentlicher Einfluss auf die mittlere Herzfrequenz.

4.2.3 Implantierte Elektroden

Die eingesetzten Elektroden entsprachen den Standard Elektroden, welche auch im klinischen Routinebetrieb in unserer Klinik verwendet werden. Die genauen technischen Daten der in der Studie implantierten Elektroden sind den unten angeführten Tabellen zur entnehmen. Als Vorhof Elektroden und auch als

konventionelle rechts ventrikuläre Elektrode verwendeten wir Modelle der Modellreihe Capture Fix Novus der Firma Medtronic. Auf Grund ihres geringen Durchmessers, sind sie einfach zu implantieren und zeichnen sich durch eine einfache Fixierung aus.

Tabelle 10 : Verwendete Elektroden im rechten Vorhof und rechten Ventrikel, Datenblattauszüge

	Vorhofelektroden	Konventionelle RV Elektroden
Elektrodentyp	CapSurefix Novus 5076	CapSurefix Novus 5076
Form	Gerade	Gerade
Kammer	Atrium/ Ventrikel	Atrium/ Ventrikel
Fixierung	Ein/-ausfahrbare Helix	Ein/-ausfahrbare Helix
Materialien <i>Innerer/Äußere Isolierung</i> <i>Leiter</i> <i>Distale Elektrode</i> <i>Elektrodenring</i>	Silikon (Med -4719) MP 35 N Platinierte Helix Platiniert	Silikon (Med -4719) MP 35 N Platinierte Helix Platiniert
Durchmesser <i>Elektrodenkörper</i> <i>Elektrodenhelix</i>	2,0 mm (6 French) Außendurchmesser 1,7 mm	2,0 mm (6 French) Außendurchmesser 1,7 mm
Steroid	DXAC	DXAC
Oberfläche Elektrodenhelix Elektrodenring	4,2 mm ² 22 mm ²	4,2 mm ² 22 mm ²
Helixlänge	1,8mm	1,8mm
Spitze zu Ring Abstand	10 mm	10 mm
Standardlängen	35;45;52;58;65;85 cm	35;45;52;58;65;85 cm
Leiterwiderstand <i>Unipolar</i> <i>Bipolar</i>	Bei 58 cm 33 Ω 61 Ω	Bei 58 cm 33 Ω 61 Ω
Konnektor	IS-1 BI	IS-1 BI

Patienten bei denen die Implantation eines biventrikulären ICD geplant war erhielten als rechtsventrikuläre Stimulations-, und ggf. auch Defibrillationselektrode eine Elektrode aus der Modell Reihe Sprint Quattro der Firma Medtronic. Die Elektroden dieser Modellreihe haben auf Grund ihrer quadripolaren Technologie den Vorteil, dass durch ihre bipolare Wahrnehmung das Auftreten von ventrikulären Over Sensing reduziert wird. Das Vorhandensein von zwei Defibrillationsspulen vergrößert zugleich den Implantationserfolg. Eine Stereoidfreisetzung erhöht zudem die Stimulationseffizienz durch dauerhaft niedrige Reizschwellen.

Tabelle 11 : Verwendete RV Elektroden bei Patienten die einen biventrikulären ICD erhielten, Datenblattauszüge

Elektrodentyp	Sprint Quattro Secure 6947	Sprint Quattro Secure 6944
Defibrillations- spulen	RV/SVC	RV/SVC
Wahrnehmung	bipolar	bipolar
Fixierung	Ein/-ausfahrbare Schraube	4 Ankerfortsätze
Isolierung	Silikon	Silikon
Elektroden spitze	Platiniert, steroidfreisetzend, CapSurefix®	Platiniert, steroidfreisetzend Haloe®
Elektrodenkörper	Multilumen mit zusätzlichen Hohlräumen	Multilumen mit zusätzlichen Hohlräumen
Elektrodenlänge (cm)	65,75,100	65,75,100
Durchmesser des Elektrodenkörpers	8,6 Fr (2,8 mm)	8,6 Fr (2,8 mm)
Elektrodenabstand	8mm Spitze –Ring 12mm Spitze –RV Spule 180 mm Spitze –SVC Spule	8mm Spitze –Ring 12mm Spitze –RV Spule 180 mm Spitze –SVC Spule
Elektroden- oberfläche	5,7 mm ² Spitze 25,2 mm ² Ring 614 mm ² RV-Spule 860 mm ² SVC-Spule	5,7 mm ² Spitze 25,2 mm ² Ring 614 mm ² RV-Spule 860 mm ² SVC-Spule

Als Linksventrikuläre Elektroden verwendeten wir Elektroden und Platzierungssysteme der ATTAIN Familie der Fa. Medtronic. Das System steuerbarer und vorgeformter Katheter und Over-the Wire Elektroden erlaubt eine sehr gute Anpassung an die jeweiligen anatomischen Verhältnisse. Die ATTAIN OTW Elektroden 4193 und 4194 bieten eine stabile Fixierung und vielseitige Platzierungsoptionen. Die ATTAIN OTW Elektroden können mit einem Führungsdraht oder mit einem Mandrin, sowie mit einer Kombination aus Mandrin oder Führungsdraht platziert werden. Die bipolaren Elektroden des Typs ATTAIN OTW 4194 haben eine Elektrodendurchmesser von 6 French für mittlere bis große Venen mit mäßigen Gefäßwindungen. Eine flexible Anodenspule ermöglicht problemloses Führen und Vorschieben der Elektrode. Die unipolaren ATTAIN OTW 4193 Elektroden haben einen Elektrodendurchmesser von 4 French für kleinere Venen mit mäßigen bis großen Gefäßwindungen.

Tabelle 12 : Verwendete LV-Elektroden der ATTAIN Familie der Fa. Medtronic

Elektrodentyp	ATTAIN OTW 4193-88	OTW bipolar Modell 4194
Polarität	Unipolar	Bipolar
Stimulierte Kammer	Linker Ventrikel	Linker Ventrikel
Standardlängen	78; 88;103 cm	78;88 cm
Konnektor	IS-1 UNI	IS-1 BI
Materialien		
<i>Isolierung</i>	Polyurethan (55D)	Polyurethan (55D)-außen Silikon -innen
<i>Leiter</i>	MP 35 N	MP 35 N
<i>Elektrodenspitze</i>	Platinlegierung	Platinlegierung
<i>Elektrodenspule</i>	-	Platinlegierung
<i>Steckerstift</i>	Titan	Edelstahl
<i>Konnektoring</i>	Titan	Edelstahl
<i>Konfiguration der Elektrodensitze</i>	Kegel-/ringförmig,platiniiert	Kegel-/ringförmig,platiniiert
Durchmesser		
<i>Elektrodenkörper</i>	1,3 mm (4 French)	2,06 mm (6,2 French)

<i>Elektrodenspitze</i>	1,8 mm (5,4 French)	1,8 mm (5,4 French)
Elektroden Einführbesteck Medtronic Führungskatheter (empfohlener Innendurchmesser)	7 French (2,3 mm)	7 French (2,3 mm)
Elektroden- Oberflächen Spitze Spule	5,8 mm ²	5,8 mm ² 38 mm ²
Widerstand <i>Unipolar</i> <i>Bipolar</i> <i>Abstand zwischen</i> <i>Elektroden</i>	52 Ω bei 78 cm - -	67 Ω bei 78 cm 126 Ω bei 78 cm 11 mm
Steroid Steroidmenge	Dexamethason-Natriumphosphat Max. 1mg	Dexamethason-Natriumphosphat Max. 1 mg
Dichtung des Elektrodenlumens <i>Empfohlene</i> <i>Führungs</i> <i>drahtgrößen</i> <i>Empfohlene</i> <i>Mandringgrößen</i>	Mit Silikon abgedichtete Spitze 0,014“-0,018“ (0,356-0,457 mm) 0,014“-0,016“ (0,356-0,406 mm)	Mit Silikon abgedichtete Spitze 0,014“-0,018“ (0,356-0,457 mm) 0,014“-0,018“ (0,356-0,406 mm)

4.2.4 Programmiergerät

Die Programmierungen der Geräte, sowie die Datensicherung auf Diskette erfolgten mit dem üblicherweise in unserer Klinik eingesetzten Programmiergerät und der gerätespezifischen Software. Es handelt sich dabei um das Programmiergerät 2090, der Firma Medtronic. Die Geräte sind leicht, kompakt und ohne zusätzliches externes Zubehör sofort voll funktionsfähig. Man kann sie am integrierten Tragegriff tragen und sie sind jederzeit dort einsetzbar, wo sie benötigt werden. Der integrierte Drucker ermöglicht den schnellen und einfachen Ausdruck aller gespeicherten Daten und Berichte. Mit

den Programmiergeräten und der VISION Software steht eine komplette Plattform zur Echtzeit-Darstellung und Beobachtung von Patientendaten zur Verfügung. Die Geräte sind in der Lage, zeitgleich EKG, EGM und Markerkanal Aufzeichnungen darzustellen und auszudrucken. Sämtliche Medtronic ICDs und Schrittmacher können mit diesen Programmiergeräten programmiert werden. Dies gilt auch für den implantierbaren Ereignisrekorder und die Systeme zur kardialen Resynchronisation, wie sie im Rahmen unserer Studie eingesetzt wurden.



Abbildung 9 : Programmiergerät 2090, Fa. Medtronic

4.3 Non-invasive Messungen

4.3.1 6 min-Gehtest

Um eine für die Patienten gewohnte Belastungsform zum Vergleich heranzuziehen führten wir den 6 - Minuten Gehstest durch. Die Patienten wurden dabei angehalten in 6 Minuten auf der Ebene eine möglichst weite Strecke zurückzulegen. Der Test erfolgte im Bereich des Flurs unseres Funktionsdiagnostikums, die in den 6 Minuten zurückgelegte Strecke wurde mittels eines Handlaufrades (eo M10, Firma Fennel) aufgezeichnet.

In mehreren Arbeiten (Enright and Sherrill 1384-87; Gyatt G.H., Thomson P.J, and Sullivan P.J. 919-23) konnte bei dieser submaximalen Belastungsform eine gute Korrelation zur maximalen Sauerstoffaufnahme [Korrelation 0,5-0,89] und zur Muskelkraft gezeigt werden. Gleichsam konnten auch für Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz Erfahrungen gesammelt werden (Bittner et al. 1702-07) und es gelang Beziehungen zur NYHA Klassifikation nachzuweisen (Gyatt G.H., Thomson P.J, and Sullivan P.J. 919-23). Die Arbeitsgruppe von Packer (Packer et al. 1349-55) erhob in ihrer Studie folgende Richtwerte für die kardiopulmonale Belastbarkeit:

Tabelle 13 : Korrelation Gehstrecke zur kardiopulmonalen Belastbarkeit nach Packer(Packer et al. 1349-55)

Gehstrecke	Kardiopulmonale Belastbarkeit
< 150 m	schwere Einschränkung
150-425 m	mittelschwere Einschränkung
426 –550 m	leichte Einschränkung

Der 6 min Gehstest wurde in mehreren CRT Studien als Test für die kardiopulmonale Belastbarkeit herangezogen, so konnte u.a. in der MUSTIC(Cazeau et al. 873-80) -,PATH-CHF (Auricchio et al. 2026-33) und der MIRACLE Studie (Abraham et al. 1845-53) eine signifikante Verbesserung der Gehstrecke unter biventrikulärer Stimulation nachgewiesen werden.

4.3.2 Echokardiographie

Bei allen Patienten erfolgte eine transthorakale Echokardiographie vor der Implantation, sowie im Rahmen der Baselineuntersuchungen und des 4-Monats Follow-up. Die Echokardiographie erfolgte mit dem in unserer Klinik eingesetzten Ultraschallsystem Hewlett-Packard 740 (Hewlett-Packard , Paolo Alto ,California, USA). Hierbei maßen wir nach der Standardmethode im parasternalen Längsschnitt die linksventrikulären systolischen und diastolischen Parameter, sowie die Größe des linken Vorhofs mittels M-Mode Messungen nach der leading edge Methode. Diese Methode entspricht den ASE Konventionen (Cheitlin et al. 1686-744; Sahn et al. 1072-83), hierbei erfolgt eine Messung von einer anterioren Kante einer Grenzlinie (z.B. Septum -

Kavumübergang) zur anterioren Kante der gegenüberliegenden Grenzlinie (Kavum - Hinterwandübergang). Es erfolgte die Messung der Wandstärken des Septums und der Posterolateralen Wand je in Systole und in der Diastole. Ferner wurde der linksventrikuläre enddiastolische (LVEDD) und endsystolische Durchmesser (LVESD) bestimmt. Hieraus erfolgte nach Teichholz die Bestimmung des enddiastolischen (EDV) und endsystolischen Volumen (ESV).

$$\text{EDV} = [7/(2,4 + \text{LVEDD})] \times \text{LVEDD}^3$$

$$\text{ESV} = [7/(2,4 + \text{LVEDD})] \times \text{LVESD}^3$$

Aus den so gewonnen Daten ist eine Bestimmung der Ejektionsfraktion möglich.

$$\text{EF} = (\text{EDV} - \text{ESV}) / \text{EDV} \times 100$$

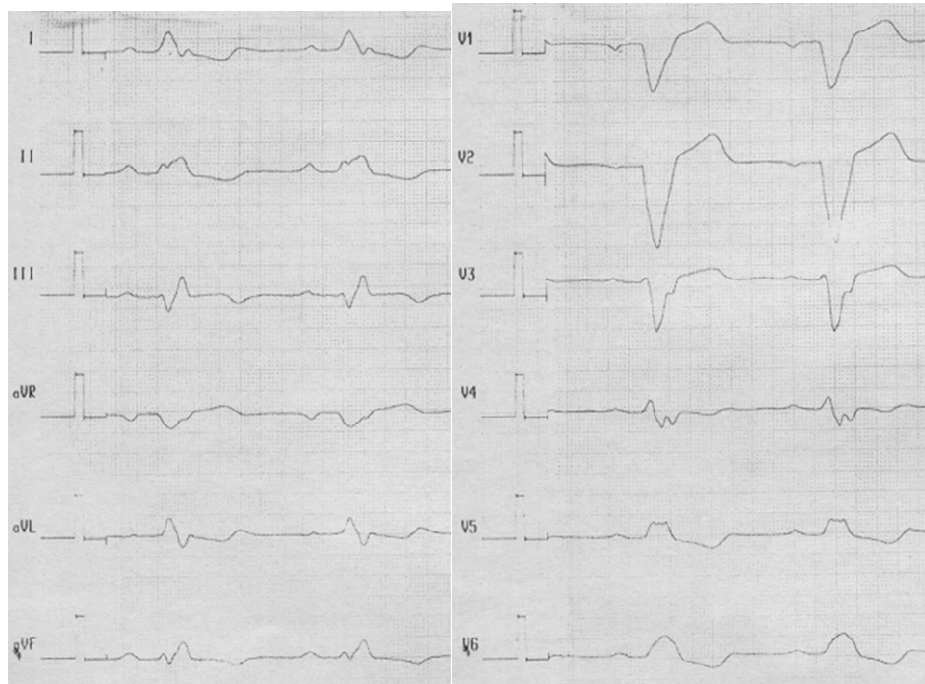
Routinemäßige erfolgt die Bestimmung bei uns durch die Berechnung der EF nach Teichholz und die Ergebnisse werden dann auf ganze Zahlen gerundet. Durch Vergleichsstudien mit der Angiographie und dem gleichsam eingesetzten Thermodilutionsverfahren konnte die Zuverlässigkeit der Berechnung der Ejektionsfraktion bzw. des Schlagvolumens aus der M-Mode Echokardiographie mit Hilfe der Teichholz Formel nachgewiesen werden (Feigenbaum et al. 461-67; Lee, Rokey, and Cotton 505-10; Teichholz et al. 7-11).

4.3.3 Elektrokardiogramm

Zum Zeitpunkt des Studieneinschluss, bei der Baseline- und der Follow-up - Untersuchung wurde je ein 12 Kanal EKG (Standardableitungen nach Einthoven, unipolare Extremitätenableitungen nach Goldberger und Brustwandableitungen nach Wilson) mit einer Schreibgeschwindigkeit von 50 mm/s (Amplitudeneichung 1 mV/mm geschrieben. Es wurde erfasst ob ein Sinusrhythmus (bzw. im Verlauf auch ein Schrittmacherrhythmus) vorliegt. Neben der Prüfung der allgemein gültigen morphologischen Kriterien des kompletten Linkschenkelblockes (Links- bis Steiltyp, QRS in I, aVL und V5-V6 aufgesplittert, S in III; aVL und V5-V6 breit und tief, nie S in V1; Kerbung bzw. M- förmige Aufspaltung des QRS mit verspäteten oberen Umschlagpunkt in V

6 verspätet [$>0,015$]erfolgte dann die manuelle Messung der Breites des QRS Komplexes.

a)



b)



Abbildung 10: EKG-Originaldokumentation eines Patienten a) Linksschenkelblock vor und b) EKG nach Implantation des biventrikulären Systems

4.4 Invasive hämodynamische Messungen

Neben den beschriebenen non invasiven Messungen erfolgten bei allen Patienten in unserem Herzkatheterlabor, sowohl bei der Baseline als auch bei der 4-Monatskontrolle, der invasive Teil der Untersuchungen.

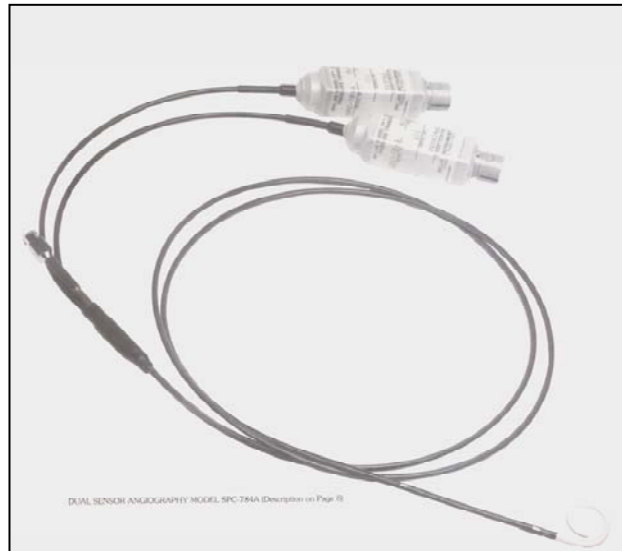
4.4.1 Millarkatheter und Messeinheit

Es erfolgte bei den Patienten nach allgemein üblicher lokaler Anästhesie (mit Lidocain 1%) unter sterilen Klientel die Punktion der Arteria femoralis mit einer Punktionskanüle (Größe 1,4 x 70 mm). Im Anschluss erfolgte das Einbringen des Führungsdrahtes. Über den Führungsdraht wurde ein 6 French Pigtail-Katheter nach der gebräuchlichen Technik der retrograden Linksherzsondierung über die Aortenklappe in den linken Ventrikel eingebracht. Nun wechselten wir über einen überlangen Draht vom Pigtail- Katheter auf den speziellen Millar Katheter (Zweikanal-Micro-Tip- Millar-Katheter SPC 780 C. Millar Instruments Inc., Houston Texas USA), dessen Spitze so im freiem Cavum des linken Ventrikels zum liegen kommt.

Über die Kontrolleinheit (TC - 510, Millarinstruments, sieh Abb. 11) erfolgte jeweils vor dem Untersuchungsbeginn die Kalibrierung der Messeinheit. Das Interfacekabel (850-3008 und TEC 10 C ,Millarinstruments) verband den Katheter mit der krankenhausbliche Kathetermesseinheit (GE Medical Systems , Prucka MAC-Lab 2000/4000/7000 Messeinheit). Der verwendete Millarkatheter hat zwei Transducer die dicht nebeneinander liegen und dadurch das akkurate Messen von Gradienten ermöglichen. Die so gewonnen Druckkurven wurden während der Untersuchung kontinuierlich aufgezeichnet. Hierdurch ist es möglich die maximale Anstiegsgeschwindigkeit des linksventrikulären Drucks (erste Ableitung der Ventrikeldruckkurve nach der Zeit; dP/dt_{max}) als Maß für die linksventrikuläre Kontraktilität zu bestimmen. In situ ist eine direkte Bestimmung der Kontraktilität, also der maximalen Verkürzungsgeschwindigkeit der kontraktilen Elemente bei Belastung Null, nicht möglich. Um dennoch Aussagen über die Kontraktilität machen zu können bedient man sich eines unmittelbar davon abhängigen Parameter, nämlich der

Anstiegsgeschwindigkeit im Ventrikel während der Anspannungsphase. Die maximale linksventrikuläre Druckerhöhungsgeschwindigkeit erreicht ihr Maximum in der isovolumetrischen Anspannungsphase und gilt als anerkannter Parameter zur Beschreibung der Kontraktilität.

a)



b)



Abbildung 11: a) verwendeter Millarkatheter SPC 780C; b) distales Ende des Katheters (Quelle Produktbroschüre : Cardiovascular Mikro-Tip Pressure Transducer Catheters, Millar Instruments)



Abbildung 12: Kontrolleinheit TC 510, Millarinstruments1

(Quelle der Abbildung Produktbroschüre TC-510 Pressure Control Unit, Millarinstruments)

Dies liegt in der muskelphysiologischen Tatsache begründet das kontraktilitätssteigernde Einflüsse bei gegebener Vordehnung des Myokards sowohl die maximale isotonische Kraft, als auch die unter isotonischen Bedingungen maximal mögliche Verkürzungsgeschwindigkeit des kontraktilen Elements erhöhen. Es konnte nachgewiesen werden das sie bei erhöhter myokardialer Kontraktilität ansteigt und rumgedreht bei verminderter Kontraktilität abfällt (GLEASON and BRAUNWALD 80-91; Mason et al. 47-58). $LVdP/dt_{max}$ ist einer der sensibelsten Indikatoren der Kontraktilität, so verwendeten sowohl Kass (Kass et al. 1567-73) als auch Aurichio (Aurichio et al. 2993-3001) in Ihren grundlegenden Arbeiten zur kardialen Resynchronisationstherapie ebenfalls die Bestimmung der Druckerhöhungsgeschwindigkeit als invasiv bestimmten Parameter zur Beurteilung des hämodynamischen Effektes einer biventrikulären Stimulation. Gemäß dem, im Anhang dargestellten, Programmierprotokoll erfolgten dann bei den unterschiedlichen AV und VV Einstellungen jeweils Bestimmungen der maximalen Anstiegsgeschwindigkeit ($LVdP/dt_{max}$). Nach der Umprogrammierung des biventrikulären Systems mittels des Programmiergerätes (2090-Programmer, Fa. Medtronic) wurde 60 sec gewartet bis sich ein Steady State einstellte. Am Kathetermessplatz (GE Medical)

erfolgte aus den aufgezeichneten Daten die Bestimmung der Anstiegsgeschwindigkeit des linksventrikulären Druckes ($LVdP/dt_{max}$), welche bei 10 aufeinander folgenden Herzschlägen festgehalten und gemittelt wurden. Das gemittelte Ergebnis wurde für die jeweilige Einstellung im Versuchsprotokoll notiert (siehe Abb.12, Originalaufzeichnungen).

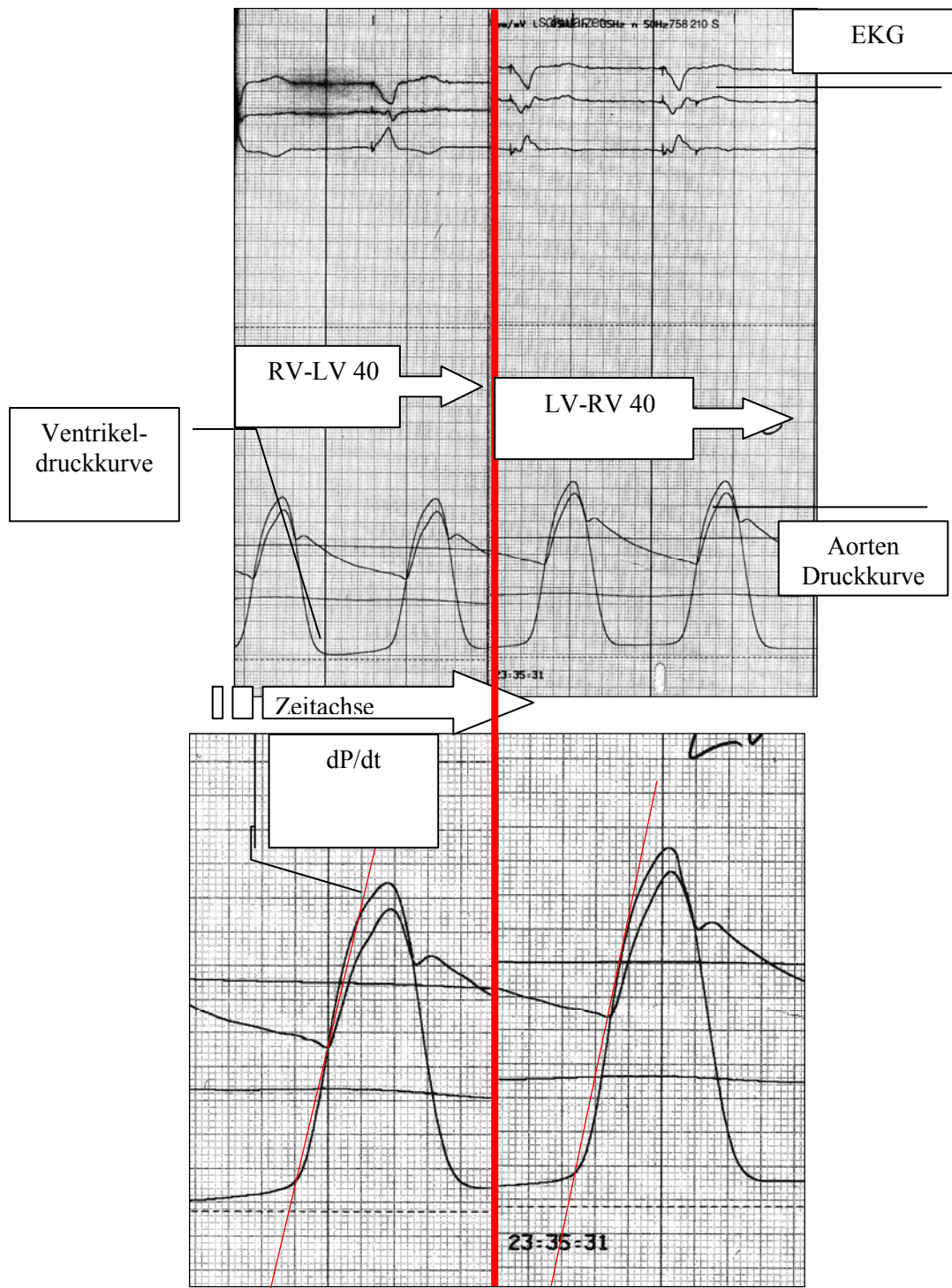


Abbildung 13 : Dokumentation der Untersuchung mittels Millarkatheter

Erläuterung : Im oberen Bild oben fortlaufende EKG Dokumentation, im unteren Bildanteil Aufzeichnung der Druckkurven für die Aorta und die Ventrikel-druckkurve. Nach der Umprogrammierung von RV –LV 10 ms auf LV-RV 40(roter Strich) kommt es zur Konfigurationsänderung des EKG und Zunahme des Aortendrucks und LV Drucks. Der unter Teil der Abbildung zeigte eine stilisierte Darstellung von dP/dt, nach Umprogrammierung wird

die Steigung deutlich steiler, als ein Ausdruck der höheren linksventrikulären Anstiegsgeschwindigkeit

4.4.2 Herzzeitvolumenbestimmung mittels Thermodilutionsmethode

Bei den Patienten erfolgte im Rahmen der Millarkathermessung eine Bestimmung des Herzzeitvolumens ohne Stimulation (Programmierung des Schrittmachers auf VVI 30/min, bei allen Patienten dann Eigenrhythmus), sowie mit der durch die Millarkathermessung ermittelten optimierten Werte der RV/LV und AV Einstellung. Die Bestimmung erfolgte nach dem modifizierten Fick-Prinzip mittels Thermodilutionsmethode. Es erfolgte hierbei über einen im rechten Vorhof liegenden Katheter die Injektion von 5 ml 7°C kalter 0,9 % NaCl Lösung. Diese führt bei der Durchmischung mit dem Blut des rechten Vorhofes und des rechten Ventrikels zu einer Abkühlung der Bluttemperatur um Bruchteile von Graden, welche in der A. pulmonalis über einen Thermosensor registriert wird. Die Abkühlung ist dabei umgekehrt proportional zum Herzzeitvolumen, d.h. je größer die Blutmenge ist, die pro Zeiteinheit durch den rechten Ventrikel fließt, desto geringer wird die Bluttemperatur durch die Gabe der definierten Menge gekühlter Flüssigkeit verringert (Nilsson et al. 1322-27). Zunächst erfolgte hierfür die Punktion der V. femorales und das Einschwenken des Katheters in die Lungenstrombahn, die Lagekontrolle erfolgt dabei durch die kontinuierliche Druck-, sowie durch radiologische Kontrollen. Nach der korrekten Platzierung des Thermodilutionskatheters (B.Braun Medical, Corodyn Dualtherm [Swan Ganz Thermodilutions-Katheter]) in der Pulmonalarterie unter radiologischer und druckgesteuerte Kontrolle, erfolgte die Injektion von 5 ml, 7 °C kalter NaCl Lösung mit konstanter Injektionsgeschwindigkeit mit der Hand (ca. über 4 sec). Die Messung und daran anschließende Berechnung des Herzzeitvolumens erfolgte mit einem handelsüblichen und auch im klinischen Routinebetrieb bei uns eingesetzten Thermodilutionsgerät (B.Braun Medical; Model 1 Dualtherm COC). Die rechnergestützte Auswertung der Thermodilutionskurve erfolgt dabei nach der vereinfachten Stewart-Hamilton-Formel.

$$HMV = \frac{T_B - T_I}{S} \times V_I \times K$$

T_B = Temperatur des Blutes T_I = Temperatur des Injektates

V_I = Injektatvolumen

S = Fläche unter Thermodilutionskurve

K = Berechnungskonstante

Die Thermodilutionskurve wurde mit einem im Gerät enthaltenen Schreiber aufgezeichnet. Wir errechneten den Mittelwert von 3 Messungen im Abstand von 90 Sekunden

4.5 Studienbeschreibung

Nach Überprüfung aller Ein- und Ausschlusskriterien und ausführlicher Information, sowie erfolgter schriftliche Einverständniserklärung des Patienten erfolgte die Implantation des Aggregates. Alle Patienten erhielten einen biventrikulären ICD oder Schrittmacher (Insync III Marquis oder Insync III, Firma Medtronic.com) mit der Möglichkeit der sequentiellen Stimulation. Die Datenerfassung erfolgte auf dem entsprechenden Datenblatt. Die Endprogrammierung des Gerätes wurde auf Diskette gespeichert. Nach Überprüfung der regulären Funktion des Gerätes und der Elektroden wurden die Patienten entlassen. Bei Entlassung war die biventrikuläre Stimulation der Geräte noch nicht aktiviert. Aktiviert wurde lediglich eine standardmäßige VVI Stimulation (VVI 30), sowie bei ICD Aggregaten die antitachykarden Therapieformen des Aggregates.

