

Aus dem Medizinischen Zentrum für Innere Medizin der

Philipps-Universität Marburg

Klinik für Innere Medizin - Kardiologie

Direktor: Prof. Dr. B. Schieffer

**Monozentrische echokardiographische Analyse des  
linksventrikulären „reverse remodeling“ während der  
ersten 42 Monate kardialer Resynchronisationstherapie  
bei Patienten mit nicht-ischämisch und ischämisch  
bedingter linksventrikulärer Dysfunktion**

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin

dem Fachbereich Humanmedizin

der

Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Anne Katrin Geiger

aus Heilbronn

Marburg, 2021

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin der Philipps-Universität  
Marburg am: 18.08.2021

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Humanmedizin

Dekanin: Prof. Dr. D. Hilfiker-Kleiner

Referent: Prof. Dr. B. Maisch

1. Korreferent: Prof. Dr. S. Vogt

**Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in dieser Dissertation die Sprachform des generischen Maskulinums angewandt. Es wird an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass die ausschließliche Verwendung der männlichen Form geschlechtsunabhängig verstanden werden soll.**

---

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>6</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>7</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>8</b>
<b>1. Einleitung</b>	<b>13</b>
<b>1.1 Grundlagen der Herzinsuffizienz</b>	<b>13</b>
<b>1.2 Grundlagen der dilatativen Kardiomyopathie</b>	<b>16</b>
<b>1.3 Kardiale Resynchronisationstherapie (CRT)</b>	<b>17</b>
<b>1.3.1 Kardiale Dyssynchronie</b>	<b>18</b>
<b>1.3.3 Indikationen zur kardialen Resynchronisationstherapie (CRT)</b>	<b>20</b>
<b>1.4 Konzeption der Arbeit</b>	<b>21</b>
<b>2. Fragestellung</b>	<b>22</b>
<b>3. Patienten und Methoden</b>	<b>23</b>
<b>3.1 Patienten</b>	<b>23</b>
<b>3.2 Studienbeschreibung</b>	<b>26</b>
<b>3.3 Beobachtungszeitraum</b>	<b>26</b>
<b>3.4 Follow-up</b>	<b>26</b>
<b>3.5 Echokardiographische Untersuchungstechnik und Auswertung</b>	<b>26</b>
<b>3.6 Datenbank</b>	<b>27</b>
<b>3.7 Statistische Kenngrößen und Analysen</b>	<b>28</b>
<b>4. Ergebnisse</b>	<b>30</b>
<b>4.1 Einteilung der Patienten in drei Gruppen</b>	<b>30</b>
<b>4.2 Vergleich der Subgruppen vor Beginn der CRT</b>	<b>32</b>
<b>4.3 Patienten mit Myokarditis</b>	<b>34</b>
<b>4.4 Linksventrikuläres endsystolisches Volumen</b>	<b>42</b>
<b>4.5 Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen</b>	<b>48</b>

	<b>Inhalt</b>
<b>4.6 Linksventrikuläre Ejektionsfraktion</b>	<b>53</b>
<b>4.7 Mitralklappeninsuffizienz</b>	<b>59</b>
<b>4.8 Zusammenfassung der Verläufe nach Subgruppen</b>	<b>65</b>
<b>4.9 Mortalität</b>	<b>67</b>
<b>4.9.2 Vergleich der verstorbenen mit den überlebenden Patienten</b>	<b>73</b>
<b>5. Diskussion</b>	<b>77</b>
<b>5.1 Rekrutierung von Patienten</b>	<b>78</b>
<b>5.2 Definition des Therapieerfolgs der kardialen Resynchronisationstherapie (CRT)</b>	<b>78</b>
<b>5.3 Super-Responder, Hyperresponder und Responder 30</b>	<b>80</b>
<b>5.4 Vergleich von Respondern 30, Respondern 15 und Nonrespondern</b>	<b>83</b>
<b>5.5 Responder und Nonresponder vor Beginn der CRT</b>	<b>86</b>
<b>5.6 Gesamtmortalität</b>	<b>89</b>
<b>5.7 <i>Reverse remodeling</i> als prognostisch relevanter Effekt der CRT</b>	<b>92</b>
<b>5.8 Patienten mit Myokarditis</b>	<b>93</b>
<b>5.9 Limitationen dieser Arbeit</b>	<b>95</b>
<b>5.10 Ausblick und Fazit</b>	<b>96</b>
<b>6. Zusammenfassung</b>	<b>101</b>
<b>6. Summary</b>	<b>103</b>
<b>7. Literaturverzeichnis</b>	<b>105</b>
<b>Verzeichnis der akademischen Lehrer</b>	<b>119</b>
<b>Danksagung</b>	<b>120</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin Converting Enzyme
AHA	American Heart Association
AV	Atrioventrikulär
CRT	Kardiale Resynchronisationstherapie
CRT-D	Biventrikuläres Schrittmachersystem mit Kardioverter-Defibrillator
CRT-P	Biventrikuläres Schrittmachersystem ohne Kardioverter-Defibrillator
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
EKG	Elektrokardiogramm
EMB	Endomyokardbiopsie
ESC	European Society of Cardiology
HFrEF	Heart failure with reduced ejection fraction
ICD	Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
i.v.	Intravenös
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
LSB	Linksschenkelblock
LV	Linksventrikulär
LVEDD	Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
LVEDV	Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVESD	Linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser
LVESV	Linksventrikuläres endsystolisches Volumen
MI	Mitralklappeninsuffizienz
MRA	Mineralokortikoid-Rezeptorantagonisten
NILVD	Nicht-ischämisch bedingte linksventrikuläre Dysfunktion
NYHA	New York Heart Association
OMT	Optimale medikamentöse Therapie
RWE	Real World Evidence
TTE	Transthorakale Echokardiographie
WHO	World Health Organization