4.5.1 Baselineuntersuchungen

Nach ca. 4 Wochen erfolgten die Baselineuntersuchungen der Patienten. Die vierwöchige Wartezeit wurde gewählt um ein Einheilen der Elektroden zu erlauben. Dadurch sollte das Risiko einer Elektrodendislokation im Rahmen der invasiven Diagnostik minimiert und ferner ein wash-out eventueller Operation bedingter Einflüsse ermöglicht werden.

Nach Überprüfung der regulären Funktion des Gerätes und der Elektroden wurden folgende Untersuchungen durchgeführt:

- Echokardiographie des Herzens (Bestimmung der Ejektionsfraktion, des maximalen linksventrikulären enddiastolischen Diameters, des minimalen systolischen linksventrikulären Diameters und den links atrialen Diameters)
- 6 min Gehstest (Distanz, die der Patient innerhalb von 6 Minuten zurücklegen kann)
- 12-Kanal-EKG: Ermitteln der QRS- Breite vor und nach AV-VV Zeit-Optimierung in Ruhe (es wurde die Ableitung mit dem breitestem QRS-Komplex gemessen)

- Untersuchung mit dem Millarkatheter: V-V-Optimierung durch Korrelation des Verhältnisses dP nach dt ($LV \, dP/dt_{max}$). Hierzu wird jeweils in Ruhe wie folgt stimuliert: (1. Keine Stimulation 2. RV-Stimulation 3. LV-Stimulation 4. Biventrikuläre Stimulation mit unterschiedlichen W-Abständen (-40 bis +40 ms) und mit verschiedenen AV Zeiten (60-150 ms) untersucht (siehe Anlage Programmierungsprotokoll)
- Untersuchung unter Anlage eines Swan- Ganz-Katheters in PA-Position parallel zur Millarkatheteruntersuchung: Bestimmung des Herz-Zeit-Volumens mittels Thermodilutionsverfahrens. Die Messung wird bei Eigenrhythmus und dem optimierten V-V-und AV Intervall durchgeführt.

Alle Untersuchungsergebnisse und weitere Daten zur Patientendemographie wurden auf dem entsprechenden Datenblatt dokumentiert. Das ermittelte optimale V-V-Intervall in Ruhe, sowie das ermittelte AV-Intervall wurden programmiert. Die Abschlussprogrammierung wurde auf Diskette gespeichert. Vor Entlassung erfolgte noch eine Kontrolle der Schrittmacherfunktion.

4.5.2 4-Monats-Follow-up

Nach weiteren 3 Monaten wurden nach erneuter Überprüfung der regulären Funktion des Gerätes und der Elektroden, in Anlehnung an die Baselineuntersuchung, erneut folgende Untersuchungen durchgeführt:

- Echokardiographie des Herzens
- 6 min Gehstest
- 12-Kanal-EKG
- Untersuchung mit Millarkatheter (Ablauf wie bei Baselineuntersuchung)
- Untersuchung unter Anlage eines Swan-Ganz-Katheters (Ablauf wie bei Baselineuntersuchung)

Das so jetzt neu ermittelte optimale V-V-Intervall in Ruhe, sowie das ermittelte AV-Intervall wurden abschließend programmiert. Wiederum wurden alle Untersuchungsergebnisse und Daten dokumentiert und die Abschlussprogrammierung auf Diskette gespeichert.

Die Patienten wurden dann in das normale Nachsorgeprogramm mit den in unsererer Klinik üblichen Nachsorgeintervallen (ambulant, 3-6 Monate) integriert.

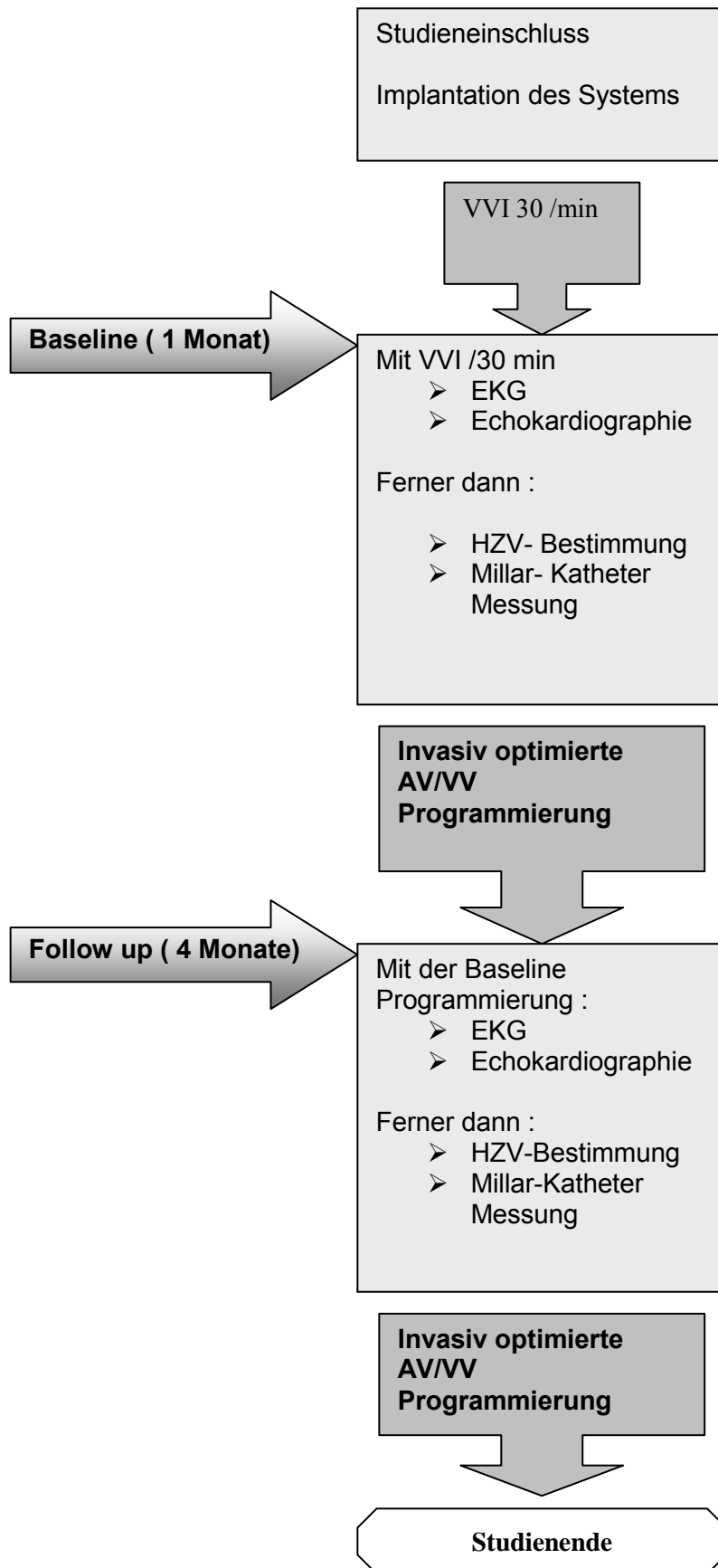


Abbildung 14: Darstellung des Studienablaufschemas

4.6 Statistische Methoden

Die erhobenen Daten wurden in eine in Microsoft Excel 2003 (Microsoft Corporation, Seattle, USA) erstellte Datenbank eingegeben. Als Lagemaß diente der arithmetische Mittelwert. Die Streuung wurde mit der Standardabweichung erfasst, welche sich aus der Wurzel der quadrierten Abweichung aus dem Mittelwert errechnet.

Der quantitative Vergleich zweier Stichproben bzgl. eines quantitativen Merkmals erfolgte mittels dem Student Test (t-Test für unabhängige / unverbundene Stichproben). Bei einer berechneten Signifikanz von $p < 0,05$ liegt ein signifikanter Unterschied vor.

5 Ergebnisse

5.1 Patientendaten

Von Mai 2003 bis Mai 2004 wurden gemäß der oben angeführten Ein- und Ausschlusskriterien in unsere Studie 15 Patienten (4 Frauen, 11 Männer) eingeschlossen. Das Durchschnittsalter lag bei 66,5 Jahren (Standardabweichung 8,7; 53-76 Jahre).

Die durchschnittliche Körpergröße betrug 169,6 cm (Standardabweichung 8,4; 149-178 cm) und die Patienten wogen im Mittel bei 70 kg (Standardabweichung 12,8; 63-111 kg).

Alle Studienpatienten waren zum Zeitpunkt der Implantation im NYHA Stadium III und trotz maximaler konservativer Medikation (s.u.) seit über einem halben Jahr symptomatisch.

Als ätiologische Ursache der Linksherzinsuffizienz bestand bei 9 Patienten eine ischämisch bedingte Kardiomyopathie, ohne Möglichkeit einer weiteren Verbesserung der linksventrikulären Funktion durch revaskularisierende Maßnahmen. Bei 6 Patienten lag eine dilatative Kardiomyopathie vor. Die Tabelle 14 fasst die Patientencharakteristika zusammen.

Tabelle 14 : Patientencharakteristika

Patient	Geschlecht	Alter(Jahre)	Größe(cm)	Gewicht(kg)	Ätiologie	NYHAStadium
1	M	76	160	70	ICM	III
2	M	67	178	80	ICM	III
3	M	61	173	90	ICM	III
4	F	57	162	73	DCM	III
5	F	69	149	63	DCM	III
6	M	75	178	77	ICM	III
7	F	76	168	68	DCM	III
8	M	54	178	111	ICM	III
9	M	65	172	88	DCM	III
10	F	64	163	63	DCM	III
11	M	71	168	71	ICM	III
12	M	78	178	85	ICM	III

13	M	56	178	93	DCM	III
14	M	75	170	78	ICM	III
15	M	53	169	85	ICM	III
Summe bzw. Mittelwert	4 Frauen 11 Männer	66,47	169,60	70	9 ICM 6 DCM	15 Pat. NYHA III
Standard- Abweichung	n.m.	8,71	8,42	12,84	n.m.	n.m.

M = Männer; F = Frauen / ICM = ischämische Kardiomyopathie; DCM = non ischämische (dilataive) Kardiomyopathie / NYHA = Herzinsuffizienzstadium/ n.m. = nicht möglich

Sämtliche Patienten standen zu Studienbeginn unter einer Dauermedikation mit ACE- Hemmer bzw. AT 1 Antagonisten, ferner erhielten alle einen Beta-Blocker. Je 14 erhielten zusätzlich Digitalis Präparate und Diuretika. Wegen dokumentierter ventrikulärer Tachykardien wurden zwei Patienten bereits vor Studieneinschluss auf Amidaron eingestellt, andere Antiarrhythmika wurden nicht eingesetzt.

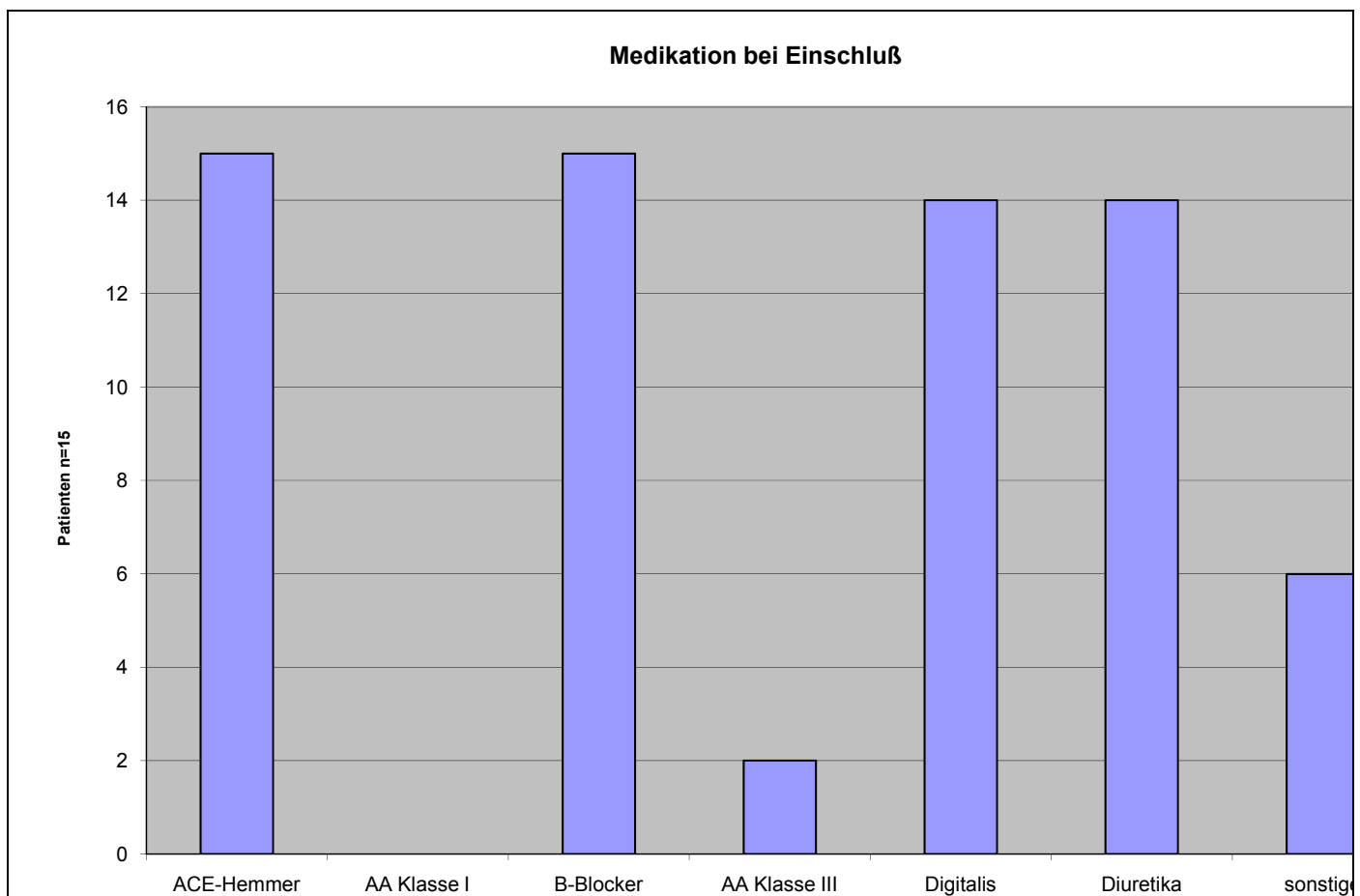


Abbildung 15 : Medikation bei Studieneinschluss

Bei allen Patienten bestand eine hochgradige eingeschränkte linksventrikuläre Funktion, die Ejektionsfraktion betrug bei Studieneinschluss im Mittel 23,3 % (Standardabweichung 7; 9-35 %). Die echokardiographisch ermittelten linksventrikulären enddiastolischen Diameter lagen vor der Implantation im Mittel bei 69,3 mm (Standardabweichung 5,6 mm; 61-78 mm), die Größe des linken Vorhofs lag bei durchschnittlich 51,2 mm (Standardabweichung 7,3 mm; 44-70 mm).

Sämtliche Patienten waren zum Studieneinschluss im Sinusrhythmus, bei 3 Studienteilnehmern war in der Vorgeschichte ein paroxysmales Vorhofflimmern dokumentiert. Zum Zeitpunkt des Einschluss, lag die durchschnittliche Herzfrequenz um 84 /min. Im EKG bestand bei allen ein klassischer Linksschenkelblock mit einer durchschnittlichen QRS- Breite von 160 ms (Standardabweichung 18,7 ms). Die PQ Zeit lag im Mittel bei 186,7 ms (Standardabweichung bei 21,0 ms).

Tabelle 15 : Daten der Echokardiographie und EKG Daten bei Studieneinschluss

Patient Nummer	EF (%)	LVEDD (mm)	LAD (mm)	HF (min)	QRS-Breite (ms)	PQ-Zeit (ms)
1	20	78	47	100	140	170
2	25	62	51	67	140	200
3	9	67	51	87	160	180
4	26	63	44	78	160	180
5	30	68	40	56	180	200
6	30	61	53	95	140	200
7	25	63	59	75	180	240
8	35	77	70	105	130	180
9	22	76	54	70	200	170
10	15	76	46	82	160	160
11	17	71	50	86	170	170
12	33	67	45	89	160	200
13	20	70	58	104	160	160
14	22	71	53	77	165	190
15	20	70	47	79	160	200

Durchschnitt	23,27	69,33	51,2	83,33	160,33	186,67
Standard - Abweichung +/-	6,98	5,64	7,34	13,92	18,17	20,93

EF = Ejektionsfraktion, LVEDD = linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser, LAD = Durchmesser des linken Vorhofs, HF = Herzfrequenz, QRS-Breite = Breite des QRS Komplex im EKG, PQ Zeit = Zeit vom Beginn P bis Q-Zacke im EKG

Bei Studieneinschluss erfolgte die Implantation der oben näher beschriebenen Geräte, insgesamt erhielten sechs Patienten einen biventrikulären Schrittmacher ohne antitachykarde Funktion (Insync III, Fa. Medtronic), bei neun Patienten verwendeten wir einen biventrikulären ICD (Insync III Marquis, Fa. Medtronic).

Die rechtsventrikuläre Elektrode, sowie die atriale Elektrode wurden in den üblichen Positionen implantiert. Bei den linksventrikulären Elektroden bevorzugten wir eine laterale oder posterolaterale Position. Sämtliche verwendete Elektroden waren aus der Produktfamilie der Firma Medtronic. Im Einzelnen wurden bei den Patienten folgende Aggregate und Elektroden implantiert.

Tabelle 16: Jeweils implantierte CRT Geräte, Elektroden und Elektrodenlage

Patient Nummer	Implantiertes Aggregat	Elektrodenlage RA	Elektrodenlage RV	Elektrodenlage LV
		Elektrodentyp RA	Elektrodentyp RV	Elektrodentyp LV
1	INSYNC III 8042	rechtes Herzohr	Spitze RV	weit posterolateral
		Surefix 5072-52	Capsurefix Novus 5076 -58 cm	ATTAIN LV 2187- 85
2	INSYNC III MARQUIS 7279	laterale Wand	Spitze RV	weit posterolateral
		Capsurefix Novus 5076 -58 cm	SPRINT QUATTRO SECURE 6947-65	ATTAIN OTW 4193-88
3	INSYNC III	laterale Wand	Spitze RV	weit lateral

	<i>MARQUIS 7279</i>	Capsurefix Novus 5076 -58 cm	SPRINT QUATTRO SECURE 6947-65	ATTAIN OTW 4193-88
4	INSYNC III 8042	laterale Wand	Spitze RV	Posterolateral
		Capsurefix Novus 5076 -58 cm	Capsurefix Novus 5076 -58 cm	ATTAIN OTW 4193-88
5	<i>INSYNC III MARQUIS 7279</i>	rechtes Herzohr	Spitze RV	weit posterolateral
		Capsurefix Novus 5076 -58 cm	SPRINT QUATTRO SECURE 6947-65	ATTAIN OTW 4193-88
6	INSYNC III 8042	laterale Wand	Spitze RV	Posterolateral
		Surefix 5072-52	Capsurefix Novus 5076 -58 cm	ATTAIN OTW 4193-88
7	INSYNC III 8042	rechtes Herzohr	Spitze RV	anterolateral
		Surefix 5072-52	Capsurefix Novus 5076 -58 cm	ATTAIN OTW 4193-88
8	INSYNC III 8042	laterale Wand	Spitze RV	posterolateral
		Surefix 5072-52	Capsurefix Novus 5076 -58 cm	ATTAIN OTW 4189-88
9	INSYNC III 8042	laterale Wand	Spitze RV	posterolateral
		Capsurefix Novus 5076 -58 cm	Capsurefix Novus 5076 -58 cm	ATTAIN OTW 4193-88
10	<i>INSYNC III MARQUIS 7279</i>	rechtes Herzohr	Spitze RV	posterolateral
		Surefix 5072-52	Capsurefix Novus 5076 -58 cm	ATTAIN OTW 4193-88
11	<i>INSYNC III MARQUIS 7279</i>	laterale Wand	Spitze RV	posterolateral
		Capsurefix Novus 5076 -58 cm	SPRINT QUATTRO SECURE 6947-65	ATTAIN OTW 4193-88
12	<i>INSYNC III MARQUIS 7279</i>	laterale Wand	Spitze RV	posterolateral
		Surefix 5072-52	SPRINT QUATTRO SECURE 6947-65	ATTAIN OTW 4193-88
13	<i>INSYNC III MARQUIS 7279</i>	rechtes Herzohr	Spitze RV	anterolateral
		Capsurefix Novus 5076 -58 cm	SPRINT QUATTRO SECURE 6947-65	ATTAIN OTW 4193-88

14	<i>INSYNC III MARQUIS 7279</i>	rechtes Herzohr	Spitze RV	posterolateral
		Capsurefix Novus 5076 -58 cm	SPRINT QUATTRO SECURE 6947-65	ATTAIN OTW 4193-88
15	<i>INSYNC III MARQUIS 7279</i>	laterale Wand	Spitze RV	posterolateral
		Capsurefix Novus 5076 -58 cm	SPRINT QUATTRO SECURE 6947-65	ATTAIN OTW bipolar 4194-88
Σ	9 ICD/ 6 PM			

5.2 Non invasive Untersuchungen

5.2.1 Gehstrecke

Die durchschnittliche Gehstrecke der Patienten lag initial bei 371 Metern, die Standardabweichung lag bei 106 Metern. Bei der Kontrolluntersuchung nach 4 Monaten stieg die durchschnittliche Gehstrecke auf 395 Meter an, die Standardabweichung lag bei 71 Meter. Bei einem Patienten war weder nach einem noch nach 4 Monaten die Durchführung eines Gehstest möglich, da der Patient unter einer schmerzhaften Coxarthrose litt, ein weiterer Patient war nach 4 Monaten infolge einer symptomatischen pAVK nicht in der Lage den Gehstest zu absolvieren, er wurde gleichfalls nicht berücksichtigt.

Tabelle 17 : Gehstrecke bei der Baseline und 4 Monatsuntersuchung

Patient Nummer	Gehstrecke 1 Monat (m)	Gehstrecke 4 Monate(m)
1	326	340
2	458	481
3	402	397
4	406	354
5	397	420
6	*	*
7	325	355
8	389	380
9	466	500
10	317	419

11	62	218
12	430	440
13	470	421
14	377	410
15	**	**
Summe	371,15	395,00
Standard Abweichung	106,32	70,95

* der Pat. 6 konnte auf Grund einer Coxarthrose den Gehstest nicht absolvieren

**der Pat. 15 konnte bei der 4 Monatskontrolle auf Grund einer symptomatischen pAVK den Gehstest nicht absolvieren

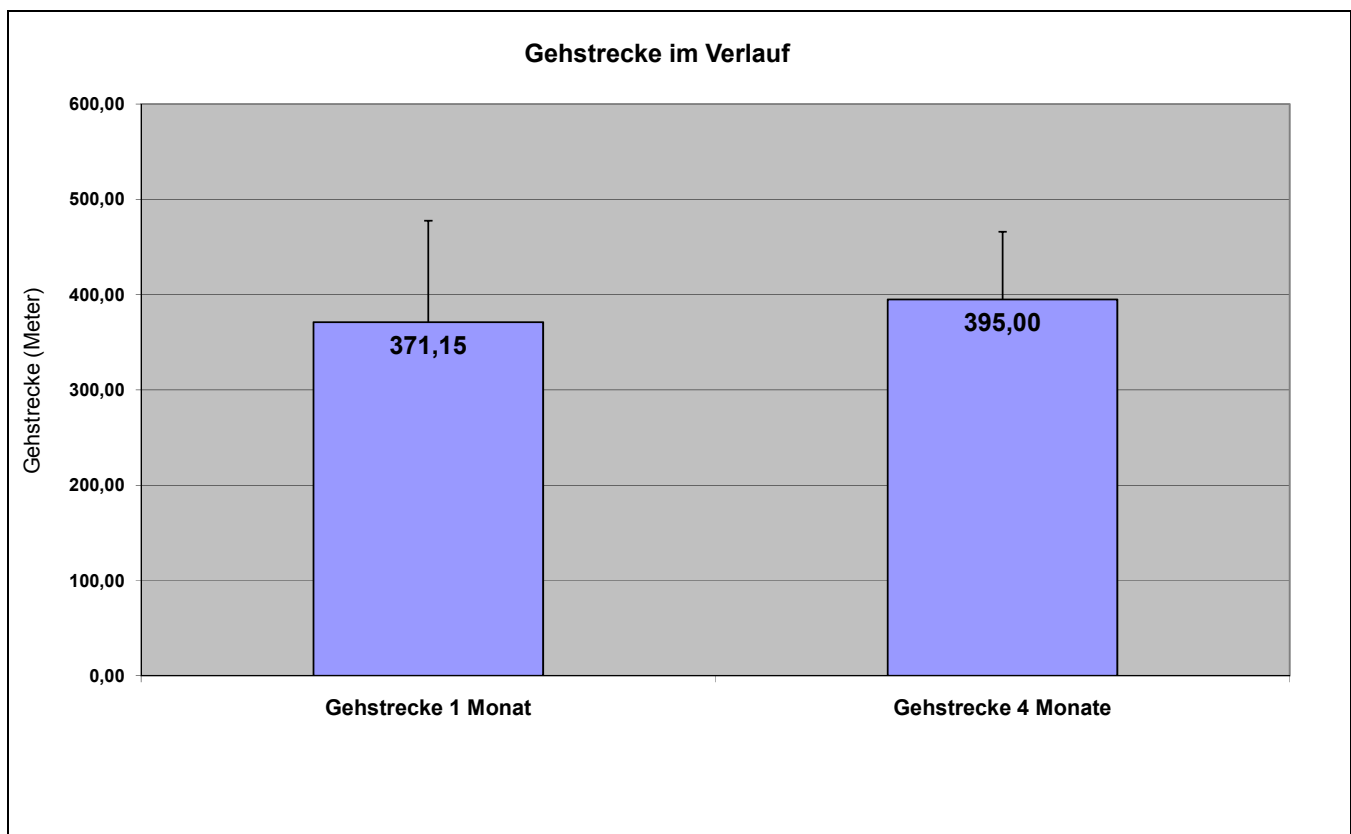


Abbildung 16: Durchschnittliche Gehstrecke

5.2.2 Echokardiographie

Die Ejektionsfraktion der Patienten nach Teichholtz betrug bei der Baseline Untersuchung im Durchschnitt 27,3% (Standardabweichung +/- 6,8 %). Bei der

Kontrolluntersuchung nach 4 Monaten ließ sich eine Zunahme auf durchschnittlich 31% (Standardabweichung +/- 8,9) verzeichnen (siehe Tabelle und Abbildung). Der in der kurzen parasternalen Achse gemessene Linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser betrug im Mittel 70,3 mm (Standardabweichung 6,4 mm). Im Verlauf kam es nach vier Monaten zu einer Abnahme des LVEDD auf 67,7 mm (Standardabweichung 6,5 mm).

Tabelle 18: Ergebnisse der echokardiographischen Untersuchung

Patient	EF nach 1 Monat [%]	EF nach 4 Monaten [%]	LVEDD/ mm n. 1 Monat	LVEDD/ mm n. 4 Monaten	LAD nach 1 Monat	LAD nach 4 Monaten
1	30	30	76	63	47	40
2	25	25	70	66	49	42
3	20	25	66	73	41	35
4	30	30	56	54	44	45
5	30	40	75	68	40	36
6	25	30	67	63	41	50
7	25	25	69	68	42	55
8	45	50	75	78	68	70
9	20	20	78	63	32	44
10	30	30	60	79	42	36
11	20	25	75	69	37	45
12	35	50	68	65	47	48
13	20	30	70	63	49	49
14	25	25	71	72	45	47
15	30	30	79	72	50	51
Durchschnitt	27,33	31,00	70,33	67,73	44,93	46,2
Standard Abweichung	6,78	8,90	6,44	6,47	8,03	8,8

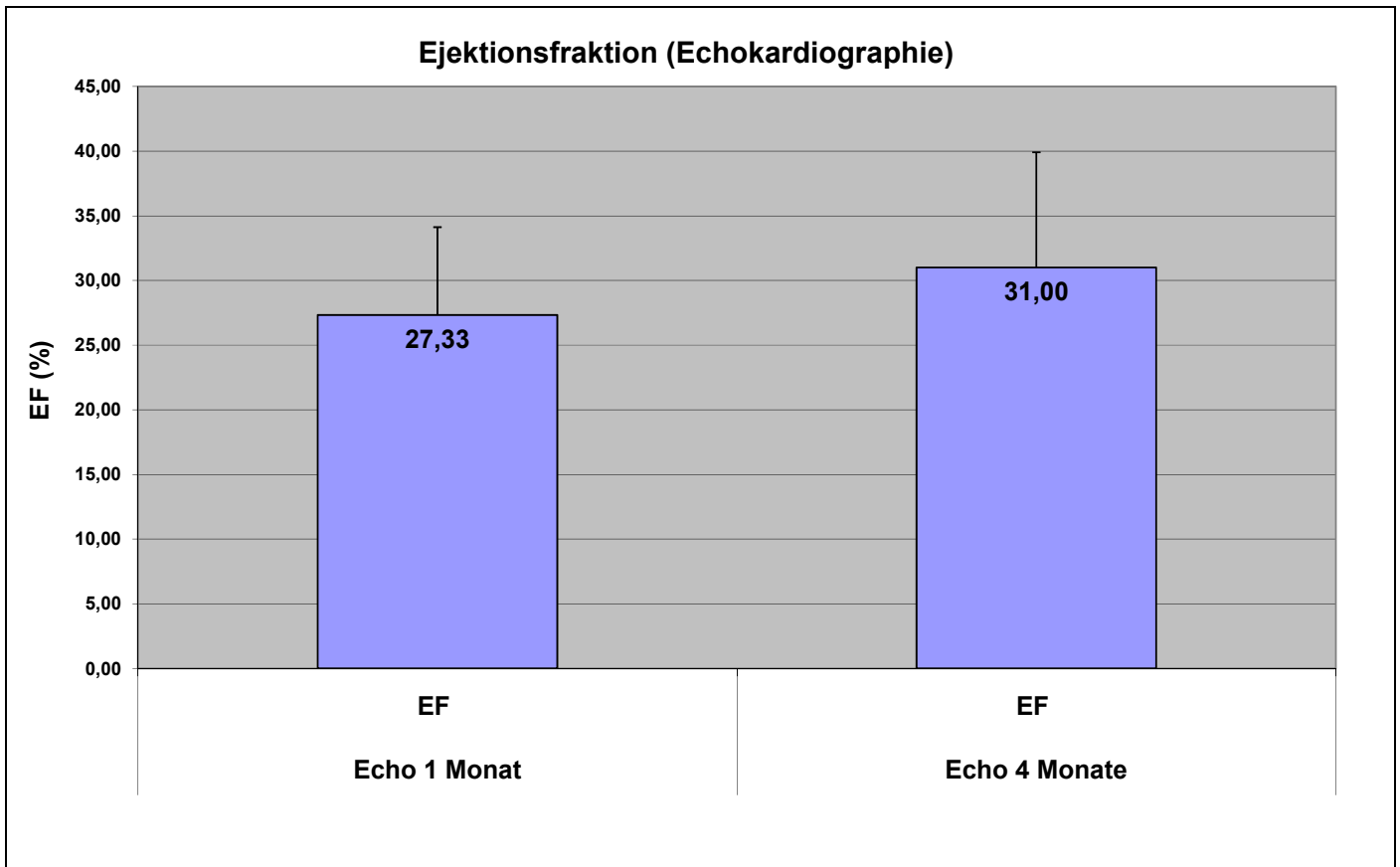


Abbildung 17: Echokardiographische Ejektionsfraktion

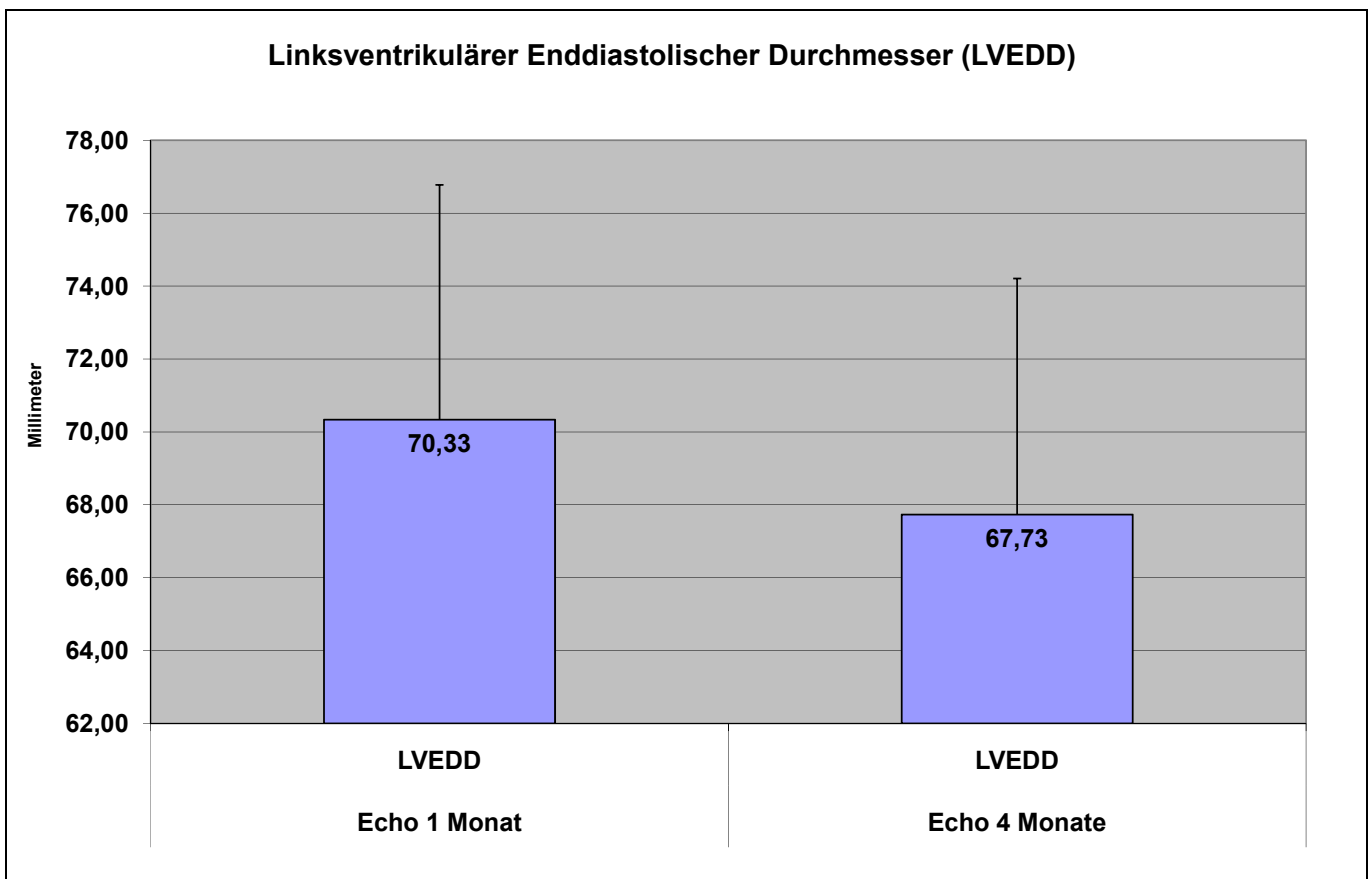


Abbildung 18 : Linksventrikulärer Enddiastolischer Durchmesser (LVEDD)

5.3 Invasive Messungen

5.3.1 Herzzeitvolumenmessungen

Verglichen wurden jeweils das HZV (Bestimmung nach der Thermodilutionsmethode) ohne Stimulation und schließlich optimierter sequentieller biventrikulärer Stimulation. Bei der Baseline Untersuchung konnte durch eine Optimierung der AV und VV- Zeit im Durchschnitt eine Verbesserung von 4,2 auf 5,2 l/min erreicht werden, im Durchschnitt nahm das HZV um 1,2 l/min zu.

Bei der Kontrolle nach 4 Monaten maßen wir durchschnittlich ohne Stimulation ein HZV von 3,9 l/min, nach Optimierung des Systems eines von 4,6 l/min, was einer Änderung des HZV um 0,6 l/min entsprach.

Tabelle 19 Ergebnisse HZV Bestimmungen

Patient	No Pacing 1 Monate	AV-u. VV opt. 1 Monat	Δ HZV 1 Monate	No Pacing 4 Monate	AV-u. VV opt. n. 4 Monaten	Δ HZV 4 Monate
1	4,8	8,6	3,8	5,3	5,53	0,2
2	3,88	4,57	0,8	3,7	4,1	0,4
3	5,19	*	*	5,3	5,7	0,4
4	4,7	5,1	0,4	3,4	3,4	0
5	4,3	4,8	0,5	4,2	4,75	0,6
6	*	*	*	3,4	4,45	1
7	3,1	3,6	0,5	2,6	2,9	0,3
8	6,2	7,8	1,6	5,8	7,44	1,6
9	4,35	5,4	1	4,3	4,9	0,6
10	4,6	4,9	0,3	3	3,6	0,6
11	3,48	4,2	0,7	3,1	3,5	0,4
12	3,5	4,3	0,8	4,4	4,8	0,4
13	3,9	4,82	0,9	4,7	5,4	0,7
14	2,45	4,85	2,4	2,8	3,7	0,9
15	3,7	4,7	1	3,2	3,6	0,4
Durch- Schnitt	4,15	5,18	1,18	3,95	4,52	0,57
Standard Abweichung	0,94	1,42	1,00	1,00	1,18	0,38

* An einem Untersuchungstag kam es leider zu einem Ausfall des Thermodilutionsgerätes, so dass bei den Patienten an diesem Tag keine HZV Bestimmung erfolgen konnte

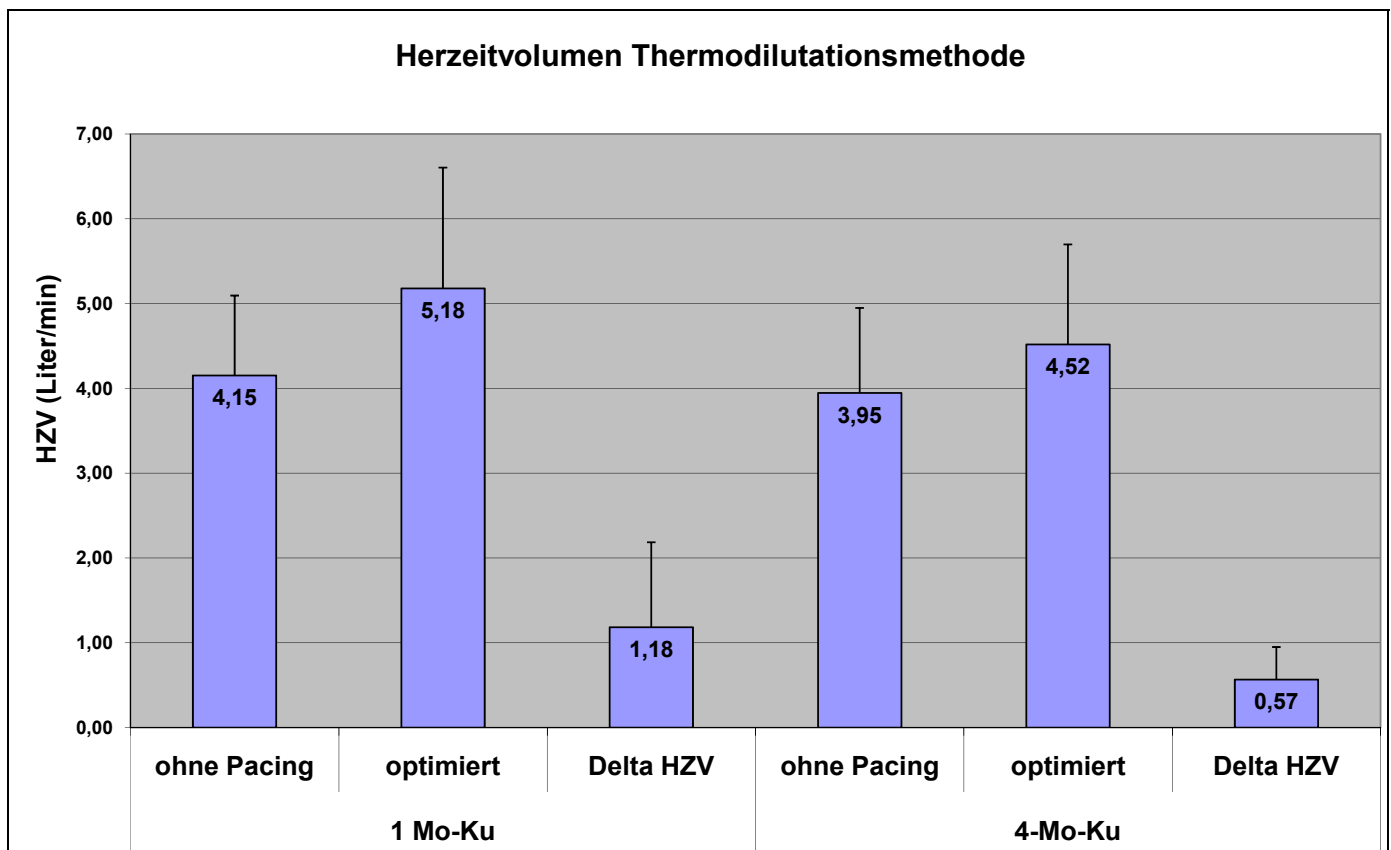


Abbildung 19 : Ergebnisse der HZV Bestimmungen

5.3.2 Millarkatheter

Bei der Baseline Untersuchung maßen wir ohne Stimulation eine durchschnittliche Maximale Anstiegsgeschwindigkeit von 842,36 mmHg/s (Standardabweichung 214,40). Unter biventrikulärer Stimulation konnte ohne Optimierung ein Anstieg auf einen Durchschnittswert von 958,43 mmHG/s (Standardabweichung 238,43) registriert werden. Durch eine Optimierung der VV Zeit ließ sich im Mittel ein weiterer Anstieg auf 1031,79 mHG/s (Standardabweichung 228,51) erzielen. Diese Anstiege entsprechen so einer Zunahme der Anstiegsgeschwindigkeit um 12,11% durch eine biventrikuläre Stimulation bzw. einer Verbesserung um 18,36 % gegenüber den Ausgangswerten ohne Stimulation durch eine AV und VV- Optimierung.

Bei der Kontrolle nach 4 Monate wurde ohne Stimulation ein Ergebnis von durchschnittlich 857,20 mmHg /s(Standardabweichung 154,47) erreicht, auch hier konnte durch simultane biventrikuläre Stimulation der Wert auf

durchschnittlich 886,73 mmHG/s (Standardabweichung 169,45) erhöht werden. Eine weitere Optimierung der Stimulation führte gleichsam zu einer Steigerung auf 955,80 mmHg/s (Standardabweichung 182,73). Das Ruheergebnis war damit um 1,73 % höher als noch bei der Baselineuntersuchung, durch eine biventrikuläre Stimulation nahm die Anstiegsgeschwindigkeit um weitere 3,33% zu, nach Optimierung ließ sich ein Steigerung um 10,32 % erzielen.

Tabelle 20 : Durchschnittliche Ergebnisse der linksventrikulären Anstiegsgeschwindigkeit mittels Millar Katheter Messung

	Baseline Ergebnisse			4 Monats Kontrolle		
	ohne	RV-LV 0	Optimum	ohne	RV-LV 0	Optimum
Durchschnitt	842,36	958,43	1031,79	857,20	886,73	957,20
Standardabweichung	214,40	238,46	228,51	154,47	169,45	165,99
Prozentuale Änderungen		12,11 %	18,36%	1,73%*	3,33%**	10,45%**

[Jeweiliges Ergebniss LV dP/d_{max} in mmHG/s]

*gegenüber Baselineuntersuchung **gegenüber 4 Monatsuntersuchung ohne Stimulation

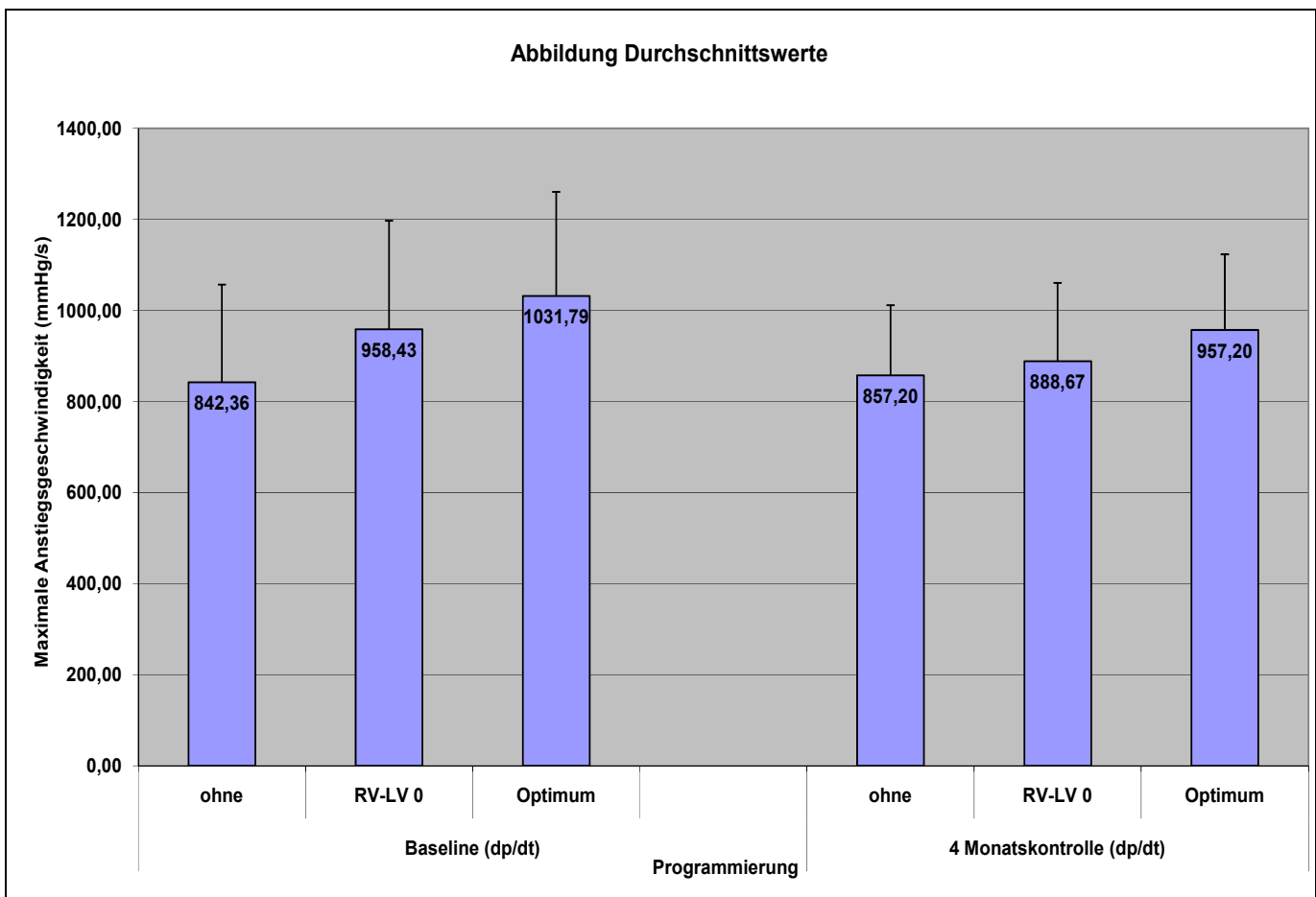


Abbildung 20 : Durchschnittliche Ergebnisse der linksventrikulären Anstiegsgeschwindigkeit mittels Millar Katheter Messung

Bei der Betrachtung der Einzelwerte (siehe folgende Tabelle und Abbildung) die im Rahmen der Baselineuntersuchung erhoben wurden, führte die biventrikuläre Stimulation ohne (bzw. mit lediglich 4 msec.) Verzögerung bereits bei 9 Patienten zu einer Zunahme der maximalen Anstiegsgeschwindigkeit. Bei drei Patienten hingegen verschlechterte sich die Kontraktionskraft, bei einem Patienten zeigte sich keine Änderung von dp/dt gegenüber der Ausgangssituation. Im Mittel stieg dp/dt_{max} um 101,29 mmHg/s (Standardabweichung 144,24). Nach erfolgter VV Optimierung konnte bei allen Patienten eine Zunahme der maximalen Anstiegsgeschwindigkeit gemessen werden. Die Zunahme betrug im Mittel 189,43 mmHg/s (Standardabweichung 148,94).

Die dann bei der optimierten VV Programmierung noch ergänzend durchgeführte AV Optimierung ergab dann bei drei Patienten eine weitere Zunahme der maximalen Kontraktionsgeschwindigkeit (Mittelwert 43,86 mmHg, Standardabweichung 104,84). Durch einen technischen Defekt des Kathetermessplatzes während der Untersuchung konnte bei einem Patienten die Untersuchung nicht beendet werden. Aufgrund der invasiven Prozedur verzichteten wir auf eine erneute Untersuchung. Die Baseline Optimierung erfolgte mittels orientierender echokardiographischer Untersuchung, die 4 Monatskontrolle jedoch invasiv. Der Patient wurde bei den entsprechenden Auswertungen nicht berücksichtigt.

Tabelle 21 : Einzelwerte der Millarkathetermessungen, Baselineuntersuchung

Patient	dP/dt ohne Stimulatiton	Δ dp/dt durch bivent.	Δ dp/dt durch bivent. & VVOptimierung	Δ dp/dt durch bivent. & VV u. AV Optimierung	Optimale VV Programmierung
1	992	320	384	0	RV-LV 20
2	990	-79	59	0	RV-LV-40
3	948	237	237	0	LV-RV 0
4	521	176	440	0	LV-RV-10
5	873	322	352	0	LV-RV-20
6	*	*	*	*	*
7	1019	-107	71	0	LV-RV 40
8	1283	-29	30	0	RV-LV-20
9	895	242	359	374	LV-RV-40
10	912	0	96	0	RV-LV-10
11	528	192	240	0	LV-RV-10
12	816	48	48	144	LV-RV-40
13	768	48	240	0	LV-RV-20
14	576	0	48	0	LV-RV 40
15	672	48	48	96	LV-RV- 0
Mittelwert	842,36	101,29	189,43	43,86	
Standard- abweichung	214,40	144,24	148,94	104,84	

*Defekt des Kathetermessplatzes während der Untersuchung

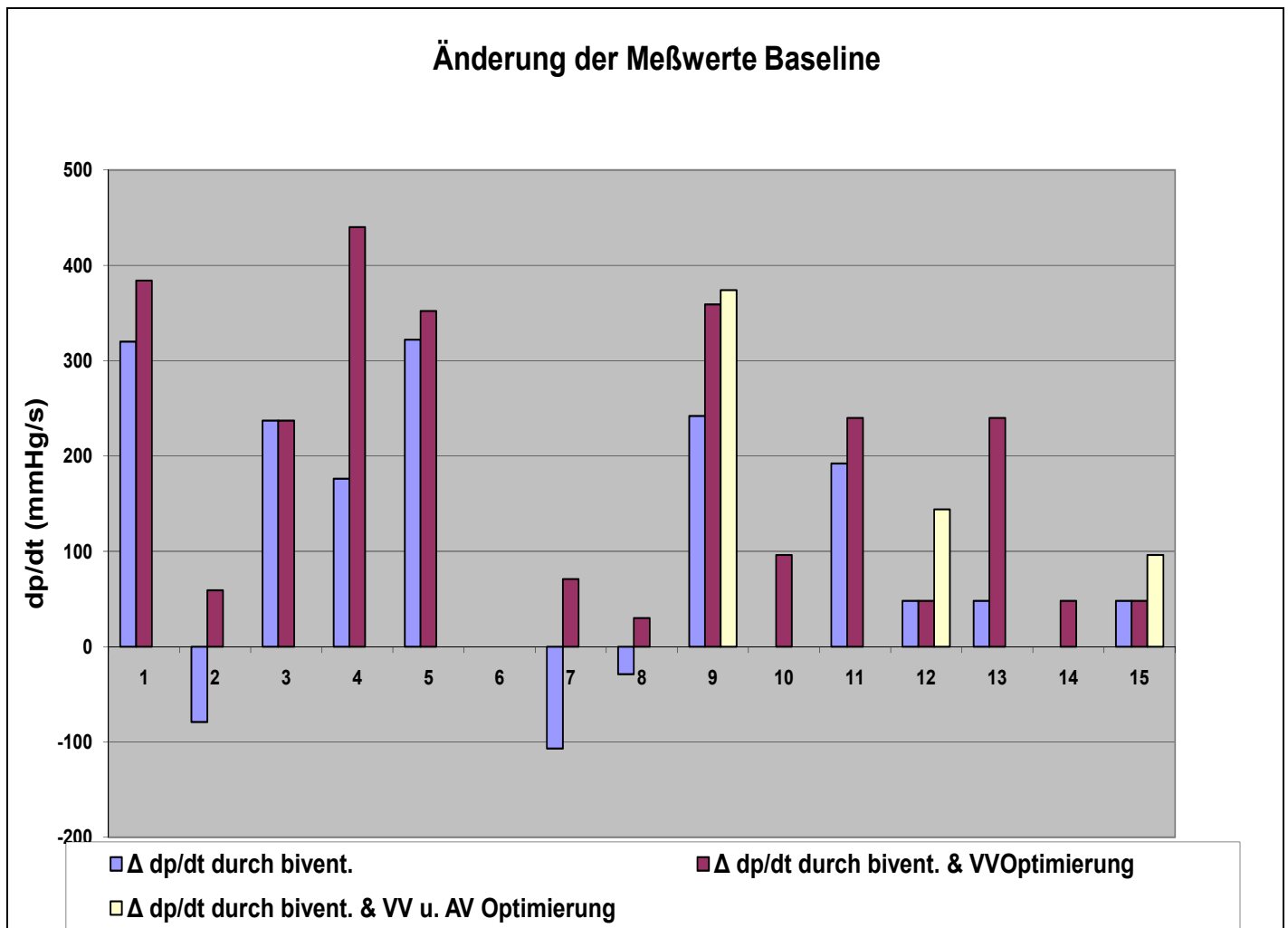


Abbildung 21: Einzelwerte der Millarkathtermessungen, Baselineuntersuchung

Nach vier Monaten konnte durch alleinige Aktivierung des biventrikulären Systems bei neun Patienten eine Zunahme von dP/dt_{\max} erreicht werden, zwei Patienten zeigten keine Änderung und bei drei Patienten verschlechterte sich die Kontraktionskraft. Im Mittel lag die Zunahme bei 29,53 mmHg/s (Standardabweichung 51,83).

Durch die Optimierung der VV Zeit konnte bei 13 Patienten eine Steigerung von dP/dt_{\max} erreicht werden, zwei Patienten zeigten keine Änderung unter der Optimierung der VV Zeit. dP/dt_{\max} stieg so im Mittel um 89,00 mmHg/s an (Standardabweichung 62,96 mmHg/s). Durch weitere Optimierung der AV Zeit lies sich nun bei sechs Patienten eine zusätzliche Steigerung der maximalen Kontraktionsgeschwindigkeit erzielen. Die Zunahme betrug im Mittel 27,20 mmHg/s (Standardabweichung 38,48 mmHg/s).

Tabelle 22 : Einzelwerte der Millarkathetermessungen, 4 Monatsuntersuchung

Patient	dp/dt ohne Stimulatiton	Δ dp/dt durch bivent.	Δ dp/dt durch bivent. & VVOptimierung	Δ dp/dt durch bivent. & VV u. AV Optimierung	Optimale Programmierung
1	990	-30	147	0	LV-RV 40
2	768	48	96	0	RV-LV 40
3	1019	30	59	59	LV-RV 10
4	902	15	59	117	RV-LV 10
5	1115	44	110	88	RV-LV 20
6	720	0	48	48	LV-RV 20
7	960	96	96	0	LV-RV 20
8	960	96	144	0	LV-RV 10
9	912	96	144	48	LV-RV 40
10	960	-48	48	0	LV-RV 40
11	768	48	240	0	LV-RV 20
12	864	0	48	0	LV-RV 20
13	624	96	96	0	LV-RV 20
14	576	-48	0	0	RV-LV 20
15	720	0	0	48	RV-LV 0
Mittelwert	857,20	29,53	89,00	27,20	n.m.
Standard-abweichung	154,47	51,38	62,96	38,48	n.m.