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ausschluss von 12 Patienten .....	24
Abbildung 2: Einteilung der 42 Patienten je nach CRT-Erfolg in Subgruppen .....	32
Abbildung 3: Mittelwerte der linksventrikulären endsystolischen Volumina (LVESV) in [ml] in den drei Subgruppen an den jeweiligen Kontrollterminen (zur Verbesserung der Lesbarkeit durch Linien miteinander verbunden). .....	42
Abbildung 4: Mittelwerte der linksventrikulären enddiastolischen Volumina (LVEDV) in [ml] in den drei Subgruppen an den jeweiligen Kontrollterminen (zur Verbesserung der Lesbarkeit durch Linien miteinander verbunden). .....	48
Abbildung 5: Mittelwerte der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) in [%] in den drei Subgruppen an den jeweiligen Kontrollterminen (zur Verbesserung der Lesbarkeit durch Linien miteinander verbunden). .....	53
Abbildung 6: Mittelwerte des Grades der Mitralklappeninsuffizienz in den drei Subgruppen an den jeweiligen Kontrollterminen (zur Verbesserung der Lesbarkeit durch Linien miteinander verbunden). .....	59
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve der Überlebensrate in Abhängigkeit von der Subgruppenzugehörigkeit.....	72

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: NYHA-Klassifikation bei Linksherzinsuffizienz .....	15
Tabelle 2: Charakteristika der 42 Patienten.....	25
Tabelle 3: Anzahl der Patienten an den jeweiligen Untersuchungsterminen .....	31
Tabelle 4: Charakteristika der Patienten in den einzelnen Subgruppen .....	33
Tabelle 5: Ergebnisse der Endomyokardbiopsien der 32 Patienten mit nicht ischämisch bedingter linksventrikulärer Dysfunktion .....	34
Tabelle 6: Anzahl der Patienten mit bioptisch gesicherter Myokarditis und entsprechender spezifischer medikamentöser Behandlung .....	35
Tabelle 7: Ergebnisse der Erst- und Kontroll-Endomyokardbiopsien der Patienten mit ehemals bioptisch gesicherter Myokarditis einschließlich des zeitlichen Abstands zwischen der letzten Endomyokardbiopsie und dem Beginn der CRT.....	36
Tabelle 8: Letzte Endomyokardbiopsieresultate <u>vor CRT-Beginn</u> in den einzelnen Subgruppen.....	40
Tabelle 9: Mittelwerte der linksventrikulären endsystolischen Volumina (LVESV) in [ml] ± Standardabweichung der drei Subgruppen zu den jeweiligen Kontrollterminen nach CRT-Beginn. Vergleich der drei Subgruppen vor CRT-Beginn und zu den Follow-up-Terminen anhand des Jonckheere-Terpstra-Tests mit Angabe der errechneten p-Werte. ....	43
Tabelle 10: Paarweiser Vergleich des LVESV von jeweils zwei Subgruppen zu den jeweiligen Kontrollterminen. ....	45
Tabelle 11 gibt die Vergleiche des LVESV in der Gruppe der Nonresponder wieder. Angegeben werden die verglichenen Beobachtungszeitpunkte mit den zugehörigen Mittelwerten der linksventrikulären endsystolischen Volumina (LVESV) in [ml] ± Standardabweichung und die im Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben errechneten p-Werte. ....	46
Tabelle 12 gibt die Vergleiche des LVESV in der Gruppe der Responder 15 wieder. Angegeben werden die verglichenen Beobachtungszeitpunkte mit den zugehörigen	