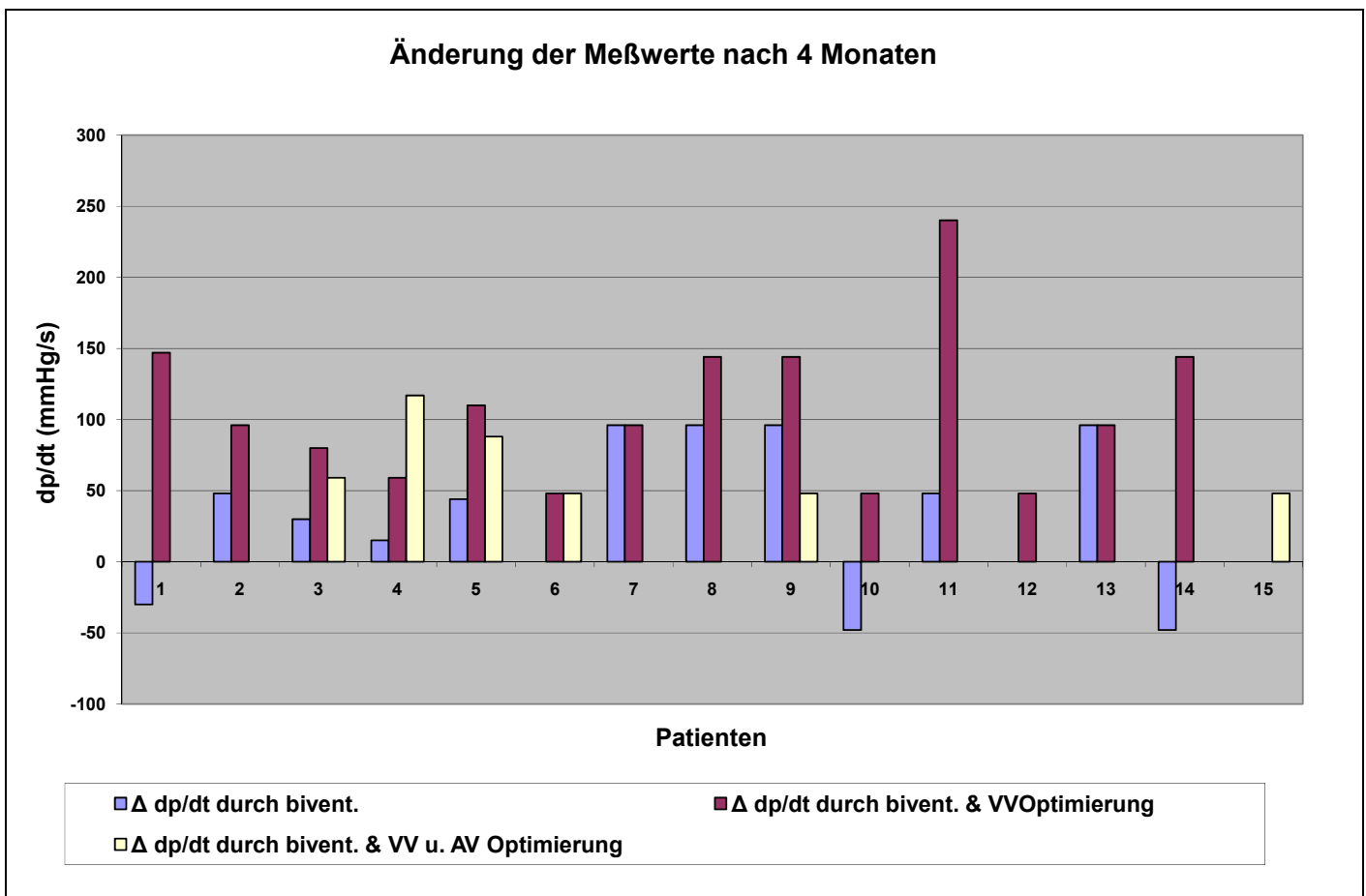


Abbildung 22 : Einzelwerte der Millarkathetermessungen, 4 Monatsuntersuchung

Betrachtet man die Ergebnisse im zeitlichen Verlauf, zeigt sich das die ursprünglich bei der Baseline Untersuchung bestimmten optimalen Programmierungen nicht zwangsläufig auch nach vier Monaten die besten Ergebnisse erzielten. Im Schnitt konnte durch eine Änderung der Programmierung gegenüber der 1 Monats Optima eine Steigerung um 4% erzielt werden. Im Gesamtdurchschnitt konnte bei der 4 Monatskontrolle mit der bei der 1 Monatskontrolle optimalen VV- Programmierung ein Wert von 919,7 mmHg/sec erzielt werden (Standardabweichung 154,4 mmHg). Bei der optimalen VV Programmierung hingegen wurde nach 4 Monaten ein Durchschnitt von 957,2 mmHg erzielt (Standardabweichung 167 mmHg). Zwischen den 1 Monats und 4 Monats Optima bestand somit zum Zeitpunkt nach 4 Monaten eine durchschnittliche Differenz von 37,5 mmHg/sec. Durchschnittlich konnte durch die Änderung der Programmierung durch erneute

Optimierung eine Zunahme von 4,1% gegenüber der ursprünglich optimierten Programmierung erzielt werden.

Tabelle 23 : Vergleich der Ergebnisse Optima bei der Baselineuntersuchung und nach 4 Monaten

Patient	Wert der 1 Monats Optima bei 4 Monatskontrolle	4 Monats Optimum Wert	Delta dp/dmax der Optima
1	1137	1137	0
2	864	864	0
3	1078	1099	21
4	917	961	44
5	1159	1225	66
6	-	768	-
7	1008	1056	48
8	1056	1104	48
9	1056	1056	0
10	912	1008	96
11	816	1008	192
12	864	912	48
13	740	740	0
14	705	705	0
15	715	715	0
Mittelwert	919,67	957,20	37,53
Standard- abweichung	154,50	165,99	52,50

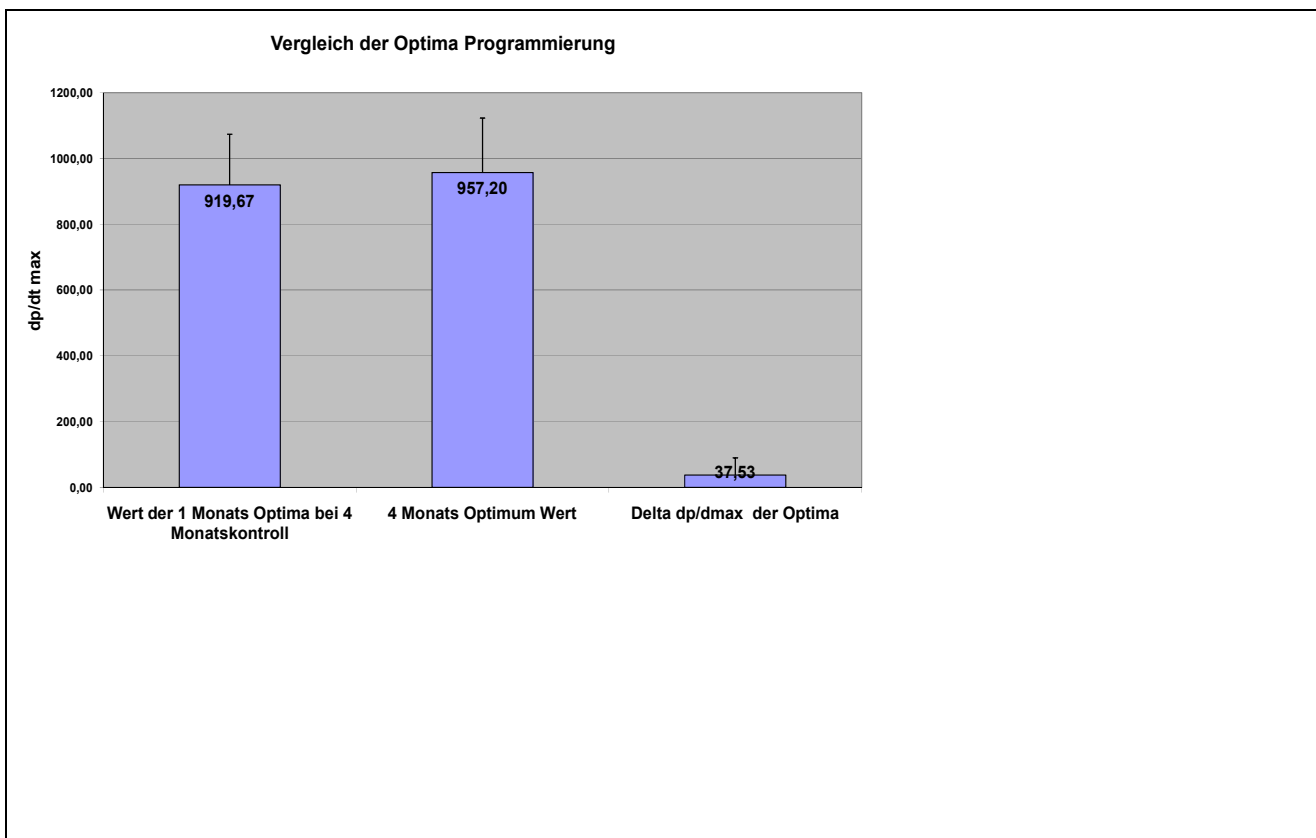


Abbildung 23 : Vergleich der Durchschnitts Ergebnisse Optima bei der Baselineuntersuchung und nach 4 Monaten

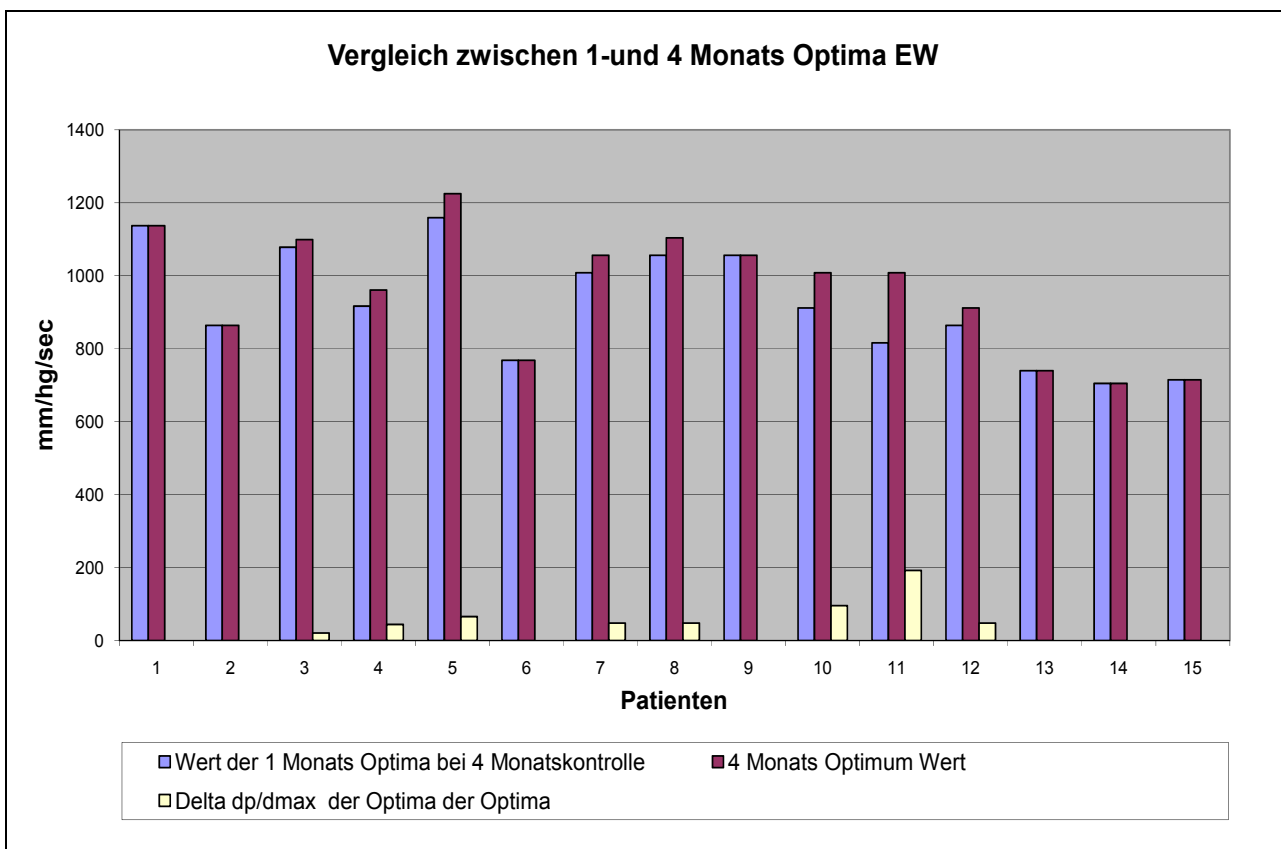


Abbildung 24 Vergleich der Einzel Ergebnisse Optima bei der Baselineuntersuchung und nach 4 Monaten

Bei der Verteilung der unterschiedlichen, auf Grund der bei der mit dem Millarkatheter gemessenen Ergebnisse, programmierten VV-Intervallen zeigt sich sowohl bei der Baseline Untersuchung (8 Patienten), als auch bei der Kontrolle (10 Patienten) eine Verteilung zu einer primär linksventrikulären Stimulation. Die zusammenfassende Auswertung der Stimulationsmodi ergibt dabei der Baselineuntersuchung für 57,2% primär links ventrikulär, 14,3% simultan und 28,6 % rechts ventrikulär das beste Ergebnis. Nach 4 Monaten konnten wir bei 66,7% für die primär linksventrikuläre, 6,6% für eine simultane Stimulation und 26,6 % für eine primär rechts ventrikuläre Stimulation den meisten Benefit erzielen. Im einem Intervall von +/- 20 ms gegenüber einer simultanen Stimulation lagen 64,3% bei der Baselineuntersuchung, bei der 4 Monatskontrolle betrug dieser Anteil 73,3%.

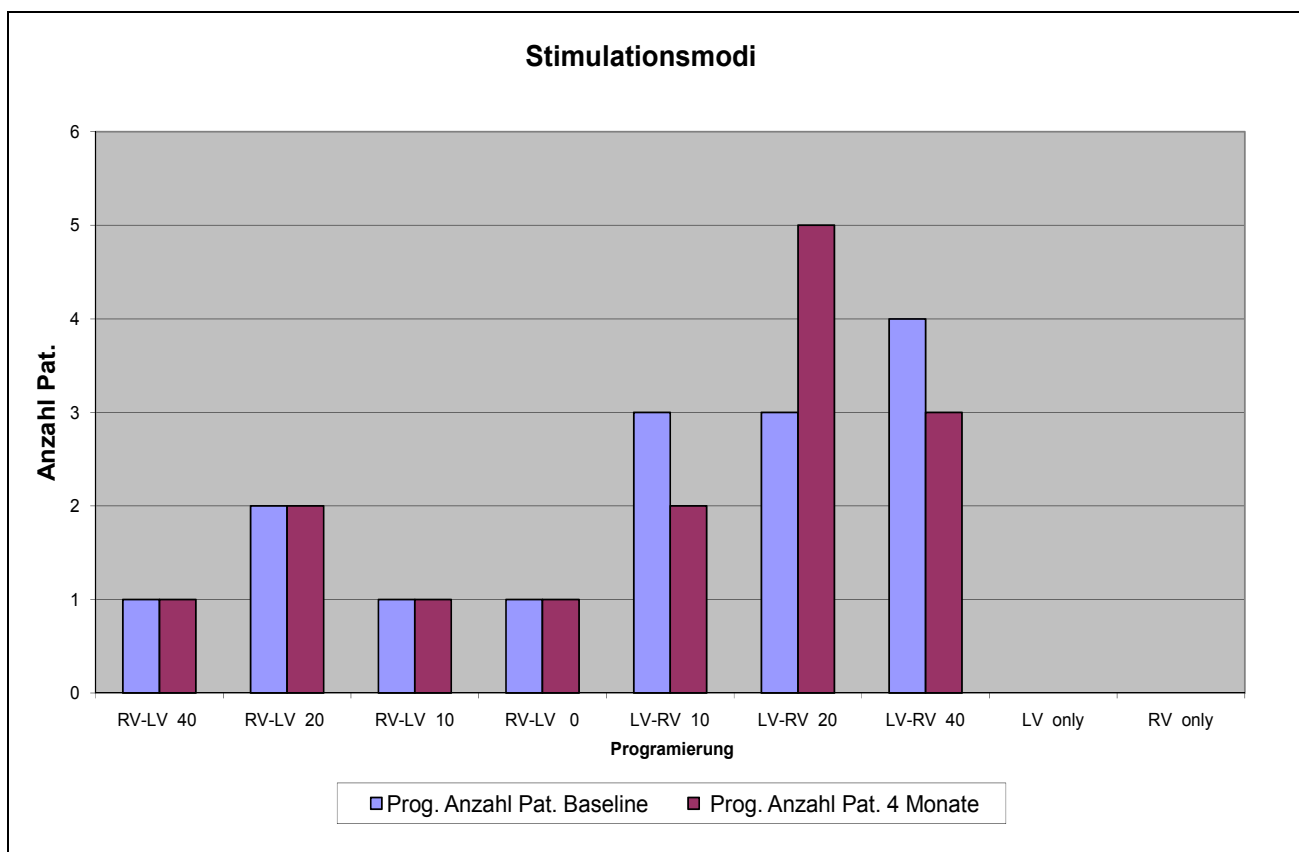


Abbildung 25 : optimale Stimulationsmodi

Bei neun Patienten erfolgte aufgrund des invasiv gemessenen Ergebnisses eine Umprogrammierung des VV Intervalls im Vergleich zu der optimalen

Baseline Programmierung. Die Stimulationsmodi wechselten dabei bei 5 Patienten, das heißt von einer primär links ventrikulären Stimulation auf eine rechtsventrikuläre oder und umgekehrt.

Tabelle 24 : Individuelle optimale Programmierung nach 1 und 4 Monaten

Patient	Optimale VV Programmierung			Optimale Programmierung 4 Monate		
1	RV-LV 20			LV-RV 40		
2	RV-LV-40			RV-LV 40		
3	LV-RV 0			LV-RV 10		
4	LV-RV-10			RV-LV 10		
5	LV-RV-20			RV-LV 20		
6				LV-RV 20		
7	LV-RV 40			LV-RV 20		
8	RV-LV-20			LV-RV 10		
9	LV-RV-40			LV-RV 40		
10	RV-LV-10			LV-RV 40		
11	LV-RV-10			LV-RV 20		
12	LV-RV-40			LV-RV 20		
13	LV-RV-20			LV-RV 20		
14	LV-RV 40			RV-LV 20		
15	LV-RV- 0			RV-LV 0		
Optimale Stimulation(%)	LV 8 57,2%	BiV 2 14,3%	RV 4 28,6%	LV 10 66,7%	BiV 1 6,6%	RV 4 26,6%

5.4 Zusammenfassung der Ergebnisse

Der allgemeine klinische Nutzen durch die biventrikuläre Stimulation zeigte sich durch eine Zunahme der Gehstrecke um 6,4 % von 371,15 m auf 395,00 m nach 4 Monaten. In diesem Zeitraum kam es gleichzeitig zu einer Abnahme der Ventrikelgröße von 4,3 % (70,33 mm versus 67,33 mm). Unter optimierter Therapie besserte sich die echokardiographisch bestimmte EF von 27,33 % auf 31% was einer Zunahme von 13,6 % entspricht.

Durch die optimierte biventrikuläre Stimulation konnte das invasiv bestimmte Herzzeitvolumen nach einem Monat von 4,19 l/min ohne Stimulation auf 5,16 l/min gesteigert werden, was einer Zunahme von 28% entspricht. Auch nach 4 Monaten war zwischen Eigenrhythmus und VV und AV optimierter Stimulation eine Zunahme des HZV um 16,3 % nachweisbar.

Die invasive Messung der linksventrikulären maximalen Anstiegsgeschwindigkeit ergab sowohl nach einem Monat (+ 12,1%) als auch nach vier Monaten (+ 3,33 %) eine Zunahme unter simultaner biventrikulärer Stimulation als Ausdruck der gesteigerten Inotropie.

Erfolgte dann eine Optimierung der AV und VV Zeiten zeigte sich in der 1 Monatskontrolle eine weitere Zunahme von LV dp/dt_{max} um 6,11 % gegenüber der simultanen biventrikulären Stimulation. Dieser Effekt der Optimierung ließ sich auch nach 4 Monaten nachweisen, hier ergab sich eine Zunahme der Anstiegsgeschwindigkeit um 6,99 % durch eine Optimierung gegenüber der simultanen Stimulation.

Im zeitlichen Verlauf konnte durch eine erneute Optimierung des biventrikulären Systems eine Zunahme der linksventrikulären Anstiegsgeschwindigkeit von 4,1% gegenüber der ursprünglich optimierten Programmierung erzielt werden. Die zusammenfassende Auswertung der Stimulationsmodi ergab sowohl bei der Baselineuntersuchung als auch bei der 4 Monatskontrolle eine Verschiebung zur primär linksventrikulären Stimulation, gefolgt von einer primär rechtsventrikulären Stimulation und nur einem geringen Anteil, der Patienten die am ehesten von einer simultanen Stimulation profitierten. Im einem Intervall von +/- 20 ms gegenüber einer simultanen Stimulation lagen bei beiden Untersuchungen ca. 2/3 der Patienten.

Um das invasiv bestimmte Ergebnis zu erzielen war bei 11 von 15 Patienten eine Umprogrammierung der bei der 1 Monatskontrolle ermittelten AV und VV-Intervalle nötig, wobei bei 5 Patienten ein Wechsel des primären Stimulationortes erfolgte (LVfirst oder RV first).

6 Diskussion

Die vorgelegte Studie, hatte als Ziel, die Auswirkungen einer Optimierung der VV und AV Zeiten bei biventrikulären Schrittmacher Systemen zu überprüfen. Im Mittelpunkt des Interesses stand dabei die Fragestellung ob durch eine Optimierung der VV Zeiten eine Optimierung der Hämodynamik erreicht werden kann. Ein weiteres Ziel der Studie war die Frage, ob im zeitlichen Verlauf eine erneute Optimierung der biventrikulären Stimulation sinnvoll ist. Die in die Studie eingeschlossenen Pat. wurden hierfür nach einem Monat und vier Monaten unter anderem einem 6- Minuten Geh Test, einer Echokardiographie und einer invasiv erfolgten hämodynamischen Untersuchung unterzogen. Insgesamt wurden 15 Patienten (4 Frauen, 11 Männer) mit einem Durchschnittsalter von 66,5 Jahren in die Studie eingeschlossen. Diese Studien Population entsprach somit weitgehend auch der in der CARE-HF Studie untersuchten Pat. Diese waren im Mittel 66 (medikamentöse Therapie allein) bzw. 67 Jahre (Medikamentöse Therapie plus kardiale Resynchronisation) alt und zu 73 bzw. 74 Prozent männlichen Geschlechts. (Cleland et al. 1539-49).

6.1 Allgemeiner Nutzen der CRT Therapie

Die in unsere Studie eingeschlossenen Patienten befanden sich zum Studieneinschluss alle in einem NYHA Stadium III, im Mittel wiesen sie eine EF von 23,2% auf. Ein ähnliches Klientel wurde auch in zahlreichen bedeutsamen Studien herangezogen, so waren unter anderen die Patienten der MUSTIC SR Studie im NYHA Stadium III und wiesen eine EF von 23 % auf (Cazeau et al. 873-80). Während die Einschlusskriterien der meisten Studien ein NYHA Stadium von III und IV vorsahen, so zum Beispiel PATH-CF (Auricchio et al. 2026-33), MIRACLE (Abraham et al. 1845-53) oder CARE-HF (Cleland et al. 1539-49) – beschränkten wir uns in unserer Studie auf Patienten im NYHA Stadium III. Die Einschränkung erfolgte vor allem, da das Studienprotokoll eine initiale Phase von 4 Wochen vorsah, in der dann eventuell

hochsymptomatischen Patienten eine wirksame Therapie vorenthalten worden wäre. Die Auswahl der Patienten bezüglich der EF unterschied sich mit einem Median von 23 % nicht wesentlich im Vergleich zu CARE-HF (EF hier 25%) (Cleland et al. 1539-49) oder COMPANION (EF hier 23%) (Bristow et al. 2140-50). Die durchschnittliche QRS Breite von 160 ms unserer Patienten fand sich auch in den QRS Breiten Einschlusskriterien von CARE HF >120 ms (Cleland et al. 1539-49).

Die bei uns eingeschlossen Patienten standen unter maximal konservativer Medikation in Form von ACE Hemmern (100%), beta-Blockern (100%) und jeweils bis auf einen Patienten auch unter Schleifendiuretika und Digitalis. Diese Medikation entsprach somit den Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Kardiologie für Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz im NYHA Stadium III (Hoppe et al. 488-509). Für ein solches Patientengut sehen sowohl die ESC Leitlinien (Swedberg et al. 1115-40) als auch die Leitlinien des ACC als auch der AHA eine Indikation zur Implantation eines CRT/CRT-D Systems in der Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz (Hunt et al. e154-e235). Unsere Stichprobenszusammensetzung entsprach somit den geltenden Leitlinien und war auch bezüglich der Patientencharakteristika vergleichbar mit zahlreichen CRT Studien.

Ein hoher Anteil der Todesfälle bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz sind Folge eines plötzlichen Herztodes (The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial 9-13; Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF) 2001-07), so sterben 30-50% der Patienten mit hochgradig eingeschränkter linksventrikulärer Funktion (EF > 25%) an ventrikulären Tachykardien (Curtis et al. 736-42). Die Ergebnisse der SCD-HeFT Studie unterstützen diese Vermutung, so senkte die ICD Therapie signifikant bei Patienten mit nicht ischämischer Kardiomyopathie (EF 35%) die 5 Jahres Mortalität (Bardy et al. 225-37). Auf Grund dieser Daten scheint sehr häufig die Indikation zur Kombination einer ICD und einer Resynchronisationstherapie, als CRT-ICD zu bestehen. In unserem Kollektiv entschieden wir uns daher bei 9 Patienten zur Versorgung mit einem entsprechenden System. Seit MADIT II ist bei Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie und gleichsam gegebener Indikation zur CRT die

prophylaktische CRT - ICD Implantation indiziert. (Moss et al. 877-83). Ob die prophylaktische ICD Implantation auch bei Patienten mit dilatativer non ischämischer Kardiomyopathie sinnvoll ist, scheint heute noch nicht abschließend beurteilbar zu sein.

Unter Berücksichtigung der Studienergebnisse von Butter et. al (Butter et al. 3026-29) strebten wir bei allen Patienten eine posterolaterale Position für die Coronarsinus Elektrode an. Bei 13 Patienten gelang es eine entsprechende Position zu erzielen, bei zwei Patienten konnte aufgrund der Coronarsinusanatomie nur eine anterolaterale Position erreicht werden. Bei einem Patienten kam es im Rahmen der Implantation zu einer Coronarsinusdissektion, wobei die Elektrode jedoch trotzdem noch in selber Sitzung positioniert werden konnte und auch im weiteren Verlauf keine spezifische Therapie mehr erfolgen musste. Die Rate für Dissektionen lag somit nicht höher als üblicherweise welche um 1-5% (Abraham et al. 1845-53;Bhatta et al. 31-35;Strickberger et al. 2146-50) angegeben werden. Andere übliche Komplikationen wie z.B. Infektionen oder Sondendislokationen kamen im Rahmen unserer Studie während des Nachbeobachtungszeitraumes nicht vor.

Durch die biventrikuläre Stimulation kam es bei den Patienten im Durchschnitt zu einer Zunahme der Gehstrecke um 6,4 % was im Mittel einer Zunahme der Gehstrecke um 23,85 Metern entsprach. Einschränkend muss hier allerdings festgestellt werden dass es bei 4 Patienten gar zu einer Abnahme der Gehstrecke gekommen ist. Die bei uns erhobene Verbesserung der Gehstrecke war im Vergleich zur MIRACLE Studie (Abraham et al. 1845-53), welche im Mittel eine Zunahme von 38 m beschrieb zwar geringer, allerdings war auch das Ausgangsniveau mit 371 m im Vergleich zu 305 m deutlich höher, so dass eine weitere Steigerung schwieriger zu erzielen sein dürfte.

Im Laufe der Studie kam es unter optimierter biventrikulärer Therapie zu einer Verbesserung der echokardiographisch bestimmten EF von 27,33 % (1 Monats Kontrolle) auf 31% (nach 4 Monaten) was einer Zunahme von 3,67% entspricht. Keiner der von uns untersuchten Patienten verschlechterte sich bezüglich dieses Parameter, allerdings blieben die Patienten zum Teil auch unverändert. Die so erhobene Verbesserung entsprach damit aus größeren Studien bekannten Größenordnungen. In der MIRACLE Studie wurde von einer absoluten Zunahme der echokardiographischen EF um 2,3 % (Abraham et al.

1845-53) berichtet, die Autoren der INSYNC Studie berichten gleichfalls von einer ähnlichen Verbesserung der EF von 4,4 % (Gras et al. 311-20). Als weiterer echokardiographischer Parameter wurde im Rahmen unserer Untersuchungen der linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser bestimmt. Hier ergab sich eine Abnahme von 2,6 mm im Schnitt als Ausdruck der Verbesserung der linksventrikulären Funktion, auch bezüglich dieses Parameters besteht somit eine näherungsweise Deckung bezüglich der Ergebnisse der MIRACLE Studie [-3 mm] (Abraham et al. 1845-53) und ein etwas besseres Ergebnis im Vergleich zur INSYNC Studie [-1,1 mm] (Gras et al. 311-20).

Im Vergleich zu den angeführten Studien kann man also zusammenfassen dass ein allgemeiner klinischer Nutzen einer biventrikulären Stimulation bei den von uns untersuchten Patienten nachweisbar war. Die positiven Wirkungen zeigten sich unter anderem in einer Verbesserung der Gehstrecke, einer Zunahme der Ejektionsfraktion und einer Abnahme des enddiastolischen linksventrikulären Durchmessers. Im Vergleich zu bedeutsamen CRT Studien bewegt sich die Verbesserung im üblichen Rahmen.

Als Ausdruck der akuten Wirksamkeit einer CRT Therapie konnten wir zudem durch die optimierte biventrikuläre Stimulation das invasiv bestimmte Herzzeitvolumen nach einem Monat von 4,19 l/min ohne Stimulation auf 5,16 l/min steigern. Auch nach 4 Monaten war zwischen Eigenrhythmus und VV und AV optimierter Stimulation eine Zunahme des HZV um 0,57 l/min zu bestimmen.

Wie bei Gasparini (Gasparini et al. 175-80) war es von untergeordneter Bedeutung welche Ätiologie die Linksherzinsuffizienz unserer Patienten war - die positiven Auswirkungen der CRT Therapie ließen sich sowohl bei den Patienten mit einer ischämisch bedingten Kardiomyopathie, als auch bei den Patienten mit einer dilatativen Kardiomyopathie nachweisen.

6.2 Hämodynamische Auswirkung einer Optimierung der VV und AV Zeit

Die Optimierung der atrioventrikulären Überleitungszeiten der CRT Devices ist mittlerweile eine schon länger etablierte Herangehensweise um die Ergebnisse der CRT zu optimieren. Neue CRT Geräte bieten nun die technischen Möglichkeiten, neben der AV Zeit Optimierung auch die VV Intervalle zu optimieren. Die Erweiterung der Programmierbarkeit war das Resultat pathophysiologischer Überlegungen das eine simultane Aktivierung beider Ventrikel unlogisch sei (Perego et al. 305-13). Perego et al (Perego et al. 305-13) konnten die Bedeutung einer sequentiellen CRT gegenüber einer simultanen CRT nachweisen. Sie kommen daher zu dem Schluss daher dass eine simultane CRT nicht physiologisch sei. In der Tat legen die verschiedenen pathophysiologische Überlegungen, nahe das eine simultane Stimulation nicht notwendigerweise die beste mechanische Effizienz besitzen muss. Wesentliche Punkte der pathophysiologischen Überlegungen von Prerego et al (Perego et al. 305-13) sind:

- Die Positionierung der Ventrikel Elektroden (besonders der linksventrikulären) in unterschiedlichen anatomischen Positionen bedingt unterschiedliche ventrikuläre Aktivierungsmuster bei verschiedenen Patienten, nicht immer lässt sich die angestrebte posterolaterale Position erreichen.
- Selbst bei der spontanen physiologischen Kontraktion erfolgt die Aktivierung der beiden Ventrikel nicht simultan, sondern die epikardiale Aktivierung der RV Depolarisation startet einige ms eher als die LV Depolarisation (Perego et al. 305-13;Ramanathan et al. 6309-14;Wyndham et al. 696-703)
- Der linke Ventrikel im Rahmen der CRT Therapie von der epikardialen Seite erregt, was eine zeitliche Differenz zur subendokardialen Stimulation des rechten Ventrikels ausmacht.
- Vor allen bei Kardiomyopathien unterscheiden sich die Interaktionen zwischen rechten und linken Ventrikel gegenüber dem Erregungsablauf

am normalen Herz, was bedeutet dass die beste mechanische Effizienz mit unterschiedlichen ventrikulären Aktivierungsmustern erreicht wird.

- Die ventrikuläre Leitungsgeschwindigkeit differiert von Patient zu Patient erheblich, so ist bei einer QRS Dauer von über 150 ms (Nelson et al. 2703-09) die Leitungsverzögerung kein isolierter Linksschenkelblock mehr vorhanden, sondern darüber hinaus weitere Störungen der Erregungsleitung. Zudem können vorhandene Narben die individuelle Erregungsausbreitung stören.

In der Tat konnte nachgewiesen werden, dass die sequenzielle CRT mit individueller Optimierung der intraventrikulären Verzögerungszeit zu einer additiven Verbesserung des Ergebnis der CRT führt, welche sich in einer Zunahme der diastolischen Füllungszeit und einer Reduktion der intraventrikulären Dyssynchronität zeigt (Reuter et al. 346-50; Sogaard et al. 2078-84).

Mittlerweile wurden einige Studien zur VV Zeit Optimierung veröffentlicht, einige wesentliche Ergebnisse möchte ich kurz zusammenfassen, um dann die Ergebnisse unserer Arbeit im Zusammenhang damit zu diskutieren. Eine von Perego et al (Perego et al. 305-13) publizierte Studie untersuchte die Auswirkungen einer simultanen oder sequentiellen CRT anhand der Änderungen der Kontraktionsgeschwindigkeiten des rechten und linken Ventrikel (RV und LV dP/dt_{max}). Es erfolgte dabei die akute Messung der LV und RV Drücke und die Änderungen von dP/dt unter verschiedenen Stimulationsformen mit differenten AV und VV Intervallen (von -60 LV-RV bis zu +40 ms RV-LV) bei 12 Patienten. Der durchschnittliche Zuwachs für LV dP/dt_{max} war durchschnittlich höher für sequentielle CRT als für simultane Stimulation, wobei eine Minderheit der Patienten den höchsten Zuwachs hatte. Der RV dP/dt_{max} unterschied sich dabei nicht signifikant vom Ausgangswert. Der höchste LV dP/dt_{max} wurde bei LV Präaktivierung erzielt (LV-RV). In neueren Studien ergaben sich erhebliche Unterschiede der optimalen Sequenz der ventrikulären Stimulation bei verschiedenen Patienten. Porciani et al. konnten bei 50% der Pat. die besten Ergebnisse bei einer primären LV Stimulation nachweisen, die anderen 50% der Patienten hingegen profitierten von einer Präaktivierung des rechten Ventrikels (Porciani et al. 1108-10). Diese Differenzen demonstrieren eindrucksvoll eine für den jeweiligen Patienten individuell

notwendige Optimierung des Systems. Bislang ist das optimale VV Delay allerdings nicht genau definiert, sondern wird momentan als das VV Intervall angesehen welches die maximale Reduktion der linksventrikulären Dyssynchronität und/oder eine maximale Zunahme der linksventrikulären systolischen Funktion zeigt.

Die Insync III Studie (Leon et al. 2298-304) war die die bislang größte Studie welche die Bedeutung der VV Optimierung untersuchte. Es handelte sich hierbei um eine prospektive nicht randomisierte Multicenter Studie. In die Studie wurden 216 Patienten mit einem simultanen stimulierenden CRT Gerät und 359 Patienten mit einem CRT Device mit der Möglichkeit zur sequentiellen Stimulation eingeschlossen. Bei allen Patienten erfolgte vor der Entlassung nach der Implantation, sowie nach 1, 3 und sechs Monaten ein 6 Minuten Gehstest, eine NYHA Klassifizierung, und die Erhebung des Quality of Life Status. Im Rahmen der Follow up Untersuchungen erfolgte jeweils die Bestimmung der optimalen AV und VV Zeiten. Es erfolgte zunächst die Bestimmung des optimalen AV Intervalls mittels der oben beschriebenen Ritter Methode. Das optimale AV Intervall wurde beibehalten und dann das optimale Setting durch Variation des LV-RV Intervall von -80 ms (RV first) bis + 80 ms (LV first) bestimmt, welches das größte linksventrikuläre Schlagvolumen produzierte. Das Schlagvolumen wurde dabei bei jedem VV Setting mittels der LVOT VTI Methode bestimmt und im Bezug zur simultanen Stimulation gesetzt. 81 % der sequentiell stimulierten Patienten zeigten eine Zunahme des Schlagvolumens nach 6 Monaten. Die mittlere Zunahme des Schlagvolumens (optimales VV Intervall versus simultaner Stimulation) lag bei 8,6 % in der Baseline Untersuchung, bei 8,4 % nach 3 Monaten und 7,3% nach 6 Monaten. Ein Teil der Patienten zeigten dabei noch einen wesentlichen größeren Benefit der Optimierung, so zeigten 17% der Patienten bei der Baseline Untersuchung, sowie 14% nach 3 und 6 Monaten eine Zunahme des Schlagvolumens das über 20% gegenüber der simultanen Stimulation lag. Patienten die in der Vorgeschichte einen Myokardinfarkt erlitten hatten profitierten dabei signifikant mehr von der VV Optimierung, was auch über den weiteren Beobachtungszeitraum anhielt. Die Autoren folgerten daher dass die Variation der VV Zeit es ermöglicht die Infarkt assoziierten Leitungsstörungen zu kompensieren. Über 75 % der Patienten zeigten ein optimales VV Delay

zwischen -40ms bis + 40 ms. Bei der Baseline Untersuchung profitierten die meisten Patienten von einer LV first Stimulation (55%), dieser Anteil blieb auch bei der 3 - (54%) und 6 Monats (58%) Visite konstant. Auch der Anteil der Patienten die von einer simultanen Stimulation (Baseline 23%; 3 Monats Follow up: 20% und 6 Monats Follow up 19%) und der Anteil der Patienten die von einer primär rechtsventrikulären Stimulation profitierten (Baseline 23%; 3 Monats Follow up: 26% und 6 Monats Follow up 23 %) blieb primär konstant. Angaben über interindividuelle Änderungen im zeitlichen Verlauf wurden nicht gemacht.

Keine statistisch signifikanten Unterschiede bestanden zwischen den VV Optimierten Patienten und den simultan stimulierten Patienten bezüglich NYHA Klassifikation und. Quality of Life. Allerdings konnte eine signifikante Zunahme des Ergebnisses des 6 Minuten Gehstest zugunsten der sequentiellen CRT nachgewiesen werden.

Die wesentlichen Ergebnisse der Insync Studie, so wie die Ergebnisse weiterer zum Teil wesentlich kleinerer Studien habe ich, der besseren Übersichtlichkeit wegen, in der folgenden Tabelle nochmals zusammengefasst. Die Ergebnisse der kleineren Studien waren vielfach der Insync III Studie sehr ähnlich.

Tabelle 25 : Zusammenfassung von Studien zur VV Zeit Optimierung

Studie ; Publikationsjahr	n	QRS (ms)	Methode	Optimale Stimulation(%)			Relativer Benefit (%)	+/- 20 ms (%)
				LV	BiV ₀	RV		
(van Gelder et al. 1500-03); 2004	53 (41 SR; 12 AF)	>150	dP/dt _{max} invasiv	83	16	6	7	36
(Perego et al. 305-13); 2003	12	≥150	dP/dt _{max} invasiv	75	25	0	4	67
(Hay et al. 3404- 10); 2004	9 (AF)	154 (+/- 44)	dP/dt _{max} invasiv	36	67	0	7	67
(Kurzidim et al.	22	>130	dP/dt _{max}	64	32	4	8	64

754-61); 2005			invasiv					
(Sogaard et al. 2078-84); 2002	20	>130	Tdl, 3-D- Echo	45	0	55	18	100
(Leon et al. 2298-304); 2005	359 207 Biv ₀ ; 359 VV	≥130	VTI	58	19	23	8	52
(Mortensen et al. 339-45); 2004	34	≥130 (≥180 *)	VTI	38	21	41	23	88
(Bordachar et al. 2157-65); 2006	41		VTI	61	15	24	27	83
(Vanderheyden et al. 1066-72); 2005	20	≥130	VTI	60	25	15	26	NA
(Burri et al. 960-65); 2005	27	>120	RNV	44	33	22	18	81
(Boriani et al. 1050-58) ; 2006	86	>150	VTI	60	22	18	NA	NA
				36	29	35		

* wenn Patient schrittmacherabhängig; N= Anzahl der Patienten ; +/- 20 ms (%) = Anteil der Patienten mit einem Optimal VV Intervalle innerhalb +/-20 ms gegenüber Simultan Stimulation ;LV= zunächst linksventrikulär; BiV₀= simultane Stimulation; RV= zunächst rechtsventrikuläre Stimulation

NA= nicht angegeben

Ein Ziel unserer Arbeit war es, Erkenntnisse über die unmittelbare Auswirkung auf die Kontraktionskraft unterschiedlicher Programmierungen der AV und VV Zeiten bei CRT Patienten zu gewinnen. Mittels direkter invasiver Messung der linksventrikulären maximalen Anstiegsgeschwindigkeit konnten wir bei der Baseline Untersuchung eine Zunahme der Inotropie nachweisen. Die invasive Messung der linksventrikulären maximalen Anstiegsgeschwindigkeit hatte bei Eigenrhythmus einen durchschnittlichen Wert von 842,4 mmHg/s und stieg

unter simultaner Stimulation auf 958,4 mmHg/s an. Bei der Betrachtung der einzelnen Werte zeigt sich jedoch das nur 9 Patienten von einer solchen simultanen Stimulation profitierten. Während es bei zwei Patienten zu keiner Änderung von dP/dt_{max} kam, verschlechterte sich hingegen bei drei Patienten die linksventrikuläre Kontraktionskraft gar. Möglicherweise handelt es sich hierbei um die Patienten die bei simultaner Stimulation nicht von einer CRT profitieren. In den meisten CRT Studien ergaben sich Non Responder Raten von 20-35% bei simultaner Stimulation (Abraham et al. 1845-53; Cleland et al. 1539-49; Gras et al. 311-20; Hochleitner et al. 198-202; Reuter et al. 346-50). Durch die dann im Rahmen der invasiven Untersuchung erfolgte individuelle Optimierung des VV Delays kam es dann bei allen Patienten zu einer Zunahme, so dass kein Non Responder mehr zu identifizieren war. Durch die Optimierung konnte die durchschnittliche Zunahme auf 189,4 mmHg/s gesteigert werden. Im Schnitt konnte durch eine Änderung der Programmierung eine Steigerung um 4% erzielt werden. Dieser relative Benefit entspricht auch den Ergebnissen der Gruppe um Perego (Perego et al. 305-13), welche gleichfalls einen relativen Benefit von 4% erzielen konnten. Bei den weiteren invasiven Studien war der durch eine biventrikuläre Stimulation zu erzielende relative Benefit nur ungleich höher, so wiesen van Gelder et. al (van Gelder et al. 1500-03) und Hay et al. (Hay et al. 3404-10) einen Benefit von 7% und Kurzidim et. al von 8% nach (Kurzidim et al. 754-61). Während van Gelder et al. (van Gelder et al. 1500-03) einen größeren Benefit vor allen für die ischämischen Cardiomyopathien nachweisen konnte, ließ sich bei uns ein entsprechender Zusammenhang zur Ätiologie der Herzinsuffizienz nicht nachweisen.

Bei der Verteilung der unterschiedlichen, auf Grund der bei der mit dem Millarkatheter erzielten Ergebnisse, gemessen programmierten VV-Intervalle zeigt sich sowohl bei der Baseline Untersuchung (8 Patienten), als auch bei der Kontrolle (10 Patienten) eine Verteilung zu einer primär linksventrikulären Stimulation (LV first: 57,2 % [66,7%], BiV:14,3%[6,6%] und RV first 28,6 [26,6%]. Der Anteil der Patienten die dabei am meisten von einer primär linksventrikulären Stimulation profitierten entspricht somit auch dem Anteil der Patienten in einigen weiteren Studien zur sequentiellen Stimulation so schilderten Kurzidim et. al einen Anteil von 64% (Kurzidim et al. 754-61) und Leon et al. (Leon et al. 2298-304) einen Anteil von 58% für eine primär

linksventrikuläre Stimulation als optimale Stimulationsform. Gewisse Diskrepanzen zeigen sich im Vergleich zu den weiteren Arbeiten bei den simultanen biventrikulären und primär rechtsventrikulären optimalen Stimulationsformen, einen ähnlich niedrigen Anteil der simultanen Stimulation als optimale Stimulationsform wie wir fanden lediglich van Gelder et al (van Gelder et al. 1500-03) mit 16% und Bordachar et al mit 15% (Bordachar et al. 2157-65), bei den meisten anderen Autoren war dieser Anteil deutlich höher und betrug bis zu 33% bei Burri et al. (Burri et al. 960-65). Den höchsten Anteil von Patienten die von einer simultanen Stimulation profitierten beschrieben Hay et al (Hay et al. 3404-10) mit 67 %, allerdings untersuchten sie in ihrer Studie nur Vorhofflimmerpatienten, eine Subgruppe die in den meisten Studien ausgeschlossen war. Ein Anteil von 28,6 % für die primär rechtsventrikuläre als optimale Stimulationsform entspricht näherungsweise dem Anteil in den Arbeiten von Bordachar et al. 24% (Bordachar et al. 2157-65) und Leon et al. 23% (Leon et al. 2298-304), wobei man feststellen kann das der Anteil der Patienten die primär rechtsventrikulär optimal stimuliert werden sehr variabel ist und von 0% bei Perego (Perego et al. 305-13) bis zu 55% bei Sogaard (Sogaard et al. 2078-84) differiert. Insgesamt zeigt die große Varianz der Ergebnisse das eine Prognose bezüglich der optimalen Stimulationsform schwierig ist.

Einschränkend kann man allerdings auch feststellen das die Varianz vom Absolutwert her gesehen eher gering ist. So lagen in unserer Arbeit in einem Intervall von +/- 20 ms gegenüber einer simultanen Stimulation 64,3% der Patienten bei der Baselineuntersuchung und bei der 4 Monatskontrolle betrug dieser Anteil sogar 73,3%. Dieser Anteil entspricht wiederum größenordnungsmäßig den Angaben der Literatur, so beschrieben Perego (Perego et al. 305-13) einen Anteil von 67% und z.B. Kurzidim et al (Kurzidim et al. 754-61) von 64%, eine Ausnahme in diesem Parameter stellt die Arbeit van Gelder (van Gelder et al. 1500-03) dar, hier war der Anteil der Patienten in diesem engen Zeitintervall nur 36%.

Im Mittelpunkt unsere Untersuchungen stand die VV Zeit Optimierung, ursächlich hierfür war vor allen das von uns eingesetzte Programmierprotokoll welches in ähnlicher Form auch im INSYNC Studienprotokoll eingesetzt wurde. Aufgrund zahlreicher Arbeiten ist es mittlerweile akzeptiert, das das optimale AV

Intervall von Patient zu Patient große Unterschiede aufweist (Auricchio et al. 2993-3001; Auricchio et al. 1163-69). In einigen der größeren CRT Studien wurde daher irgendeine Form der individuellen AV-Intervall Optimierung eingesetzt, so z.B. In der MUSTIC, MIRACLE, CARE-HF und der Insync III Studie. In der MUSTIC Studie erfolgte eine Zeit Optimierung mit der Ritter Formel (Cazeau et al. 873-80).

Abraham et. al setzten gleichsam die Ritter Formel zur Optimierung des AV Zeit ein (Abraham et al. 1845-53), für die meisten Patienten lag dabei das optimale AV -Delay um 100 ms und blieb über den Beobachtungszeitraum stabil. Mittels echokardiographischer Untersuchungen erfolgte in der CARE HF Studie (Cleland et al. 1539-49) eine AV Zeit Optimierung, die AV Zeit wurde hierbei auf Werte gestellt welche eine maximale Separation der E und Welle des Mitraleinstroms zeigte. Die INSYNC Studie führte nach erfolgter VV Zeit Optimierung gleichsam eine AV Zeit Optimierung durch hierbei bediente man sich gleichsam der Ritter Formel (Leon et al. 2298-304).

Im Rahmen unserer Untersuchung zeigten bei der Baseline-Untersuchung nur drei Patienten eine weitere Zunahme von dP/dt_{max} durch eine AV Zeit-Optimierung nach bereits bestimmten und programmierten VV Intervall, während die anderen Patienten keine Kontraktilitätssteigerung mehr zeigten. Bei diesen Patienten war der Zuwachs jedoch sehr deutlich (bis zu 374 mmHg/s), so dass auch nach unserer Meinung eine entsprechende Optimierung erfolgen sollte. Es scheint aus unsere Sicht nicht realisierbar bei allen Patienten zunächst alle möglichen AV Programmierungen und im Anschluss daran für jede AV Zeit noch sämtliche VV Zeitprogrammierungen zu untersuchen, nahezu ausgeschlossen scheint ein solches Vorgehen bei invasiven Untersuchungen aufgrund der sehr langen Prozedurendauer. Welche Reihenfolge bei der Optimierung der Devices eingesetzt werden soll (also erst AV Optimierung oder VV-Optimierung) ist unserer Ansicht heutzutage ebenfalls nicht abschließend beurteilbar. Zusammenfassend gibt es für die Optimierung des AV Delays bei CRT mindestens zwei Gründen: Um dadurch eine optimale ventrikuläre Füllungszeit die kardiale Funktion zu bessern, sowie bei Patienten mit normaler AV Überleitung eine komplette biventrikuläre Stimulation zu gewährleisten sein. Die invasive Bestimmung der linksventrikulären Kontraktionsgeschwindigkeit als Ausdruck der Inotropie des Herzens zeigt bei verschiedenen VV -und AV Zeiten

deutliche Änderungen, welche eine geänderte Hämodynamik anzeigen. Die Ergebnisse unserer Arbeit scheinen daher darauf hinzuweisen das es sinnvoll zu sein scheint, sowohl eine Optimierung des AV Delay als auch des VV Delays durchzuführen bevor der Patient nach der Implantation das Krankenhaus verlässt, um so eine optimale hämodynamische Situation bei dem jeweiligen Patienten zu erzielen. Die optimalen Simulationsintervalle variieren dabei so sehr das eine empirische Optimierung zu mindestens schwierig erscheint. Welches der zahlreichen methodischen Verfahren dafür angewandt werden sollte und ob es sinnvoll ist diese Optimierung bei allen Patienten durchzuführen oder etwa nur bei denen wo eine klinische Besserung durch die CRT ausbleibt ist unserer Ansicht nach zurzeit noch nicht abschließend beurteilbar.

6.3 Hämodynamische Auswirkung einer Optimierung der VV und AV Zeit im zeitlichen Verlauf

Eine weitere Unklarheit besteht auch bezüglich des mittels- bis langfristigen Verlaufs einer AV- und VV -Zeit Optimierung. Seit Beginn der biventrikulären Stimulation weiß man dass die ventrikuläre Aktivationssequenz sich im zeitlichen Verlauf ändert und wir wissen dass elektromechanische Änderungen auch mit einem linksventrikulären Remodelling einhergehen. Konsequenterweise ändern sich mit veränderten linksventrikulären Füllungsverhältnissen auch die diastolische und systolischen Druckverhältnisse. Nachdem verschiedene Studien gezeigt haben, das es frühe Veränderungen der linksventrikulären Geometrie generell nach ca. 3 Monaten CRT auftreten (Abraham et al. 1845-53;Cazeau et al. 873-80;Yu et al. 438-45), scheint es auf Grund dieser Veränderungen sinnvoll die linksventrikulären Parametern überprüfen und die Stimulationsintervalle gegebenenfalls anzupassen. In wie fern ein solches Vorgehen gerechtfertigt ist wurde bislang nur selten untersucht. So existieren bislang nur wenige Studien welche den Langzeitverlauf der optimalen AV Zeit beurteilen (O'Donnell et al. S24-S26;Tse et al. 189-91). Passend zu den theoretischen Überlegungen konnte dabei in der Arbeit von O'Donnell (O'Donnell et al. S24-S26) ein Änderung des optimalen AV Intervall

nachgewiesen werden, wobei eine Tendenz zu einer Zunahme der AV Zeit bestand, aber individuelle Veränderungen nicht vorhergesagt werden konnten. Die Langzeitverläufe der optimalen VV Intervalle wurden gleichsam bislang nur in wenigen Arbeiten untersucht, Arbeiten die gar zweimal invasive Methoden zur Beurteilung der Hämodynamik einsetzen sind uns nicht bekannt. Boraiani et al (Borani et al. 1050-58) konnten in Ihrer Arbeit keinen Benefit in der Anwendung der VV Optimierung nachweisen. Sie untersuchten VV optimierte Patienten im Gegensatz zu simultan stimulierten Patienten. In beiden Gruppen fanden sie keinen Unterschied bezüglich der Symptome, Quality of Life und funktionellen Kapazität. Als ursächlich für dieses Ergebnis wird die Auswahl der Patienten, alle hatten einen QRS Breite über 150 ms, eine Änderung des optimalen VV Intervalls im zeitlichen Verlauf, eine Fortschreiten der Grunderkrankung und nicht zuletzt die Reihenfolge der Optimierung (auch bei Ihnen erfolgte die AV Zeitoptimierung nach VV Zeitoptimierung wie bei uns) diskutiert.

Bei unserer Arbeit hingegen bestätigten sich die im Rahmen der 1 Monats-Untersuchung erhobenen positiven Ergebnisse für eine individuelle VV Zeitoptimierung auch nach 4 Monaten. Im Durchschnitt konnte hierbei, die bei Eigenrhythmus bei 857,20 mmHg/s liegende linksventrikuläre Anstiegsgeschwindigkeit, unter simultaner Stimulation um 29,53 mmHg/s gesteigert werden. Im Vergleich zur Baselineuntersuchung liegt der Ausgangswert etwas höher, was möglicherweise auf eine auch bei jetzt akut fehlender Stimulation noch nachweisbarer verbesserter Inotropie auf Grund der zurückliegenden 3 Monate zurückzuführen ist. Bei der Betrachtung der Einzelwerte zeigt sich, wie bereits bei Studienbeginn, dass eine simultane CRT nicht bei allen Patienten zu einem hämodynamischen Benefit führt. Während 9 Patienten eine Zunahme des dP/dt_{max} aufwiesen, zeigten 3 keine Änderung und bei 3 Patienten kam es gar, wiederum zu einer Verschlechterung der linksventrikulären Funktion. Durch die dann erfolgte erneute Optimierung des VV-Delays ließ sich dann bei 13 der Patienten eine verbesserte Kontraktilität nachweisen. Zwar war der durchschnittliche Zuwachs mit 157,47 mm/hg/s nicht mehr so hoch wie bei der Baseline Untersuchung, allerdings konnte im Einzelfall ein Zuwachs von 240 mmHg/s erzielt werden. Im Vergleich zu der Ausgangsuntersuchung gewann jetzt auch die AV Optimierung mehr

Bedeutung, so ließ sich jetzt bei 6 der bereits VV optimierten Patienten nochmals eine Zunahme der dP/dt_{\max} Werte erzielen, welche im Einzelfall bis zu 117 mmHg/s betrug.

Durch die CRT Therapie kommt es im Laufe der Zeit zu einer Veränderung der linkventrikulären Diameter und entsprechender Geometrie. Das diese Veränderungen auch Auswirkungen auf die Leitungsverhältnisse und letztlich der Dyssynchronität haben kann ist nahe liegend. Als Hinweis das diese Hypothese richtig sein kann, lässt sich die Tatsache heranziehen, das die Werte der Programmierung der ein Monats Optima sich bei der 4 Monatskontrolle bei 8 Patienten nicht als die hämodynamisch günstigsten erwiesen und entsprechend eine Umprogrammierung des Stimulationsmodus sinnvoll erschien. Durch eine Änderung nahm so die linksventrikuläre Kontraktionsgeschwindigkeit um durchschnittlich 37,53 mmHg/s zu, wobei bei einem Patienten gar eine Zunahme von 192 mmHg/s nachweisbar war. Im zeitlichen Verlauf konnte so durch eine erneute Optimierung des biventrikulären Systems eine Zunahme der linksventrikulären Anstiegsgeschwindigkeit von zusammenfassend einem relativen Zuwachs von 4,1% gegenüber der ursprünglich optimierten Programmierung erzielt werden. Die Arbeitsgruppe von O'Donnell et al (O'Donnell et al. S24-S26) konnte mit Hilfe echokardiographischer Untersuchungen eine Reduktion der primär linksventrikulären Stimulation als optimale Stimulationsform nach neun Monaten nachweisen. Diese Daten bestätigten die Arbeit von Mortensen et.al (Mortensen et al. 339-45), der für 56% der Patienten eine Wechsel des optimalen VV Intervalls nachweisen konnte. In unserer Arbeit erfolgte aufgrund der Untersuchung bei 9 Patienten, also einem Anteil von 64,3% eine Umprogrammierung der Stimulationsform nach 4 Monaten.

Es scheint daher zusammenfassend sinnvoll im Verlauf die ursprüngliche optimierte Programmierung im Verlauf zu kontrollieren und gegebenenfalls anzupassen um eine optimale Devicewirkung erzielen zu können. Der in unserer Studie gewählte Zeitpunkt der Kontrolle und Optimierung nach einem und nach 4 Monaten unter CRT Therapie ist willkürlich gewählt und bedarf zusätzlicher Validierung.

6.4 Limitationen der Arbeit

Die bedeutsamste Limitation der Studie besteht in der geringen Patienten Anzahl. Auf Grund der invasiven und damit für den Patienten auch potenziell mit Risiken verbundenen Untersuchungen bestand jedoch naturgemäß eine Begrenzung der Fall Zahl. Infolge der geringen Fallzahl ergaben sich, wie zu erwarten war, keine signifikanten Unterschiede bei den Ergebnissen.

Bezüglich der verwendeten Methoden ist kritisch anzumerken das der Gehtest als Kriterium einer verbesserten kardiopulmonalen Belastbarkeit zwar auch im Rahmen diverser CRT Studien häufig verwendet wurde so zum Beispiel in der MIRACLE-, PATH CHF und MUSTIC Studien (Abraham et al. 1845-53; Auricchio et al. 2993-3001; Cazeau et al. 873-80) aber sehr von der Motivation des Patienten abhängig ist und durch extrakardiale Begleiterkrankungen nicht unerheblich beeinflusst werden kann. Gegebenenfalls wäre die Heranziehung objektiverer Daten zur Leistungsmessung wie zum Beispiel die maximale Sauerstoffaufnahme im Rahmen einer Spiroergometrie eine entsprechende Alternative.

Die invasive hämodynamische Optimierung mittels Millarkatheter wird, neben der mit der Invasivität für die Patienten verbunden Gefahren und Risiken, auch durch den hohen Preis der Katheter, der sehr langen Prozeduren Dauer (wir brauchten pro Patient bis zu 2 Stunden) und die nötige Resterilisation der Katheter in der Praktikabilität negativ beeinflusst.

Die Beschränkung auf die maximale linksventrikuläre Kontraktionsgeschwindigkeit (dP/dt_{max}) beleuchtet zudem nur einen Aspekt der Herzfunktion. So werden durch eine daran orientierte Optimierung der VV und AV Zeiten andere Aspekte der Herzfunktion wie zum Beispiel die diastolische Funktion, aber auch eventuell durch die veränderten Hämodynamik resultierenden Änderungen einer begleitenden Mitralinsuffizienz durch dP/dt_{max} nicht dargestellt. Gleichwohl wurde in mehreren Studien zur VV Zeit Optimierung direkte Druckmessungen mittels Katheter als Methode angewandt um so direkt dP/dt_{max} zu bestimmen (Hay et al. 3404-10; Kurzidim et al. 754-61; Perego et al. 305-13; van Gelder et al. 1500-03) und so die hämodynamischen Auswirkungen der sequentiellen Therapie zu bestimmen. Unbestritten ist es nicht möglich bei allen CRT Patienten eine invasive Untersuchung mit Bestimmung der Änderungen der LV und RV dP/dt_{max}

durchzuführen um das VV-Intervall zu optimieren. In dem Zusammenhang mit dem zu erwartenden Nutzen einer Optimierung scheint es daher diskutabel zu sein, welche Methode eingesetzt werden sollten und inwiefern der nachgewiesene Benefit auch bei großen Patientenzahlen in der absoluten Höhe nachweisbar ist oder ob die invasiven Untersuchungen eine größere individuelle Messgenauigkeit besitzen. Bezüglich der verwendeten Methoden zu VV Zeit Optimierung gilt das in den Studien einige auch im Kapitel der Grundlagen ausführlich beschriebenen Möglichkeiten der AV Zeit Optimierung auch zur VV Intervall Optimierung eingesetzt wurden (Jansen et al. 552-57;Perego et al. 305-13;Whinnett et al. 1628-34;Burri et al. 960-65;Bax et al. 2168-82;Bax et al. 1-9;Breithardt et al. 34-44). Am weitesten verbreitet und mit einer guten zeitlichen Auflösung ausgestattet sind echokardiografische Methoden. Die konventionelle M Mode Echokardiographie für die Messung der LV Dyssynchronität mittels der Septum zur Hinterwand Bewegungsverzögerung erwies sich als unzuverlässig und schwer zu reproduzieren (Marcus et al. 2208-14). Die Bestimmung einer verbliebenen Dyssynchronität nach VV- Intervall Programmierung benötigt daher mehr hoch entwickelte Echokardiografische Techniken (Yu et al. 1452-56;Yu et al. 1117-24;Delfino et al. 304-11;Burri and Lerch 474-79;Notabartolo et al. 817-20). Zahlreiche Untersuchungen seit Einführung der CRT Devices untersuchten die Einflüsse der inter- und intraventrikulären Leitungsverzögerungen auf die Wandbewegungen, Wandgeschwindigkeiten und Blutflüsse. Die hierbei gewonnenen Erkenntnisse dienen mittlerweile neben der Identifizierung von CRT Kandidaten, zum Teil auch der Optimierung der eingesetzten Devices. Eine Möglichkeit zur Bestimmung der interventrikulären Synchronität bei unterschiedlichen VV Settings ist die Bestimmung der Zeitdifferenz der Präejektionsphasen mittels pw-Doppler (Zeit zwischen RV und LV Stimulus und Beginn des Aorten und Pulmonalflusses). Besteht bei gleichzeitiger Stimulation eine bedeutsame Differenz, kann der Beginn des aortalen und pulmonalen Flusses durch eine vorgezogene linksventrikuläre Stimulation modifiziert werden. Jedoch konnte keine Zunahme der linksventrikulären systolischen Funktion durch eine Abnahme der Dyssynchronität bewiesen werden (Bordachar et al. 2157-65). Zahlreiche Autoren berichteten in der Vergangenheit von verschiedenen echokardiografischen Methoden um die „Asynchronität“ von Patienten zu

erheben. Die in diesem Zusammenhang erhobenen Parameter werden dabei sowohl in einfachen 2 D Echokardiographien bis hin zu aufwendigen 3 –D Rekonstruktionsverfahren erhoben. Bislang wurde aber nur wenige Parameter sicher validiert, als Beispiel sei hier das linksventrikuläre elektromechanische Delay (LVEMD) genannt. Dies stellt die Zeitdifferenz in ms von Beginn des QRS Komplex bis zum Beginn des Aortenaustroms dar und dient als Mass für die intraventrikuläre Asynchronität. (Pitzalis et al. 1615-22) Mit Hilfe des SPMWD (septal-to-posterior wall motion delay/[ms]) steht ein weiterer Parameter der Asynchronität zur Verfügung. Es wird aus dem kürzesten Intervall der maximalen posterioren Bewegung des Septums und der maximalen Bewegung der linksposterioren Wand auf Höhe der Papillarmuskeln im parasternalen Kurzachsenschnitt errechnet (Pitzalis et al. 1615-22). Durch die quantitative Darstellung der myokardialen Bewegungsabläufe eignet sich die Gewebedopplermessung (engl. „ tissue doppler imaging; TDI) sehr gut für die Asynchronitätsanalyse. Er erlaubt eine Darstellung der myokardialen Geschwindigkeiten darzustellen und zu quantifizieren. Verschiedene Analysemethoden zur Berechnung der Dysschronie wurden bisher propagiert. Meist wird die zeitliche regionale Differenz der systolischen Maximalgeschwindigkeiten zweier gegenüberliegender Wandsegmente untersucht, hier sei exemplarisch die DLC [Delayed Longitudinal Contractionenach Soogard et.al {Sogaard, 2002 223 /id};erwähnt. Burri et al (Burri et al. 960-65) hingegen setzten in Ihrer Studie die Methode der Radionuclidventrikulographie zur Bestimmung der linksventrikulären Ejektionsfraktion bei unterschiedlichen VV Zeiten ein. Diese Technik ist zwar gut reproduzierbar, aber relativ zeitaufwendig.

Auffallend in dem Vergleich zu anderen Arbeiten ist, dass in den Arbeiten die primär non invasive Untersuchungsmethoden einsetzen um den relativen Benefit der Optimierung der VV Zeiten nach zu weisen, die Ergebnisse im Vergleich zu unserer Untersuchung , aber auch zu andern invasiven Untersuchungen (Perego et al. 305-13; (Kurzydum et al. 754-61); durchweg höher ausfielen und zum größten Teil in zweistelligen Prozentbereichen lagen. Während Sogaard et al (Sogaard et al. 2078-84) und Burri (Burri et al. 960-65) einen Wert von 18% erzielten konnten Bordachar (Bordachar et al. 2157-65) gar von einem Benefit von 27% berichteten. In der bislang größten Arbeit zur

sequentiellen Stimulation von Leon et.al. (Leon et al. 2298-304), wo gleichfalls die VTI Methode als non invasive Methode eingesetzt wurde, war der relative Benefit hingegen wiederum nur bei 8% und damit in den Bereichen der invasiven Untersuchungen. Eine der Fragen die in Zukunft geklärt werden müssen ist daher welches ist das beste und am reproduzierbarste Verfahren um die sequentielle CRT zu optimieren.

Eine weitere Limitation unserer Arbeit besteht möglicherweise darin, das unser verwendetes Programmierprotokoll sich an dem während der Insync Zulassungsstudie verwendeten Protokoll orientiert (Leon et al. 2298-304). Die Abfolge der unterschiedlichen Programmierungen und auch ob es sinnvoll ist eventuell zunächst erst die AV Zeiten und dann die VV Zeiten zu optimieren sind letztendlich bislang ungelöst, ein noch differenzierteres Vorgehen schien uns auf Grund der Invasivität des bei uns verwendeten Verfahren für die Patienten nicht zumutbar.

6.5 Ausblick

Es bleibt abzuwarten inwiefern sich unsere Ergebnisse bei größeren Patienten Kollektiven bestätigen lassen. Allerdings ist es unmöglich alle Patienten gar wiederholt invasiven Messungen zu unterziehen wie die Bestimmung der dP/dt_{max} Messung um das VV und oder AV Delay zu optimieren. Hierfür werden sich für eine breitere Anwendung von größeren klinischen Untersuchungen oder gar routinemäßige Anwendung im Rahmen der Nachsorge von CRT Patienten die non invasiven Untersuchungsmethoden, wie die echokardiographische Methoden oder eventuell die Impedanz Elektrokardiographie anbieten. In der täglichen Praxis werden zurzeit überwiegend echokardiographische Methoden zur Bestimmung des kardialen Outputs angewandt, welche den Aortenfluss (AVTI) bei unterschiedlichen VV Intervallen nutzen um die optimale VV Zeit herauszufinden. Bax et.al (Bax et al. 2168-82) kommen zu dem Schluss das der langfristigen Benefit einer sequentiellen Therapie noch nicht bewiesen sind und der Nutzen einer AV-VV Zeit Optimierung noch nicht klar ist. Durch die Ergebnisse unserer Untersuchungen scheint dieser Nutzen bei bestimmten Patienten durchaus hämodynamisch fassbar zu sein. Zukünftige Arbeiten

müssen darauf abzielen diese Patienten zu identifizieren und mittels geeigneter Methoden zu optimieren. Interessante weitere Fragestellungen wären auch die Rolle der sequentiellen Therapie bei bestimmten Patientensubgruppen vorstellbar. In diesem Zusammenhang ist es zum Beispiel vorstellbar das besonders der Nutzen für Patienten, welche zum Beispiel nach echokardiographischen Kriterien eine Dyssynchronität haben und trotz schmalen Kammerkomplexen von einer sequentiellen CRT Therapie profitieren könnten, erhöht werden könnte.

Möglicherweise lässt sich durch eine VV-Optimierung auch der klinische Nutzen einer CRT Therapie bei Patienten mit chronischen Vorhofflimmern steigern, um auch für diese Patientenklientel eine add-one Therapie in der Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz zu besitzen. Bei den meisten bislang veröffentlichten Studien waren Patienten mit Vorhofflimmern ausgeschlossen. Die naheliegende Überlegung das möglicherweise gerade diese Patienten von einer VV Optimierung profitieren, da dies Patienten nicht AV optimiert werden können wurde unter anderem von van Gelder et al untersucht (van Gelder et al. 1500-03). Hier zeigte sich zwar ein Benefit der VV Optimierung auf das CRT Ergebnis, allerdings werden weitere Studien benötigt um die Ergebnisse zu verifizieren (Hay et al. 3404-10)

Ein weiterer Ansatzpunkt, auch bei uns geplanter, zukünftiger Studien, besteht darin Daten der Auswirkungen einer Optimierung des CRT Settings unter Belastungssituationen (zum Beispiel mittels pharmakologischer Belastung) zu gewinnen. Die Frage ob ein in Ruhe optimiertes System auch in den Belastungssituationen für den Patienten sinnvoll ist, wurde bislang nur selten untersucht. In einer ersten Arbeit von Bordachar (Bordachar et al. 1622-25) zeigten sich doch erhebliche Differenzen bei der optimalen Programmierung, die simultane Stimulation war dabei nur bei 25% der Patienten bei der Belastung optimal.

In Zukunft sind weitere noch nicht vollständig abgeschlossene technische Entwicklungen vorstellbar, welche durch in die Devices integrierten Sensoren und Algorithmen es eventuell ermöglichen eine automatische Korrektur der AV und auch VV Intervalle durchzuführen. Im Idealfall würde es durch die Technologie auch ermöglicht eine Anpassung der Zeiten im Rahmen von körperlicher Belastung zu ermöglichen. In der Zukunft ist zu erwarten das die

bereits eingeführten Features insbesondere im Bereich der Überwachung und des Tele-Monitorings des Patienten weiter entwickelt werden, so dass frühzeitige Interventionen bei Verschlechterung der klinischen Situation möglich werden (Auricchio and Abraham 300-07).

Unserer Ansicht nach ist die Optimierung der AV und VV Zeiten ein sinnvolles Vorgehen um den Therapieerfolg einer CRT Therapie zu erhöhen. Einer routinemäßigen Anwendung der AV und VV Optimierung steht bislang allerdings der hohe zeitliche und apparative Aufwand gegenüber, welcher bislang eine routinemäßige Anwendung verhindert. Sollte es gelingen standardisierte einfache Untersuchungsmethoden oder gar Geräteautomatismen zu entwickeln die die sequentielle CRT vereinfachen, ist unseres Erachtens eine routinemäßige Anwendung indiziert. Im zeitlichen Verlauf scheint unseres Erachtens dann auch die Notwendigkeit zur Reoptimierung der AV und VV Intervalle zu sein um so den langfristigen Therapieerfolg zu sichern, um so der sich eventuell veränderten Ventrikelgröße und linksventrikulärer Funktion durch Anpassung der AV und VV Zeiten Rechnung zu tragen.

7 Zusammenfassung

Bei Patienten mit fortgeschrittener und therapierefraktärer chronischer Herzinsuffizienz eröffnete sich mit der Einführung der biventrikulären Stimulation die kardiale Resynchronisationstherapie als ein neuer viel versprechender therapeutischer Ansatz und wurde in die Behandlungsrichtlinien aufgenommen. Der Erfolg dieser speziellen Herzschrittmachertherapie beruht auf einer Korrektur der, vielfach bei den Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz, vorhandenen kardialen Dyssynchronie. Als Nachweis der Wirksamkeit der CRT konnte zwischenzeitlich eine Mortalitätssenkung nachgewiesen werden. Die modernen Therapiedevices bieten mittlerweile die Möglichkeit eine individuelle biventrikuläre Stimulation mit unterschiedlicher zeitlicher Aktivierung des Linken und rechten Ventrikel (VV-Intervall) und der Zeitintervalle zwischen Vorhöfen und Ventrikel (AV Intervall) im Rahmen der sogenannten sequentiellen biventrikulären Stimulation durchzuführen. Die akuten hämodynamischen Auswirkungen der sequentiellen CRT, aber auch eventuelle Änderungen im zeitlichen Verlauf wurden im Rahmen dieser Arbeit untersucht.

Es erfolgte unter Berücksichtigung der Ergebnisse invasiver hämodynamischer Messungen mittels direkter Bestimmung der maximalen linksventrikulären Kontraktionsgeschwindigkeit ($LV \text{ dp/dt}_{\max}$) jeweils eine individuelle Programmierung des Devicesystems, um so Aussagen über die Folgen der biventrikulären Resynchronisationstherapie unter besonderer Würdigung der Optimierung von AV und VV Zeiten zu treffen. Zudem untersuchten wir mittels 6-Minuten Gehstest, Echokardiographie und invasiver Bestimmung des Herzzeitvolumens die allgemeinen Auswirkungen der kardialen Resynchronisationstherapie.

Der allgemeine klinische Nutzen durch die biventrikuläre Stimulation zeigte sich durch eine Zunahme der Gehstrecke um 6,4 % von 371,15 m auf 395,00 m nach 4 Monaten. In diesem Zeitraum kam es gleichzeitig zu einer Abnahme der Ventrikelgröße von 4,3 % (70,33 mm versus 67,33 mm). Unter optimierter Therapie besserte sich die echokardiographisch bestimmte EF von 27,33 % auf 31%, was einer Zunahme von 13,6 % entspricht. Durch die optimierte biventrikuläre Stimulation konnte das invasiv bestimmte Herzzeitvolumen nach

einem Monat von 4,19 l/min ohne Stimulation auf 5,16 l/min gesteigert werden, was einer Zunahme von 28% entspricht. Auch nach 4 Monaten war zwischen Eigenrhythmus und VV und AV optimierter Stimulation eine Zunahme des HZV um 16,3 % nachweisbar. Die invasive Messung der linksventrikulären maximalen Anstiegsgeschwindigkeit ergab sowohl nach einem Monat (+ 12,1%) als auch nach vier Monaten (+ 3,33 %) eine Zunahme unter simultaner biventrikulärer Stimulation als Ausdruck der gesteigerten Inotropie. Erfolgte dann eine Optimierung der AV und VV Zeiten zeigte sich in der 1 Monatskontrolle eine weitere Zunahme von dp/dt um 6,11 % gegenüber der simultanen biventrikulären Stimulation. Dieser Effekt der Optimierung ließ sich auch nach 4 Monaten nachweisen, hier ergab sich eine Zunahme der Anstiegsgeschwindigkeit um 6,99 % durch eine Optimierung gegenüber der simultanen Stimulation.

Im zeitlichen Verlauf konnte durch eine erneute Optimierung des biventrikulären Systems eine Zunahme der linksventrikulären Anstiegsgeschwindigkeit von 4,1% gegenüber der ursprünglich optimierten Programmierung erzielt werden. Um ein optimales Ergebnis der CRT bei dem Patienten zu erzielen, musste bei 9 Patienten eine Umprogrammierung der AV und VV-Intervalle im Vergleich zur Baseline Untersuchung erfolgen.

Die zusammenfassende Auswertung der Stimulationsmodi ergab sowohl bei der Baselineuntersuchung als auch bei der 4 Monatskontrolle einen Verschiebung zur primär linksventrikulären Stimulation, gefolgt von einer primär rechtsventrikulären Stimulation und nur einem geringen Anteil, der Patienten die am ehesten von einer simultanen Stimulation profitierten. Im einem Intervall von +/- 20 ms gegenüber einer simultanen Stimulation lagen bei beiden Untersuchungen ca. 2/3 der Patienten.

Aus unserer Sicht ist daher festzustellen das die Optimierung der AV und VV Zeiten ein sinnvolles Vorgehen ist um den Therapieerfolg einer CRT Therapie zu erhöhen. Einer routinemäßigen Anwendung der AV und VV Optimierung steht bislang allerdings der hohe zeitliche und apparative Aufwand gegenüber. Im zeitlichen Verlauf scheint unseres Erachtens auch die Notwendigkeit zur Reoptimierung der AV und VV Intervalle zu sein um so den langfristigen Therapieerfolg zu sichern, um so der sich eventuell veränderten Ventrikelgröße

und linksventrikulärer Funktion durch Anpassung der AV und VV Zeiten Rechnung zu tragen.

8 Summary

In patients with advanced and refractory chronic heart failure initiated with the introduction of biventricular pacing in cardiac resynchronization therapy as a promising new therapeutic approach and was inducted into the treatment guidelines. The success of this particular pacemaker therapy is based on a correction, cardiac often in patients with chronic heart failure, dyssynchrony present. As evidence for the efficacy of CRT in the meantime a mortality reduction could be demonstrated. The modern therapeutic devices now offer the ability to carry out an individual biventricular pacing with different temporal activation of the left and right ventricles (VV interval) and the time intervals between the atria and ventricles (AV interval) within the so-called sequential biventricular pacing. The acute hemodynamic effects of sequential CRT, as well as any changes over time were examined in the context of this work.

It takes into account the results of invasive hemodynamic measurements by means of direct determination of the maximum left ventricular rate of contraction (LV dp / dt_{max}) of an individual programming of the device system in order to draw conclusions about the effects of biventricular resynchronization paying special tribute to the optimization of AV and VV times . In addition, we investigated using 6-minute walk test, echocardiography and invasive determination of cardiac output, the overall impact of cardiac resynchronization therapy.

The overall clinical benefit of biventricular pacing was found by an increase in walk distance by 6.4% from 371.15 m to 395.00 m after 4 months ago. In this period there was also a decrease in ventricular rate of 4.3% (70.33 mm versus 67.33 mm). Under optimized therapy improved the specific echocardiographic EF of 27.33% to 31%, which is an increase of 13.6%. Due to the optimized biventricular pacing was the certain invasive cardiac output after a month of 4.19 l / min without stimulation to be 5.16 l / min increase, representing an increase of 28%. Even after 4 months was between self-pace and optimized AV

and VV stimulation, an increase in cardiac output by 16.3% detectable. The invasive measurement of left ventricular maximum rate of rise was found, both after one month (+ 12.1%) and after four months (+ 3.33%) an increase in simultaneous biventricular pacing as an expression of increased inotropy. Then carried out an optimization of AV and VV time showed in the 1 month control, a further increase of dp / dt , at 6.11% compared to simultaneous biventricular pacing. This effect of optimization could be detected even after 4 months, this resulted in an increase in the rate of rise to 6.99% by optimizing to the simultaneous stimulation.

Over time could be achieved by re-optimization of biventricular system, an increase of left ventricular rate of rise of 4.1% over the originally optimized programming. To achieve an optimal outcome of CRT in the patients, 9 patients had a reprogramming of the AV and VV intervals be compared to the baseline examination.

The summary evaluation of the stimulation modes have been found both in the baseline and 4 months in the control of a displacement of primary left ventricular stimulation, followed by a primarily right ventricular pacing, and only a small proportion of patients most likely to benefit from a simultaneous stimulation. In an interval of ± 20 ms compared to a simultaneous stimulation of both studies were approximately 2 / 3 of patients.

From our perspective, it must therefore increase the optimization of AV and VV time a useful approach to the therapeutic success of CRT therapy. A routine application of AV and VV optimization currently stands, however, compared to the high temporal and expenditure on equipment. Over time we feel the need seems to optimization of AV and VV intervals again to be the more secure the long-term therapeutic success, so as to reflect a possible change in ventricular and left ventricular function by adjusting AV and VV time account.

9 Literaturverzeichnis

Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. N.Engl.J.Med. 316.23 (1987): 1429-35.

The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. N.Engl.J.Med. 319.7 (1988): 385-92.

Effect of verapamil on mortality and major events after acute myocardial infarction (the Danish Verapamil Infarction Trial II--DAVIT II). Am.J.Cardiol. 66.10 (1990): 779-85.

Xamoterol in severe heart failure. The Xamoterol in Severe Heart Failure Study Group. Lancet 336.8706 (1990): 1-6.

Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. N.Engl.J.Med. 325.5 (1991): 293-302.

Guidelines for the evaluation and management of heart failure. Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Evaluation and Management of Heart Failure). Circulation 92.9 (1995): 2764-84.

ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Lancet 345.8951 (1995): 669-85.

A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. N.Engl.J.Med. 337.22 (1997): 1576-83.

The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. The Digitalis Investigation Group. N.Engl.J.Med. 336.8 (1997): 525-33.

Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). Lancet 353.9169 (1999): 2001-07.

The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. Lancet 353.9146 (1999): 9-13.

A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. N.Engl.J.Med. 344.22 (2001): 1659-67.

80. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AKDÄ).
Therapieempfehlungen "Chronische Herzinsuffizienz". 2. Auflage. 2001. Köln. Ref Type: Serial
(Book, Monograph)
- Abraham, W. T. "Beta-blockers: the new standard of therapy for mild heart failure."
Arch. Intern. Med. 160.9 (2000): 1237-47.
- Abraham, W. T. "Rationale and design of a randomized clinical trial to assess the safety and efficacy of cardiac resynchronization therapy in patients with advanced heart failure: the Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE)." J. Card Fail. 6.4 (2000): 369-80.
- Abraham, W. T. et al. "Cardiac resynchronization in chronic heart failure." N. Engl. J. Med. 346.24 (2002): 1845-53.
- Acker, M. A. "Dynamic cardiomyoplasty: at the crossroads." Ann. Thorac. Surg. 68.2 (1999): 750-55.
- Albertsen, A. E. et al. "Left ventricular lead performance in cardiac resynchronization therapy: impact of lead localization and complications." Pacing Clin. Electrophysiol. 28.6 (2005): 483-88.
- Alonso, C. et al. "Six year experience of transvenous left ventricular lead implantation for permanent biventricular pacing in patients with advanced heart failure: technical aspects." Heart 86.4 (2001): 405-10.
- Antonios, T. F. and G. A. MacGregor. "Salt--more adverse effects." Lancet 348.9022 (1996): 250-51.
- Antonios, T. F. and G. A. MacGregor. "Salt--more adverse effects." Lancet 348.9022 (1996): 250-51.
- Anversa, P., J. Kajstura, and G. Olivetti. "Myocyte death in heart failure." Curr. Opin. Cardiol. 11.3 (1996): 245-51.
- Aranda, J. M., Jr. et al. "Cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and conduction abnormalities other than left bundle-branch block: analysis of the Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE)." Clin. Cardiol. 27.12 (2004): 678-82.
- Auricchio, A. and W. T. Abraham. "Cardiac resynchronization therapy: current state of the art: cost versus benefit." Circulation 109.3 (2004): 300-07.
- Auricchio, A. et al. "Cardiac resynchronization therapy restores optimal atrioventricular mechanical timing in heart failure patients with ventricular conduction delay." J. Am. Coll. Cardiol. 39.7 (2002): 1163-69.
- Auricchio, A. et al. "Transvenous biventricular pacing for heart failure: can the obstacles be overcome?" Am. J. Cardiol. 83.5B (1999): 136D-42D.
- Auricchio, A. et al. "Effect of pacing chamber and atrioventricular delay on acute systolic function of paced patients with congestive heart failure. The Pacing Therapies for Congestive

- Heart Failure Study Group. The Guidant Congestive Heart Failure Research Group." Circulation 99.23 (1999): 2993-3001.
- Auricchio, A. et al. "Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay." J.Am.Coll.Cardiol. 39.12 (2002): 2026-33.
- Baker, D. W. and R. F. Wright. "Management of heart failure. IV. Anticoagulation for patients with heart failure due to left ventricular systolic dysfunction." JAMA 272.20 (1994): 1614-18.
- Bakker, P. F. et al. "Biventricular pacing in end-stage heart failure improves functional capacity and left ventricular function." J.Interv.Card Electrophysiol. 4.2 (2000): 395-404.
- Baldasseroni, S. et al. "Left bundle-branch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality rate in 5517 outpatients with congestive heart failure: a report from the Italian network on congestive heart failure." Am.Heart J. 143.3 (2002): 398-405.
- Bansch, D. et al. "Primary prevention of sudden cardiac death in idiopathic dilated cardiomyopathy: the Cardiomyopathy Trial (CAT)." Circulation 105.12 (2002): 1453-58.
- Bardy, G. H. et al. "Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure." N.Engl.J.Med. 352.3 (2005): 225-37.
- Barjon, J. N. et al. "Chronic renal and neurohumoral effects of the calcium entry blocker nisoldipine in patients with congestive heart failure." J.Am.Coll.Cardiol. 9.3 (1987): 622-30.
- Bax, J. J. et al. "Cardiac resynchronization therapy: Part 2--issues during and after device implantation and unresolved questions." J.Am.Coll.Cardiol. 46.12 (2005): 2168-82.
- Bax, J. J. et al. "Echocardiographic evaluation of cardiac resynchronization therapy: ready for routine clinical use? A critical appraisal." J.Am.Coll.Cardiol. 44.1 (2004): 1-9.
- Belardinelli, R. et al. "Low intensity exercise training in patients with chronic heart failure." J.Am.Coll.Cardiol. 26.4 (1995): 975-82.
- Bhatta, L. et al. "Complications of biventricular pacing." Curr.Opin.Cardiol. 19.1 (2004): 31-35.
- Bittner, V. et al. "Prediction of mortality and morbidity with a 6-minute walk test in patients with left ventricular dysfunction. SOLVD Investigators." JAMA 270.14 (1993): 1702-07.
- Blanc, J. J. et al. "Evaluation of different ventricular pacing sites in patients with severe heart failure: results of an acute hemodynamic study." Circulation 96.10 (1997): 3273-77.
- Bocchi, E. A. et al. "Clinical outcome after left ventricular surgical remodeling in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy referred for heart transplantation: short-term results." Circulation 96.9 Suppl (1997): II-71.
- Bordachar, P. et al. "Echocardiographic parameters of ventricular dyssynchrony validation in patients with heart failure using sequential biventricular pacing." J.Am.Coll.Cardiol. 44.11 (2004): 2157-65.
- Bordachar, P. et al. "Echocardiographic assessment during exercise of heart failure patients with cardiac resynchronization therapy." Am.J.Cardiol. 97.11 (2006): 1622-25.

- Boriani, G. et al. "Randomized comparison of simultaneous biventricular stimulation versus optimized interventricular delay in cardiac resynchronization therapy. The Resynchronization for the Hemodynamic Treatment for Heart Failure Management II implantable cardioverter defibrillator (RHYTHM II ICD) study." Am.Heart J. 151.5 (2006): 1050-58.
- Bramlet, D. A. et al. "Effect of rate-dependent left bundle branch block on global and regional left ventricular function." Circulation 67.5 (1983): 1059-65.
- Brater, D. C. "Benefits and risks of torasemide in congestive heart failure and essential hypertension." Drug Saf 14.2 (1996): 104-20.
- Braun, M. U. et al. "Impedance cardiography as a noninvasive technique for atrioventricular interval optimization in cardiac resynchronization therapy." J.Interv.Card Electrophysiol. 13.3 (2005): 223-29.
- Braunwald, E. "The Denolin lecture. Congestive heart failure: a half century perspective." Eur.Heart J. 22.10 (2001): 825-36.
- Breithardt, O. A. et al. "Acute effects of cardiac resynchronization therapy on functional mitral regurgitation in advanced systolic heart failure." J.Am.Coll.Cardiol. 41.5 (2003): 765-70.
- Breithardt, O. A. et al. "Echocardiographic quantification of left ventricular asynchrony predicts an acute hemodynamic benefit of cardiac resynchronization therapy." J.Am.Coll.Cardiol. 40.3 (2002): 536-45.
- Bristow, M. R. "Changes in myocardial and vascular receptors in heart failure." J.Am.Coll.Cardiol. 22.4 Suppl A (1993): 61A-71A.
- Bristow, M. R. et al. "Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure." N.Engl.J.Med. 350.21 (2004): 2140-50.
- Brown, N. J. and D. E. Vaughan. "Angiotensin-converting enzyme inhibitors." Circulation 97.14 (1998): 1411-20.
- Burri, H. and R. Lerch. "Echocardiography and patient selection for cardiac resynchronization therapy: a critical appraisal." Heart Rhythm. 3.4 (2006): 474-79.
- Burri, H. et al. "Optimization of device programming for cardiac resynchronization therapy." Pacing Clin.Electrophysiol. 29.12 (2006): 1416-25.
- Butter, C. et al. "Effect of resynchronization therapy stimulation site on the systolic function of heart failure patients." Circulation 104.25 (2001): 3026-29.
- Butter, C. et al. "Cardiac resynchronization therapy optimization by finger plethysmography." Heart Rhythm. 1.5 (2004): 568-75.
- Cazeau, S. et al. "Echocardiographic modeling of cardiac dyssynchrony before and during multisite stimulation: a prospective study." Pacing Clin.Electrophysiol. 26.1 Pt 2 (2003): 137-43.
- Cazeau, S. et al. "Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay." N.Engl.J.Med. 344.12 (2001): 873-80.

- Cazeau, S. et al. "Multisite pacing for end-stage heart failure: early experience." Pacing Clin.Electrophysiol. 19.11 Pt 2 (1996): 1748-57.
- Channer, K. S. et al. "Combination diuretic treatment in severe heart failure: a randomised controlled trial." Br.Heart J. 71.2 (1994): 146-50.
- Cheitlin, M. D. et al. "ACC/AHA Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Clinical Application of Echocardiography). Developed in collaboration with the American Society of Echocardiography." Circulation 95.6 (1997): 1686-744.
- Cho, G. Y. et al. "Mechanical dyssynchrony assessed by tissue Doppler imaging is a powerful predictor of mortality in congestive heart failure with normal QRS duration." J.Am.Coll.Cardiol. 46.12 (2005): 2237-43.
- Chu, S. H. and R. B. Hsu. "Current status of artificial hearts and ventricular assist devices." J.Formos.Med.Assoc. 99.2 (2000): 79-85.
- Cleland, J. G. et al. "The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure." N.Engl.J.Med. 352.15 (2005): 1539-49.
- Coats, A. J. et al. "Effects of physical training in chronic heart failure." Lancet 335.8681 (1990): 63-66.
- Coats, A. J. et al. "Controlled trial of physical training in chronic heart failure. Exercise performance, hemodynamics, ventilation, and autonomic function." Circulation 85.6 (1992): 2119-31.
- Cody, R. J. et al. "Plasma endothelin correlates with the extent of pulmonary hypertension in patients with chronic congestive heart failure." Circulation 85.2 (1992): 504-09.
- Cohn, J. N. et al. "Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study." N.Engl.J.Med. 314.24 (1986): 1547-52.
- Cohn, J. N., R. Ferrari, and N. Sharpe. "Cardiac remodeling--concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling." J.Am.Coll.Cardiol. 35.3 (2000): 569-82.
- Cohn, J. N. et al. "A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure." N.Engl.J.Med. 325.5 (1991): 303-10.
- Cohn, J. N. and G. Tognoni. "A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure." N.Engl.J.Med. 345.23 (2001): 1667-75.
- Cohn, J. N. et al. "Effect of the calcium antagonist felodipine as supplementary vasodilator therapy in patients with chronic heart failure treated with enalapril: V-HeFT III. Vasodilator-Heart Failure Trial (V-HeFT) Study Group." Circulation 96.3 (1997): 856-63.

- Colucci, W. S. et al. "Intravenous nesiritide, a natriuretic peptide, in the treatment of decompensated congestive heart failure. Nesiritide Study Group." N.Engl.J.Med. 343.4 (2000): 246-53.
- Conway, N. "Haemodynamics effects of ethyl alcohol in coronary heart disease." Br.Heart J. 76 (2005): 581-82.
- Cowburn, P. J. et al. "Endothelin B receptors are functionally important in mediating vasoconstriction in the systemic circulation in patients with left ventricular systolic dysfunction." J.Am.Coll.Cardiol. 33.4 (1999): 932-38.
- Cowie, M. R. et al. "The epidemiology of heart failure." Eur.Heart J. 18.2 (1997): 208-25.
- Cowie, M. R. et al. "Incidence and aetiology of heart failure; a population-based study." Eur.Heart J. 20.6 (1999): 421-28.
- Curtis, J. P. et al. "The association of left ventricular ejection fraction, mortality, and cause of death in stable outpatients with heart failure." J.Am.Coll.Cardiol. 42.4 (2003): 736-42.
- Cury, P. M. et al. "Autopsy findings in early and late postoperative death after partial left ventriculectomy." Ann.Thorac.Surg. 69.3 (2000): 769-73.
- Da Costa, A. et al. "Antibiotic prophylaxis for permanent pacemaker implantation: a meta-analysis." Circulation 97.18 (1998): 1796-801.
- Dattilo, A. M. and P. M. Kris-Etherton. "Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis." Am.J.Clin.Nutr. 56.2 (1992): 320-28.
- Daubert, J. C. et al. "Permanent left ventricular pacing with transvenous leads inserted into the coronary veins." Pacing Clin.Electrophysiol. 21.1 Pt 2 (1998): 239-45.
- de Lemos, J. A. et al. "The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes." N.Engl.J.Med. 345.14 (2001): 1014-21.
- De Maria, R. et al. "Comparison of clinical findings in idiopathic dilated cardiomyopathy in women versus men. The Italian Multicenter Cardiomyopathy Study Group (SPIC)." Am.J.Cardiol. 72.7 (1993): 580-85.
- De Martino, G. et al. "A randomized comparison of alternative techniques to achieve coronary sinus cannulation during biventricular implantation procedures." J.Interv.Card Electrophysiol. 10.3 (2004): 227-30.
- De Nicola, L. et al. "Pathophysiological role and diuretic efficacy of atrial natriuretic peptide in renal patients." J.Am.Soc.Nephrol. 8.3 (1997): 445-55.
- Dec, G. W. and V. Fuster. "Idiopathic dilated cardiomyopathy." N.Engl.J.Med. 331.23 (1994): 1564-75.
- Delfino, J. G. et al. "Comparison of myocardial velocities obtained with magnetic resonance phase velocity mapping and tissue Doppler imaging in normal subjects and patients with left ventricular dyssynchrony." J.Magn Reson.Imaging 24.2 (2006): 304-11.

- Desai, A. S. et al. "Implantable defibrillators for the prevention of mortality in patients with nonischemic cardiomyopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials." JAMA 292.23 (2004): 2874-79.
- Di Lenarda, A. et al. "Changing mortality in dilated cardiomyopathy. The Heart Muscle Disease Study Group." Br.Heart J. 72.6 Suppl (1994): S46-S51.
- Dunkman, W. B. et al. "Incidence of thromboembolic events in congestive heart failure. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group." Circulation 87.6 Suppl (1993): VI94-101.
- Egoavil, C. A. et al. "Cardiac resynchronization therapy in patients with right bundle branch block: analysis of pooled data from the MIRACLE and Contak CD trials." Heart Rhythm. 2.6 (2005): 611-15.
- Eichenholz, P. W. et al. "Tumor necrosis factor challenges in canines: patterns of cardiovascular dysfunction." Am.J.Physiol 263.3 Pt 2 (1992): H668-H675.
- el Banayosy, A. et al. "Long-term mechanical circulatory support." Thorac.Cardiovasc.Surg. 45.3 (1997): 127-30.
- Enright, P. L. and D. L. Sherrill. "Reference equations for the six-minute walk in healthy adults." Am.J.Respir.Crit Care Med. 158.5 Pt 1 (1998): 1384-87.
- Etienne, Y. et al. "Evaluation of left ventricular based pacing in patients with congestive heart failure and atrial fibrillation." Am.J.Cardiol. 83.7 (1999): 1138-40, A9.
- Etoch, S. W. et al. "Results after partial left ventriculectomy versus heart transplantation for idiopathic cardiomyopathy." J.Thorac.Cardiovasc.Surg. 117.5 (1999): 952-59.
- Exner, D. V. et al. "Beta-adrenergic blocking agent use and mortality in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a post hoc analysis of the Studies of Left Ventricular Dysfunction." J.Am.Coll.Cardiol. 33.4 (1999): 916-23.
- Feigenbaum, H. et al. "Ultrasound measurements of the left ventricle. A correlative study with angiocardiography." Arch.Intern.Med. 129.3 (1972): 461-67.
- Francis, G. S. et al. "Plasma norepinephrine, plasma renin activity, and congestive heart failure. Relations to survival and the effects of therapy in V-HeFT II. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group." Circulation 87.6 Suppl (1993): VI40-VI48.
- Furnary, A. P. et al. "Long-term outcome, survival analysis, and risk stratification of dynamic cardiomyoplasty." J.Thorac.Cardiovasc.Surg. 112.6 (1996): 1640-49.
- Gandhi, S. K. et al. "The pathogenesis of acute pulmonary edema associated with hypertension." N.Engl.J.Med. 344.1 (2001): 17-22.
- Gasparini, M. et al. "Is the outcome of cardiac resynchronization therapy related to the underlying etiology?" Pacing Clin.Electrophysiol. 26.1 Pt 2 (2003): 175-80.
- Gasparini, M. et al. "Beneficial effects of biventricular pacing in patients with a "narrow" QRS." Pacing Clin.Electrophysiol. 26.1 Pt 2 (2003): 169-74.

- Gheorghiade, M. and R. O. Bonow. "Introduction and overview: beta-blocker therapy in the management of chronic heart failure." Am.J.Med. 110 Suppl 7A (2001): 1S-5S.
- GLEASON, W. L. and E. BRAUNWALD. "Studies on the first derivative of the ventricular pressure pulse in man." J.Clin.Invest 41 (1962): 80-91.
- Gold, M. R. et al. "Dual-chamber pacing with a short atrioventricular delay in congestive heart failure: a randomized study." J.Am.Coll.Cardiol. 26.4 (1995): 967-73.
- Goldstein, R. E. et al. "Diltiazem increases late-onset congestive heart failure in postinfarction patients with early reduction in ejection fraction. The Adverse Experience Committee; and the Multicenter Diltiazem Postinfarction Research Group." Circulation 83.1 (1991): 52-60.
- Gorcsan, J., III et al. "Heterogeneous immediate effects of partial left ventriculectomy on cardiac performance." Circulation 97.9 (1998): 839-42.
- Gorenberg, M., A. Marmor, and H. Rotstein. "Detection of chest pain of non-cardiac origin at the emergency room by a new non-invasive device avoiding unnecessary admission to hospital." Emerg.Med.J. 22.7 (2005): 486-89.
- Gosselink, A. T. et al. "Low-dose amiodarone for maintenance of sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation or flutter." JAMA 267.24 (1992): 3289-93.
- Gras, D. et al. "Cardiac resynchronization therapy in advanced heart failure the multicenter InSync clinical study." Eur.J.Heart Fail. 4.3 (2002): 311-20.
- Grines, C. L. et al. "Functional abnormalities in isolated left bundle branch block. The effect of interventricular asynchrony." Circulation 79.4 (1989): 845-53.
- Gurevitch, J. et al. "Tumor necrosis factor-alpha is released from the isolated heart undergoing ischemia and reperfusion." J.Am.Coll.Cardiol. 28.1 (1996): 247-52.
- Gurevitz, O. et al. "Programmable multiple pacing configurations help to overcome high left ventricular pacing thresholds and avoid phrenic nerve stimulation." Pacing Clin.Electrophysiol. 28.12 (2005): 1255-59.
- Gyatt G.H., Thomson P.J, and Sullivan P.J. " The-six-minute walk : A new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. : , ; ." Can.med.Assoc J. 132 (1985): 919-23.
- Habib, F. M. et al. "Tumour necrosis factor and inducible nitric oxide synthase in dilated cardiomyopathy." Lancet 347.9009 (1996): 1151-55.
- Hambrecht, R. et al. "Regular physical exercise corrects endothelial dysfunction and improves exercise capacity in patients with chronic heart failure." Circulation 98.24 (1998): 2709-15.
- Hambrecht, R. et al. "Physical training in patients with stable chronic heart failure: effects on cardiorespiratory fitness and ultrastructural abnormalities of leg muscles." J.Am.Coll.Cardiol. 25.6 (1995): 1239-49.
- Hamdan, M. H. et al. "Biventricular pacing decreases sympathetic activity compared with right ventricular pacing in patients with depressed ejection fraction." Circulation 102.9 (2000): 1027-32.

- Hankey, C. R. et al. "Effects of moderate weight loss on anginal symptoms and indices of coagulation and fibrinolysis in overweight patients with angina pectoris." Eur.J.Clin.Nutr. 56.10 (2002): 1039-45.
- Hansky, B. et al. "[Left ventricular pacing and CRT. What CV lead fits into which vein?]." Herzschrittmacherther.Elektrophysiol. 17 Suppl 1 (2006): I14-I19.
- Harrington, D. and A. J. Coats. "Mechanisms of exercise intolerance in congestive heart failure." Curr.Opin.Cardiol. 12.3 (1997): 224-32.
- Hay, I. et al. "Short-term effects of right-left heart sequential cardiac resynchronization in patients with heart failure, chronic atrial fibrillation, and atrioventricular nodal block." Circulation 110.22 (2004): 3404-10.
- Ho, K. K. et al. "Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects." Circulation 88.1 (1993): 107-15.
- Ho, S. Y., D. Sanchez-Quintana, and A. E. Becker. "A review of the coronary venous system: a road less travelled." Heart Rhythm. 1.1 (2004): 107-12.
- Hochleitner, M. et al. "Usefulness of physiologic dual-chamber pacing in drug-resistant idiopathic dilated cardiomyopathy." Am.J.Cardiol. 66.2 (1990): 198-202.
- Hogg, K., K. Swedberg, and J. McMurray. "Heart failure with preserved left ventricular systolic function; epidemiology, clinical characteristics, and prognosis." J.Am.Coll.Cardiol. 43.3 (2004): 317-27.
- Hoppe, U. C. et al. "[Guidelines for therapy of chronic heart failure]." Z.Kardiol. 94.8 (2005): 488-509.
- Horgan, M. J. et al. "TNF-alpha release in endotoxemia contributes to neutrophil-dependent pulmonary edema." Am.J.Physiol 264.4 Pt 2 (1993): H1161-H1165.
- Hosenpud, J. D. et al. "The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: eighteenth Official Report-2001." J.Heart Lung Transplant. 20.8 (2001): 805-15.
- Hunt, S. A. et al. "ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society." Circulation 112.12 (2005): e154-e235.
- Hunt, S. A. et al. "ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): Developed in

- Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation; Endorsed by the Heart Failure Society of America." Circulation 104.24 (2001): 2996-3007.
- Hystad, M. E. et al. "Regional cardiac expression and concentration of natriuretic peptides in patients with severe chronic heart failure." Acta Physiol Scand. 171.4 (2001): 395-403.
- Jacquet, L. et al. "Successful bridge to retransplantation with the wearable Novacor left ventricular assist system." J.Heart Lung Transplant. 15.6 (1996): 620-22.
- Jansen, A. H. et al. "Correlation of echo-Doppler optimization of atrioventricular delay in cardiac resynchronization therapy with invasive hemodynamics in patients with heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy." Am.J.Cardiol. 97.4 (2006): 552-57.
- Jessup, M. and S. Brozena. "Heart failure." N.Engl.J.Med. 348.20 (2003): 2007-18.
- Kadish, A. et al. "Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy." N.Engl.J.Med. 350.21 (2004): 2151-58.
- Kannel, W. B. et al. "Role of blood pressure in the development of congestive heart failure. The Framingham study." N.Engl.J.Med. 287.16 (1972): 781-87.
- Kannel, W. B., K. Ho, and T. Thom. "Changing epidemiological features of cardiac failure." Br.Heart J. 72.2 Suppl (1994): S3-S9.
- Kapadia, S. R. et al. "Hemodynamic regulation of tumor necrosis factor-alpha gene and protein expression in adult feline myocardium." Circ.Res. 81.2 (1997): 187-95.
- Kass, D. A. et al. "Improved left ventricular mechanics from acute VDD pacing in patients with dilated cardiomyopathy and ventricular conduction delay." Circulation 99.12 (1999): 1567-73.
- Kerlan, J. E. et al. "Prospective comparison of echocardiographic atrioventricular delay optimization methods for cardiac resynchronization therapy." Heart Rhythm. 3.2 (2006): 148-54.
- Kindermann, M. et al. "Optimizing the AV delay in DDD pacemaker patients with high degree AV block: mitral valve Doppler versus impedance cardiography." Pacing Clin.Electrophysiol. 20.10 Pt 1 (1997): 2453-62.
- Kiviniemi, M. S. et al. "Complications related to permanent pacemaker therapy." Pacing Clin.Electrophysiol. 22.5 (1999): 711-20.
- Korfer, R. et al. "Single-center experience with the thoratec ventricular assist device." J.Thorac.Cardiovasc.Surg. 119.3 (2000): 596-600.
- Kromer, E. P. "[Angiotensin-II-receptor antagonists for cardiac insufficiency]." Internist (Berl) 41.9 (2000): 917-24.
- Krum, H. "The Task Force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: full text (update 2005)." Eur.Heart J. 26.22 (2005): 2472-74.

- Kuhlkamp, V. "Initial experience with an implantable cardioverter-defibrillator incorporating cardiac resynchronization therapy." J.Am.Coll.Cardiol. 39.5 (2002): 790-97.
- Kurzidim, K. et al. "Invasive optimization of cardiac resynchronization therapy: role of sequential biventricular and left ventricular pacing." Pacing Clin.Electrophysiol. 28.8 (2005): 754-61.
- Lawo, T. et al. "Electrical signals applied during the absolute refractory period: an investigational treatment for advanced heart failure in patients with normal QRS duration." J.Am.Coll.Cardiol. 46.12 (2005): 2229-36.
- Leclercq, C. and D. A. Kass. "Retiming the failing heart: principles and current clinical status of cardiac resynchronization." J.Am.Coll.Cardiol. 39.2 (2002): 194-201.
- Leclercq, C. et al. "Comparative effects of permanent biventricular and right-univentricular pacing in heart failure patients with chronic atrial fibrillation." Eur.Heart J. 23.22 (2002): 1780-87.
- Lee, W., R. Rokey, and D. B. Cotton. "Noninvasive maternal stroke volume and cardiac output determinations by pulsed Doppler echocardiography." Am.J.Obstet.Gynecol. 158.3 Pt 1 (1988): 505-10.
- Lee, W. H. and M. Packer. "Prognostic importance of serum sodium concentration and its modification by converting-enzyme inhibition in patients with severe chronic heart failure." Circulation 73.2 (1986): 257-67.
- Lemke, B., B. Nowak, and D. Pfeiffer. "[Guidelines for heart pacemaker therapy]." Z.Kardiol. 94.10 (2005): 704-20.
- Leon, A. R. et al. "Cardiac resynchronization with sequential biventricular pacing for the treatment of moderate-to-severe heart failure." J.Am.Coll.Cardiol. 46.12 (2005): 2298-304.
- Levy, D. et al. "Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure." N.Engl.J.Med. 347.18 (2002): 1397-402.
- Linde, C. et al. "Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the MULTISite STimulation in cardiomyopathy (MUSTIC) study." J.Am.Coll.Cardiol. 40.1 (2002): 111-18.
- Lipchenca, I. et al. "Inhibition of biventricular pacemakers by oversensing of far-field atrial depolarization." Pacing Clin.Electrophysiol. 25.3 (2002): 365-67.
- Lipkin, D. P. et al. "Factors determining symptoms in heart failure: comparison of fast and slow exercise tests." Br.Heart J. 55.5 (1986): 439-45.
- Lloyd-Jones, D. M. et al. "Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study." Circulation 106.24 (2002): 3068-72.
- Macdonald, P. S. et al. "Tolerability and efficacy of carvedilol in patients with New York Heart Association class IV heart failure." J.Am.Coll.Cardiol. 33.4 (1999): 924-31.

- Mair, J., A. Hammerer-Lercher, and B. Puschendorf. "The impact of cardiac natriuretic peptide determination on the diagnosis and management of heart failure." Clin.Chem.Lab Med. 39.7 (2001): 571-88.
- Mann, D. L. et al. "Adrenergic effects on the biology of the adult mammalian cardiocyte." Circulation 85.2 (1992): 790-804.
- Marcus, G. M. et al. "Septal to posterior wall motion delay fails to predict reverse remodeling or clinical improvement in patients undergoing cardiac resynchronization therapy." J.Am.Coll.Cardiol. 46.12 (2005): 2208-14.
- Mason, D. T. et al. "Assessment of cardiac contractility. The relation between the rate of pressure rise and ventricular pressure during isovolumic systole." Circulation 44.1 (1971): 47-58.
- Massie, B. M. and N. B. Shah. "The heart failure epidemic: magnitude of the problem and potential mitigating approaches." Curr.Opin.Cardiol. 11.3 (1996): 221-26.
- McAlister, F. A. et al. "Systematic review: cardiac resynchronization in patients with symptomatic heart failure." Ann.Intern.Med. 141.5 (2004): 381-90.
- McKee, P. A. et al. "The natural history of congestive heart failure: the Framingham study." N.Engl.J.Med. 285.26 (1971): 1441-46.
- McMurray, J. J. et al. "Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial." Lancet 362.9386 (2003): 767-71.
- McMurray, J. J. et al. "Plasma endothelin in chronic heart failure." Circulation 85.4 (1992): 1374-79.
- McMurray, J. J. and S. Stewart. "Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure." Heart 83.5 (2000): 596-602.
- Meisel, E. et al. "Investigation of coronary venous anatomy by retrograde venography in patients with malignant ventricular tachycardia." Circulation 104.4 (2001): 442-47.
- Meldrum, D. R. "Tumor necrosis factor in the heart." Am.J.Physiol 274.3 Pt 2 (1998): R577-R595.
- Meldrum, D. R. et al. "Hydrogen peroxide induces tumor necrosis factor alpha-mediated cardiac injury by a P38 mitogen-activated protein kinase-dependent mechanism." Surgery 124.2 (1998): 291-96.
- Meluzin, J. et al. "A fast and simple echocardiographic method of determination of the optimal atrioventricular delay in patients after biventricular stimulation." Pacing Clin.Electrophysiol. 27.1 (2004): 58-64.
- Minden, H. H. et al. "[From guiding catheter to coronary sinus lead]." Herzschrittmacherther.Elektrophysiol. 17 Suppl 1 (2006): I7-13.

- Molhoek, S. G. et al. "Comparison of response to cardiac resynchronization therapy in patients with sinus rhythm versus chronic atrial fibrillation." Am.J.Cardiol. 94.12 (2004): 1506-09.
- Morales, D. L. et al. "Six-year experience of caring for forty-four patients with a left ventricular assist device at home: safe, economical, necessary." J.Thorac.Cardiovasc.Surg. 119.2 (2000): 251-59.
- Morales, M. A. et al. "Atrioventricular delay optimization by doppler-derived left ventricular dP/dt improves 6-month outcome of resynchronized patients." Pacing Clin.Electrophysiol. 29.6 (2006): 564-68.
- Mortensen, P. T. et al. "Sequential biventricular pacing: evaluation of safety and efficacy." Pacing Clin.Electrophysiol. 27.3 (2004): 339-45.
- Moss, A. J. et al. "Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction." N.Engl.J.Med. 346.12 (2002): 877-83.
- Mueller, C. et al. "Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea." N.Engl.J.Med. 350.7 (2004): 647-54.
- Mussivand, T. "Mechanical circulatory devices for the treatment of heart failure." J.Card Surg. 14.3 (1999): 218-28.
- Nelson, G. S. et al. "Left ventricular or biventricular pacing improves cardiac function at diminished energy cost in patients with dilated cardiomyopathy and left bundle-branch block." Circulation 102.25 (2000): 3053-59.
- Nelson, G. S. et al. "Predictors of systolic augmentation from left ventricular preexcitation in patients with dilated cardiomyopathy and intraventricular conduction delay." Circulation 101.23 (2000): 2703-09.
- Nilsson, L. B. et al. "Thermodilution cardiac output--are three injections enough?" Acta Anaesthesiol.Scand. 48.10 (2004): 1322-27.
- Nishimura, R. A. et al. "Mechanism of hemodynamic improvement by dual-chamber pacing for severe left ventricular dysfunction: an acute Doppler and catheterization hemodynamic study." J.Am.Coll.Cardiol. 25.2 (1995): 281-88.
- Notabartolo, D. et al. "Usefulness of the peak velocity difference by tissue Doppler imaging technique as an effective predictor of response to cardiac resynchronization therapy." Am.J.Cardiol. 94.6 (2004): 817-20.
- O'Donnell, D. et al. "Long-term variations in optimal programming of cardiac resynchronization therapy devices." Pacing Clin.Electrophysiol. 28 Suppl 1 (2005): S24-S26.
- Pacher, R. et al. "Prognostic impact of big endothelin-1 plasma concentrations compared with invasive hemodynamic evaluation in severe heart failure." J.Am.Coll.Cardiol. 27.3 (1996): 633-41.

- Packer, M. et al. "The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group." N.Engl.J.Med. 334.21 (1996): 1349-55.
- Panidis, I. P. et al. "Diastolic mitral regurgitation in patients with atrioventricular conduction abnormalities: a common finding by Doppler echocardiography." J.Am.Coll.Cardiol. 7.4 (1986): 768-74.
- Patterson, J. H. et al. "Oral torsemide in patients with chronic congestive heart failure: effects on body weight, edema, and electrolyte excretion. Torsemide Investigators Group." Pharmacotherapy 14.5 (1994): 514-21.
- Pehrsson, S. K. "Multicentre comparison between slow-release furosemide and bendroflumethiazide in congestive heart failure." Eur.J.Clin.Pharmacol. 28.3 (1985): 235-39.
- Pennington, D. G. et al. "Eight years' experience with bridging to cardiac transplantation." J.Thorac.Cardiovasc.Surg. 107.2 (1994): 472-80.
- Perego, G. B. et al. "Simultaneous vs. sequential biventricular pacing in dilated cardiomyopathy: an acute hemodynamic study." Eur.J.Heart Fail. 5.3 (2003): 305-13.
- Phillips, P. A. et al. "Angiotensin II-induced thirst and vasopressin release in man." Clin.Sci.(Lond) 68.6 (1985): 669-74.
- Pitt, B. et al. "Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial--the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II." Lancet 355.9215 (2000): 1582-87.
- Pitt, B. et al. "Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction." N.Engl.J.Med. 348.14 (2003): 1309-21.
- Pitt, B. et al. "Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE)." Lancet 349.9054 (1997): 747-52.
- Pitt, B. et al. "The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators." N.Engl.J.Med. 341.10 (1999): 709-17.
- Pitzalis, M. V. et al. "Cardiac resynchronization therapy tailored by echocardiographic evaluation of ventricular asynchrony." J.Am.Coll.Cardiol. 40.9 (2002): 1615-22.
- Porciani, M. C. et al. "Echocardiographic examination of atrioventricular and interventricular delay optimization in cardiac resynchronization therapy." Am.J.Cardiol. 95.9 (2005): 1108-10.
- Prinzen, F. W. and M. Peschar. "Relation between the pacing induced sequence of activation and left ventricular pump function in animals." Pacing Clin.Electrophysiol. 25.4 Pt 1 (2002): 484-98.
- Psaty, B. M. et al. "Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis." JAMA 289.19 (2003): 2534-44.

- Pullicino, P. M., J. L. Halperin, and J. L. Thompson. "Stroke in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction." Neurology 54.2 (2000): 288-94.
- Puri, S. et al. "Increased alveolar/capillary membrane resistance to gas transfer in patients with chronic heart failure." Br.Heart J. 72.2 (1994): 140-44.
- Ramanathan, C. et al. "Activation and repolarization of the normal human heart under complete physiological conditions." Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A 103.16 (2006): 6309-14.
- Rauchhaus, M. and U. Muller-Werdan. "[Cytokines in heart diseases]." Internist (Berl) 42.1 (2001): 75-84.
- Reisin, E. et al. "Effect of weight loss without salt restriction on the reduction of blood pressure in overweight hypertensive patients." N.Engl.J.Med. 298.1 (1978): 1-6.
- Remme, W. J. "Congestive heart failure--pathophysiology and medical treatment." J.Cardiovasc.Pharmacol. 8 Suppl 1 (1986): S36-S52.
- Reuter, S. et al. "Comparison of characteristics in responders versus nonresponders with biventricular pacing for drug-resistant congestive heart failure." Am.J.Cardiol. 89.3 (2002): 346-50.
- Richardson, A. et al. "Double-blind comparison of captopril alone against frusemide plus amiloride in mild heart failure." Lancet 2.8561 (1987): 709-11.
- Rihal, C. S. et al. "The utility of clinical, electrocardiographic, and roentgenographic variables in the prediction of left ventricular function." Am.J.Cardiol. 75.4 (1995): 220-23.
- Ritter, P. et al. "Determination of the optimal atrioventricular delay in DDD pacing. Comparison between echo and peak endocardial acceleration measurements." Europace. 1.2 (1999): 126-30.
- Roger, V. L. et al. "Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population." JAMA 292.3 (2004): 344-50.
- Rosenqvist, M. et al. "Relative importance of activation sequence compared to atrioventricular synchrony in left ventricular function." Am.J.Cardiol. 67.2 (1991): 148-56.
- Rousseau, M. F. et al. "Progression of left ventricular dysfunction secondary to coronary artery disease, sustained neurohormonal activation and effects of ibopamine therapy during long-term therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitor." Am.J.Cardiol. 73.7 (1994): 488-93.
- Sack, S. et al. "Stimulation of the left ventricle through the coronary sinus with a newly developed 'over the wire' lead system--early experiences with lead handling and positioning." Europace. 3.4 (2001): 317-23.
- Sahn, D. J. et al. "Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements." Circulation 58.6 (1978): 1072-83.
- Saito, Y. et al. "Atrial natriuretic polypeptide (ANP) in human ventricle. Increased gene expression of ANP in dilated cardiomyopathy." Biochem.Biophys.Res.Commun. 148.1 (1987): 211-17.

- Sarter, B. H. and F. E. Marchlinski. "Redefining the role of digoxin in the treatment of atrial fibrillation." Am.J.Cardiol. 69.18 (1992): 71G-8G.
- Sawhney, N. S. et al. "Randomized prospective trial of atrioventricular delay programming for cardiac resynchronization therapy." Heart Rhythm. 1.5 (2004): 562-67.
- Schoeller, R. et al. "First- or second-degree atrioventricular block as a risk factor in idiopathic dilated cardiomyopathy." Am.J.Cardiol. 71.8 (1993): 720-26.
- Schrier, R. W. and W. T. Abraham. "Hormones and hemodynamics in heart failure." N.Engl.J.Med. 341.8 (1999): 577-85.
- Seibold, A. et al. "Cloning of the human type-2 vasopressin receptor gene." Ann.N.Y.Acad.Sci. 689 (1993): 570-72.
- Senni, M. and M. M. Redfield. "Heart failure with preserved systolic function. A different natural history?" J.Am.Coll.Cardiol. 38.5 (2001): 1277-82.
- Sharma, A. D. et al. "Percent right ventricular pacing predicts outcomes in the DAVID trial." Heart Rhythm. 2.8 (2005): 830-34.
- Sharpe, N. and R. Doughty. "Epidemiology of heart failure and ventricular dysfunction." Lancet 352 Suppl 1 (1998): S13-S17.
- Sheldon, R. et al. "Identification of patients most likely to benefit from implantable cardioverter-defibrillator therapy: the Canadian Implantable Defibrillator Study." Circulation 101.14 (2000): 1660-64.
- Sherman, L. G. et al. "Piretanide, a potent diuretic with potassium-sparing properties, for the treatment of congestive heart failure." Clin.Pharmacol.Ther. 40.5 (1986): 587-94.
- Silvet, H. et al. "Prognostic implications of increased QRS duration in patients with moderate and severe left ventricular systolic dysfunction." Am.J.Cardiol. 88.2 (2001): 182-5, A6.
- Sogaard, P. et al. "Sequential versus simultaneous biventricular resynchronization for severe heart failure: evaluation by tissue Doppler imaging." Circulation 106.16 (2002): 2078-84.
- Sonne-Holm, S. et al. "Independent effects of weight change and attained body weight on prevalence of arterial hypertension in obese and non-obese men." BMJ 299.6702 (1989): 767-70.
- Stellbrink, C. et al. "[Policy paper to the cardiac re-synchronization therapy]." Z.Kardiol. 92.1 (2003): 96-103.
- Stockburger, M. "[Strategies to avoid complications and to solve technical problems during the implantation of CRT and CRT-D systems]." Herzschrittmacherther.Elektrophysiol. 17 Suppl 1 (2006): I20-I27.
- Strickberger, S. A. et al. "Patient selection for cardiac resynchronization therapy: from the Council on Clinical Cardiology Subcommittee on Electrocardiography and Arrhythmias and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group, in collaboration with the Heart Rhythm Society." Circulation 111.16 (2005): 2146-50.

- Strickberger, S. A. et al. "Amiodarone versus implantable cardioverter-defibrillator: randomized trial in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and asymptomatic nonsustained ventricular tachycardia--AMIOVIRT." J.Am.Coll.Cardiol. 41.10 (2003): 1707-12.
- Swedberg, K. et al. "Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology." Eur.Heart J. 26.11 (2005): 1115-40.
- Szatalowicz, V. L. et al. "Radioimmunoassay of plasma arginine vasopressin in hyponatremic patients with congestive heart failure." N.Engl.J.Med. 305.5 (1981): 263-66.
- Takeshita, A., L. L. Basta, and J. M. Kioschos. "Effect of intermittent left bundle branch block on left ventricular performance." Am.J.Med. 56.2 (1974): 251-55.
- Teerlink, J. R., S. Z. Goldhaber, and M. A. Pfeffer. "An overview of contemporary etiologies of congestive heart failure." Am.Heart J. 121.6 Pt 1 (1991): 1852-53.
- Teichholz, L. E. et al. "Problems in echocardiographic volume determinations: echocardiographic-angiographic correlations in the presence of absence of asynergy." Am.J.Cardiol. 37.1 (1976): 7-11.
- Testa, M. et al. "Circulating levels of cytokines and their endogenous modulators in patients with mild to severe congestive heart failure due to coronary artery disease or hypertension." J.Am.Coll.Cardiol. 28.4 (1996): 964-71.
- Torre-Amione, G. et al. "Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD)." J.Am.Coll.Cardiol. 27.5 (1996): 1201-06.
- Tse, H. F. et al. "The incremental benefit of rate-adaptive pacing on exercise performance during cardiac resynchronization therapy." J.Am.Coll.Cardiol. 46.12 (2005): 2292-97.
- Tse, H. F. et al. "Impedance cardiography for atrioventricular interval optimization during permanent left ventricular pacing." Pacing Clin.Electrophysiol. 26.1 Pt 2 (2003): 189-91.
- Tsutamoto, T. et al. "Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in chronic heart failure: prognostic role of plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfunction." Circulation 96.2 (1997): 509-16.
- Unger, T. "Neurohormonal modulation in cardiovascular disease." Am.Heart J. 139.1 Pt 2 (2000): S2-S8.
- van Gelder, B. M. et al. "Effect of optimizing the VV interval on left ventricular contractility in cardiac resynchronization therapy." Am.J.Cardiol. 93.12 (2004): 1500-03.
- Vanderheyden, M. et al. "Tailored echocardiographic interventricular delay programming further optimizes left ventricular performance after cardiac resynchronization therapy." Heart Rhythm. 2.10 (2005): 1066-72.

- Vardas, P. E. "Pacing follow up techniques and trouble shooting during biventricular pacing." J.Interv.Card Electrophysiol. 9.2 (2003): 183-87.
- Vermeulen, A. and D. R. Chadha. "Slow-release furosemide and hydrochlorothiazide in congestive cardiac failure: a controlled trial." J.Clin.Pharmacol. 22.11-12 (1982): 513-19.
- Waagstein, F. et al. "Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group." Lancet 342.8885 (1993): 1441-46.
- Waggoner, A. D. "Congestive heart failure and the role of two-dimensional Doppler echocardiography: a primer for cardiac sonographers." J.Am.Soc.Echocardiogr. 13.2 (2000): 157-63.
- Weil, J. and H. Schunkert. "[Pathophysiology of chronic heart failure.]" Clin.Res.Cardiol. 95 Suppl 4 (2006): 1-17.
- Whinnett, Z. I. et al. "Determination of optimal atrioventricular delay for cardiac resynchronization therapy using acute non-invasive blood pressure." Europace. 8.5 (2006): 358-66.
- Whinnett, Z. I. et al. "Haemodynamic effects of changes in atrioventricular and interventricular delay in cardiac resynchronisation therapy show a consistent pattern: analysis of shape, magnitude and relative importance of atrioventricular and interventricular delay." Heart 92.11 (2006): 1628-34.
- Williams, E. S. and J. M. Miller. "Results from late-breaking clinical trial sessions at the American College of Cardiology 51st Annual Scientific Session." J.Am.Coll.Cardiol. 40.1 (2002): 1-18.
- Wilson, J. R., J. Groves, and G. Rayos. "Circulatory status and response to cardiac rehabilitation in patients with heart failure." Circulation 94.7 (1996): 1567-72.
- Wyndham, C. R. et al. "Epicardial activation in patients with left bundle branch block." Circulation 61.4 (1980): 696-703.
- Yahalom, J., H. O. Klein, and E. Kaplinsky. "Beta-adrenergic blockade as adjunctive oral therapy in patients with chronic atrial fibrillation." Chest 71.5 (1977): 592-96.
- Yokoyama, T. et al. "Cellular basis for the negative inotropic effects of tumor necrosis factor-alpha in the adult mammalian heart." J.Clin.Invest 92.5 (1993): 2303-12.
- Yu, C. M. et al. "Tissue Doppler echocardiographic evidence of reverse remodeling and improved synchronicity by simultaneously delaying regional contraction after biventricular pacing therapy in heart failure." Circulation 105.4 (2002): 438-45.
- Yu, C. M. et al. "Tissue Doppler echocardiographic evidence of reverse remodeling and improved synchronicity by simultaneously delaying regional contraction after biventricular pacing therapy in heart failure." Circulation 105.4 (2002): 438-45.

Yu, C. M. et al. "Understanding nonresponders of cardiac resynchronization therapy--current and future perspectives." J.Cardiovasc.Electrophysiol. 16.10 (2005): 1117-24.

Yu, C. M. et al. "Tissue Doppler velocity is superior to displacement and strain mapping in predictin left ventricular reverse remodelling response after cardiac resynchronisation therapy." Heart 92.10 (2006): 1452-56.

10 Abbildungsverzeichnis

Abbildung Nummer	Inhalt
1	Circulus vitiosus der chronischen Herzinsuffizienz modifiziert nach Weil und Schunkert (Weil and Schunkert 1-17)
2	Therapie der chronischen Herzinsuffizienz nach Mariell Jesup, M.D. und Susn Brozena (Jessup and Brozena 2007-18)
3	Schemazeichnung der Sondenlage eines biventrikulären Schrittmachersystems (http://meduni04.edis.at/open/img/transplant/fachbereiche/crt/image005.jpg)
4	Koronarsinusvenenanatomie modifiziert (Meisel et al. 442-47)
5	AV Zeit Optimierung mittels Dopplerechokardiographie
6	AV Zeit optimiert
7	Biventrikulärer Schrittmacher , Typ Insync III , Fa. Medtronic
8	biventrikulärer implantierbarer Cardiverter, Insync III Marqius, Fa. Medtronic
9	Programmiergerät 2090, Fa. Medtronic
10	EKG-Originaldokumentation eines Patienten a) Linksschenkelblock vor und b) EKG nach Implantation des biventrikulären Systems
11	a) verwendeter Millarkatheter SPC 780C; b) distales Ende des Katheters
12	Kontrolleinheit TC 510, Millar Instruments
13	Dokumentation der Untersuchung mittels Millarkatheter
14 :	Darstellung des Studienablaufschemas
15	Medikation bei Studieneinschluss
16	Durchschnittliche Gehstrecke
17	Echokardiographische Ejektionsfraktion
18	Linksventrikulärer Enddiastolischer Durchmesser (LVEDD)
19	Ergebnisse der HZV Bestimmungen
20	Durchschnittliche Ergebnisse der linksventrikulären Anstiegsgeschwindigkeit mittels Millar Katheter Messung
21	Einzelwerte der Millarkathetermessungen, Baselineuntersuchung
22	Einzelwerte der Millarkathetermessungen, 4 Monatsuntersuchung
23	Vergleich der Durchschnitts Ergebnisse Optima bei der Baselineuntersuchung und nach 4 Monaten
24	Vergleich der Einzel Ergebnisse Optima bei der Baselineuntersuchung und nach 4 Monaten
25	optimale Stimulationsmodi

11 Tabellenverzeichnis

Tabellen Nummer	Inhalt
1	NYHA Klassifikation nach Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz (Hoppe et al. 488-509)
2	Herzinsuffizienzklassifikation der American Heart Association nach Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz (modifiziert nach Hoppe et al. 488-509)
3	Bedeutsame pathophysiologische Konzepte für das Syndrom der Herzinsuffizienz , modifiziert nach Jessup und Brozena (Jessup and Brozena 2007-18)
4	Framingham Kriterien für die Diagnose der Herzinsuffizienz, modifiziert nach Rihal et. al (Rihal et al. 220-23)
5	Beispiele für mögliche kausale Therapieansätze bei chronischer Herzinsuffizienz nach Hoppe et. al (Hoppe et al. 488-509)
6	Medikamentöse Stufentherapie bei systolischer Herzinsuffizienz, modifiziert nach Hoppe et.al. (Hoppe et al. 488-509;Pullicino, Halperin, and Thompson 288-94)
7	Ein-, und Ausschlusskriterien der Studie
8	biventrikulärer Schrittmacher Insync III, Fa. Medtronic, Datenblattauszug
9	Biventrikulärer ICD, Insync III Marquis, Fa. Medtronic, Datenblattauszug
10	Verwendete Elektroden im rechten Vorhof und rechten Ventrikel, Datenblattauszüge
11	Verwendete RV Elektroden bei Patienten die einen biventrikulären ICD erhielten, Datenblattauszüge
12	Verwendete LV-Elektroden der ATAIN Familie der Fa. Medtronic
13	Korrelation Gehstrecke zur kardiopulmonalen Belastbarkeit nach Packer(Packer et al. 1349-55)
14	Patientencharakteristika
15	Daten der Echokardiographie und EKG Daten bei Studieneinschluss
16	Jeweils implantierte CRT Geräte, Elektroden und Elektrodenlage
17	Gehstrecke bei der Baseline und 4 Monatsuntersuchung
18	Ergebnisse der echokardiographischen Untersuchung
19	Ergebnisse HZV Bestimmungen
20	Durchschnittliche Ergebnisse der linksventrikulären Anstiegsgeschwindigkeit mittels Millar Katheter Messung
21	Einzelwerte der Millarkathetermessungen, Baselineuntersuchung
22	Einzelwerte der Millarkathetermessungen, 4 Monatsuntersuchung
23	Vergleich der Ergebnisse Optima bei der Baselineuntersuchung und nach 4 Monaten
24	Individuelle optimale Programmierung nach 1 und 4 Monaten
25	Zusammenfassung von Studien zur VV Zeit Optimierung

12 Anhang

12.1 Evidenzgradeinteilung

Empfehlungsgrad Definition

- I. Evidenz oder allgemeine Übereinkunft, dass eine Therapieform oder eine diagnostische Maßnahme effektiv, nützlich oder heilsam ist.
- II. Widersprüchliche Evidenz und/oder unterschiedliche Meinungen über den Nutzen/die Effektivität einer Therapieform oder einer diagnostischen Maßnahme.
 - Ila. Evidenzen/Meinungen favorisieren den Nutzen bzw. die Effektivität einer Maßnahme.
 - Ilb. Nutzen/Effektivität einer Maßnahme ist weniger gut durch Evidenzen/Meinungen belegt.

Evidenzniveau Definition

- A. Die Empfehlung wird mindestens durch zwei randomisierte Studien gestützt.
- B. Die Empfehlung wird durch eine randomisierte Studie und/ oder eine Metaanalyse nicht-randomisierter Studien gestützt.
- C. Konsensus-Meinung von Experten, basierend auf Studien und klinischer Erfahrung.

12.2 Patientenaufklärung

Im Folgenden die Originalaufklärung der Patienten welche zum Studieneinschluss erfolgte

Patientenaufklärung:

zur Teilnahme an der Studie :

A-V-Zeit und V-V-Zeit Optimierung bei Patienten mit biventrikulärer Stimulation

Sehr geehrte Patientin, Sehr geehrter Patient.

Ihr Arzt hat festgestellt, dass Sie an einer Herzmuskelschwäche leiden. Dadurch ist Ihr Körper nicht besonders leistungsfähig, da Ihr Herz nicht genügend Blut durch Ihren Körper pumpen kann. Dies kann ein wesentlicher Grund für Ihre Beschwerden, wie zum Beispiel Atemnot oder verminderte Belastbarkeit sein. Zusätzlich treten bei Patienten mit Herzschwäche gehäuft Arrhythmien auf. Ihr Herz schlägt dann manchmal unregelmäßig, entweder zu schnell oder zu langsam. Diese abnormen Herzfrequenzen werden Arrhythmien genannt und sind zum Teil auch lebensbedrohlich.

Da das Ergebnis einer medikamentösen Behandlung dieser Herzrhythmusstörungen und Symptome der Herzschwäche allein bei Ihnen bisher unbefriedigend war, wurden Sie als Kandidat/in für eine andere Therapie vorgeschlagen: ein spezieller implantierbarer Schrittmacher oder implantierbarer Defibrillator (ICD) - der durch eine Koordinierung des Kontraktionsablaufes des Herzen zu einer Verbesserung der Herzinsuffizienz führt und dadurch Ihre Leistungsfähigkeit steigert. Gleichzeitig behandelt er auch Episoden von zu langsamen Herzschlag (Schrittmacher) oder zu schnellen Herzrhythmusstörungen (Defibrillator) die bei Ihnen gehäuft auftreten können. Diese genannte kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) wird seit über 3 Jahren eingesetzt und ständig weiterentwickelt. Ziel ist dabei eine Steigerung der Pumpfunktion des Herzens, und damit eine Erhöhung der Leistungsfähigkeit der Patienten verbunden mit weniger Symptomen.

Hauptanliegen der hier vorgeschlagenen Untersuchung ist eine bestmögliche Therapie der Herzschwäche durch das implantierten System. Dies erreicht man durch eine individuell optimierte Programmierung der Überleitungszeit vom Vorhof auf die Hauptkammer (A-V-Zeit) und eine zeitlich optimale Abfolge der Stimulation beider Hauptkammern (V-V-Zeit). Diese Leitungszeiten sind bei jedem Patienten anders, und müssen pro Fall individuell angepasst werden. Wir möchten diese Optimierung

gerne bei Ihnen durchführen. Dies erfordert aber eine Reihe von Untersuchungen, die im einzelnen nachfolgend aufgeführt sind.

Untersuchungen vor der Implantation

Bevor Sie das entsprechende Aggregat bekommen, werden einige Standardtests durchgeführt.

1. 12-Kanal-EKG : Dies dient zur Aufzeichnung Ihres Herzrhythmus.
2. Eine Echokardiographie des Herzens Diese Untersuchung ist schmerzlos, nicht invasiv und ähnelt einer Ultraschalluntersuchung. Hierdurch erhalten die Ärzte u.a. Aufschluß über die Herzgröße und die Funktion Ihrer Herzklappen.
3. Ein Belastungstest - der 6 min Gehetest: Es wird die Strecke ermittelt, die Sie innerhalb von 6 Minuten zurücklegen können. Dieser Test ist ein Maß für Ihre Belastbarkeit und damit für die Leistungsfähigkeit des Herzens.
4. Fragebogen
Sie werden gebeten, eingangs einen Fragebogen zur Lebensqualität auszufüllen. Neben den obigen objektiven Befunden erhält man hier einen Überblick über Ihre subjektive Patientensymptomatik.

Ablauf während der Implantation

Der operative Eingriff entspricht eine Standard Schrittmacher- oder ICD Implantation von biventrikulären Systemen. Auch die Narkoseform wird der Arzt in Abhängigkeit von der medizinischen Indikationen mit Ihnen besprechen. Unterhalb des rechten oder linken Schlüsselbeins erfolgt ein ca. 5 cm großer Schnitt. In eine unter dem Schlüsselbein entlanglaufende Vene wird die erste Elektrode in die rechte Herzkammer eingebracht, die zweite Elektrode in den rechten Vorhof und die dritte Elektrode in den Koronarsinus. Dies stellt eine Standardprozedur bei der Implantation eines Dreikammer-Systems dar. Nach optimaler Platzierung der Sonden erfolgt die Messung verschiedener elektrischer Parameter. Wenn diese Messwerte akzeptabel sind, werden die Elektroden an den Schrittmacher oder ICD angeschlossen und das Aggregat wird in der präparierten Schrittmachertasche verstaut.

Untersuchungen nach 1. Monat :

Neben einer Kontrolle des Aggregates führt man auch hier wieder, wie schon vor der

Implantation, einige Standardtest durch.

1. 12 Kanal EKG
- 2, Eine Echokardiographie des Herzens :

Neben der normalen Echounter suchung wird diesmal zusätzlich i.v. ein Medikament (Allupent) verabreicht, welches Ihren Herzschlag erhöht. Hierdurch soll eine körperliche

Anstrengung simuliert werden. Auch im normalen Herzen erhöht sich die Frequenz bei Belastung. Mittels dieser Untersuchung wird die für Sie optimale Überleitungszeit vom Vorhof auf die Hauptkammer in Ruhe und unter Belastung (Allupent) ermittelt.

3- Optimierung der Herzpumpfunktion unter Verwendung eines MILLAR-Katheters und

Swan-Ganz- Katheters

Mit Hilfe dieser Katheteruntersuchung findet der Arzt die für Sie optimale Stimulations-Zeitgebung für die beiden Hauptkammern heraus (VV-Zeit). Durch sehr genaue Druckmessungen (Millar-Katheter) und durch die gleichzeitige Messung des Herzzeitvolumens (Swan-Ganz-Katheter) kann der Schrittmacher/ICD präzise eingestellt werden. Beide Katheter werden wie bei einer Standard-Katheter-Untersuchung über die Leiste eingebracht und bis zum Herzen vorgeschoben, wobei der Millar Katheter in der linken Herzhöhle plziert wird, und der Swan-Ganz-Katheter wie bei einer Rechtsherzuntersuchung in der Pulmonalarterie. Auch hier werden die Leitungszeiten wieder in Ruhe, und unter Belastung (Simuliert durch Medikament: Allupent) bestimmt.

4-Monats-Nachsorge

Anfangs wird eine normale Nachkontrolle durchgeführt. Nach Auslesung aller Geräteparameter werden einige der schon beschriebenen Untersuchungen wiederholt, um den Langzeiteffekt der Optimierung zu überprüfen.

1. 12-Kanal-EKG
2. Echokardiographie
3. Untersuchung mit Millarkatheter / Swan-Ganz-Katheter
4. 6 Minuten Gehstest
5. Fragebögen zur Lebensqualität

Nutzen und Risiken bei Studienteilnahme

Für Sie ergibt sich durch die Behandlung mit einem fortschrittlichen Schrittmacher- oder ICD-System die Chance, dass Ihre Herzinsuffizienz verbessert wird und gleichzeitig mögliche Rhythmusstörungen effektiv behandelt werden können. Außerdem erfolgt durch die regelmäßigen Kontrollen eine engmaschige Überwachung Ihres Herzrhythmus. Durch die individuell optimierte Zeitgebung bei der Stimulation hofft man, die Pumpleistung des Herzens noch zusätzlich zu steigern und damit Ihre Leistungsfähigkeit zu erhöhen. Eine so verbesserte Belastungsfähigkeit sollte mit einer Verminderung Ihrer Symptomatik einhergehen.

Die Operation entspricht einer Standardimplantation. Außer den Risiken, wie sie bei Standardimplantationen auftreten können, wie z. B. einer möglichen Verschiebung

der Elektrodensonde nach der Operation (die einen erneuten Eingriff erforderlich machen würde), einer (Nach)-Blutung oder einer Infektion sind keine weiteren Risiken durch Teilnahme an dieser Studie zu erwarten.

Während der Katheterbehandlung kann es in seltenen Fällen (< 1%) zum Auftreten von

Komplikationen kommen, z.B. zu Nachblutungen oder Blutgerinnselbildungen im Bereich der

Eingangsstelle in das Gefäß, zu Infektionen im Bereich des Gefäßes oder des Herzens bzw. der Herzklappen), zu Gefäßverletzungen oder Verletzungen des Herzmuskels bzw. der Herzklappen.

Spezielle Risiken, die über die dieser Standardtherapie hinausgehen, sind im Rahmen dieser Untersuchung nicht zu erwarten.

Teilnahme an der Untersuchung

Die Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig und kann jederzeit widerrufen werden. Ihre weitere

medizinische Behandlung wird dadurch nicht beeinflusst. Wenn der Studienarzt aus irgendeinem Grund Zweifel an der Fortsetzung der Studie hat, werden Sie darüber informiert und die Studie abgebrochen.

Ihre Teilnahme an dieser Studie wird vertraulich behandelt.

Alle Daten werden in anonymisierter Form erfasst. Auf keinen Fall werden Ihre persönlichen Angaben im Zusammenhang mit Studienergebnissen veröffentlicht.

Für die Teilnahme an dieser Studie werden Ihnen keine zusätzlichen Kosten entstehen, umgekehrt erhalten Sie für die Teilnahme keine Bezahlung.

Für den Fall einer Schädigung, welche aus der Teilnahme an dieser Untersuchung resultiert, ist eine zusätzliche Risikoabdeckung durch eine Probandenversicherung gewährleistet.

Anschrift: ACE Europe
Direktion Deutschland
Lurgiallee 10 60439 Frankfurt

Versicherungsnummer: 43 GE 550447

Summe: 500.000 €

Wenn Sie meinen, dass eine Schädigung entstanden ist, sollten Sie unverzüglich Kontakt mit Ihrem jeweiligen Studienarzt aufnehmen. Änderungen der Medikation oder der Schrittmacher Programmierung sollten nur in Absprache mit den betreuenden Ärzten erfolgen.

Datenschutz

Die Vorschriften über die ärztliche Schweigepflicht und den Datenschutz sind gewahrt» Es werden ausschließlich anonymisierte Datenbögen ohne Namensnennung weitergegeben. Um

sicherzustellen, dass alle Daten korrekt ans Ihrer Krankenakte in die Dokumentationsbögen übertragen wurden, können die Eintragungen in die anonymisierten Dokumentationsbögen jedoch durch Angehörige staatlicher Gesundheitsbehörden und durch besonders geschulte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Mitarbeiter des Herstellers, sog. Monitore, mit den Originaldaten verglichen werden. Mit Ihrem Einverständnis zur Teilnahme an dieser Studie entbinden Sie den Prüfarzt gegenüber den staatlichen Gesundheitsbehörden und gegenüber dem Monitor des Geräteherstellers von seiner Schweigepflicht insofern, als Gesundheitsbehörden und Monitor, soweit zur Überprüfung der korrekten Datenübertragung notwendig, Einsicht in die erfolgten Originalaufzeichnungen nehmen können.

Patienteneinwilligungserklärung
zur Teilnahme an der Studie:

AV-Zeit und VV-Zeit Optimierung bei Patienten mit biventrikulärer Stimulation

Name des Patienten:

Studiennummer:

1. Ich bin durch den Studienarzt über Wesen, Bedeutung und Tragweite dieser klinischen Prüfung, sowie über mögliche Folgen, die mir aufgrund meiner Teilnahme an dieser klinischen Untersuchung entstehen könnten, aufgeklärt worden. Darüber hinaus wurde mir das Informationsblatt zur Aufklärung des Patienten ausgehändigt.
2. Ich erkläre freiwillig meine Einwilligung, an dieser klinischen Erprobung teilzunehmen und stimme zu, mit dem Prüfarzt vertrauensvoll zusammenzuarbeiten und ihn sofort über das Auftreten irgendwelcher unerwarteter Symptome zu informieren.
3. Ich werde für die Dauer der Studie die Nachsorgen im Studienzentrum durchführen lassen.
4. Mir ist bekannt, dass ich die Untersuchungen jederzeit ohne Angaben von Gründen abbrechen kann, und dies keinerlei Einfluss auf meine weitere Behandlung oder medizinische Versorgung hat.
5. Ich wurde darüber aufgeklärt, dass im Rahmen dieser klinischen Prüfung meine Daten anonym erfasst und ggf. an die zuständigen Gesundheitsbehörden und den Sponsor Medtronic weitergegeben werden. Ich entbinde daher den Prüfarzt gegenüber den staatlichen Gesundheitsbehörden und dem Sponsor Medtronic von seiner ärztliche Schweigepflicht insoweit, als Gesundheitsbehörden und Monitore des Sponsors, wenn

notwendig, Einsicht in die im Rahmen dieser klinischen Prüfung erfolgten Aufzeichnungen meiner Krankenakte nehmen können.

Unterschrift des Patienten:

Unterschrift des Arztes:

Datum: Datum:
.....

12.3 Programmierprotokoll

Programmier -und Dokumentationsprotokoll Millarkathetermessungen

AV VV Studie

1/ 4 Monat

Patienten ID

Datum :

Messungen VV Intervall

AP : AV Zeit : 130 ms

AS: AV Zeit : 100 ms

VV-Verzögerung	AV Zeit	
No ventricular pacing		
LV-RV 0 ms [4 ms]	AV Test	
RV-LV 40 ms	AV Test-40 ms	
LV-RV 20 ms	AV-Test	
RV-LV 10 ms [12ms]	AV-Test-10mst	
LV-RV 40 ms	AV Test	
RV-LV 20 ms	AV Test-20 ms	
LV-RV 10 ms [12 ms]	AV Test	
RV only	AV Test	
LV only	AV Test	

Anschließend bester VV Abstand mit wechselnder AV Zeit

AV Zeit	Millarkatheter dp/dt
80 ms	
100 ms	
120 ms	
150 ms	
Eigenüberleitung bei ms	

[]= Programmierungsmöglichkeit bei biventrikulären Schrittmacher Insync III, Fa. Medtronic

13 Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren unter anderem Fleischer, Gundlach, Lasch, Seeger, Stöckmann und Strödter in Gießen, in Bad Hersfeld Majunke, Paliege, Sailer und Menner, sowie Geller, Hügl und Lauer in Bad Berka.

14 Danksagung

Mein Dank geht an Prof.Dr. B. Lauer für die Überlassung des Themas zur wissenschaftlichen Arbeit. Ich bedanke mich von Herzen bei Dr. B. Hügl für die nie enden wollende Ermutigung und Fachkompetenz, ohne die eine Fertigstellung der Arbeit nie zustande gekommen wäre. Seine Ideen und Anregungen haben die Arbeit erheblich mitbestimmt.

Ein besonderer Dank gilt meiner Kollegin Frau Dr. Große und allen Schwestern der Schrittmacherambulanz und des Herzkatheterlabors der Zentralklinik Bad Berka für die freundliche Unterstützung und die nie endende Geduld bei der Betreuung der Patienten, sowie beim der Akquirieren der umfangreichen Daten. Mit der größte Dank geht an die Patienten, die mit ihrer Einwilligung zur Studienteilnahme erst die Arbeit ermöglichten.

Meiner Familie möchte ich danken für Ihre ausdauernde Ruhe und Geduld, sowie Ihrer Liebe, durch die es mir gelang, trotz laufender Praxis, die Arbeit zu einem Ende zu bringen.

Vielen Dank !

15 Publikationen

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Hügl B, Große A, Findeisen Z, Biedermann F, Jahnecke M, Germer A, Lauer B, Geller C: *Long-Term Effect of Repeated Sequential VV Optimization in Patients with CRT-Therapy?* JACC 2006, 47(4, Supp A): 1008-89

Große A, Findeisen Z, Biedermann F, Wagner A, von Korn H, Jahnecke M, Lauer B, Geller C, Hügl B: *Ist eine sequentielle VV Optimierung der Biventrikulären Stimulation bei CRT-Patienten im zeitlichen Verlauf notwendig?* ZfK 2005: V820