Mittelwerten der linksventrikulären endsystolischen Volumina (LVESV) in [ml] ± Standardabweichung und die im Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben errechneten p-Werte. ....	46
Tabelle 13 gibt die Vergleiche des LVESV in der Gruppe der Responder 30 wieder. Angegeben werden die verglichenen Beobachtungszeitpunkte mit den zugehörigen Mittelwerten der linksventrikulären endsystolischen Volumina (LVESV) in [ml] ± Standardabweichung und die im Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben errechneten p-Werte. ....	47
Tabelle 14: Mittelwerte der linksventrikulären enddiastolischen Volumina (LVEDV) in [ml] ± Standardabweichung der drei Subgruppen zu den jeweiligen Kontrollterminen nach CRT-Beginn. Vergleich der drei Subgruppen vor CRT-Beginn und zu den Follow-up-Terminen anhand des Jonckheere-Terpstra-Tests mit Angabe der errechneten p-Werte. ....	49
Tabelle 15: Paarweiser Vergleich des LVEDV von jeweils zwei Subgruppen zu den jeweiligen Kontrollterminen. ....	50
Tabelle 16 gibt die Vergleiche des LVEDV in der Gruppe der Nonresponder wieder. Angegeben werden die verglichenen Beobachtungszeitpunkte mit den zugehörigen Mittelwerten der linksventrikulären enddiastolischen Volumina (LVEDV) in [ml] ± Standardabweichung und die im Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben errechneten p-Werte. ....	51
Tabelle 17 gibt die Vergleiche des LVEDV in der Gruppe der Responder 15 wieder. Angegeben werden die verglichenen Beobachtungszeitpunkte mit den zugehörigen Mittelwerten der linksventrikulären enddiastolischen Volumina (LVEDV) in [ml] ± Standardabweichung und die im Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben errechneten p-Werte. ....	52
Tabelle 18 gibt die Vergleiche des LVEDV in der Gruppe der Responder 30 wieder. Angegeben werden die verglichenen Beobachtungszeitpunkte mit den zugehörigen Mittelwerten der linksventrikulären enddiastolischen Volumina (LVEDV) in [ml] ± Standardabweichung und die im Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben errechneten p-Werte. ....	52

Tabelle 19: Mittelwerte der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) in [%] ± Standardabweichung der drei Subgruppen zu den jeweiligen Kontrollterminen nach CRT-Beginn. Vergleich der drei Subgruppen vor CRT-Beginn und zu den Follow-up-Terminen anhand des Jonckheere-Terpstra-Tests mit Angabe der errechneten p-Werte. .... 54

Tabelle 20: Paarweiser Vergleich der LVEF von jeweils zwei Subgruppen zu den jeweiligen Kontrollterminen. Angegeben werden die im Wilcoxon-Mann-Whitney-Test errechneten p-Werte. Um die Tabelle anschaulicher zu gestalten, werden die Mittelwerte der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) in [%] ± Standardabweichung zu den jeweiligen Kontrollterminen hier noch einmal im direkten Gruppenvergleich gegenübergestellt..... 55

Tabelle 21 gibt die Vergleiche der LVEF in der Gruppe der Nonresponder wieder. Angegeben werden die verglichenen Beobachtungszeitpunkte mit den zugehörigen Mittelwerten der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) in [%] ± Standardabweichung und die im Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben errechneten p-Werte. .... 56

Tabelle 22 gibt die Vergleiche der LVEF in der Gruppe der Responder 15 wieder. Angegeben werden die verglichenen Beobachtungszeitpunkte mit den zugehörigen Mittelwerten der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) in [%] ± Standardabweichung und die im Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben errechnete p-Werte. .... 57

Tabelle 23 gibt die Vergleiche der LVEF in der Gruppe der Responder 30 wieder. Angegeben werden die verglichenen Beobachtungszeitpunkte mit den zugehörigen Mittelwerten der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) in [%] ± Standardabweichung und die im Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben errechneten p-Werte. .... 57

Tabelle 24: Mittelwerte des Grads der Mitralklappeninsuffizienz ± Standardabweichung in den drei Subgruppen zu den jeweiligen Kontrollterminen nach CRT-Beginn. Vergleich der drei Subgruppen vor CRT-Beginn und zu den Follow-Up-Terminen anhand des Jonckheere-Terpstra-Tests mit Angabe der errechneten p-Werte. .... 60

Tabelle 25: Paarweiser Vergleich des Grads der MI von jeweils zwei Subgruppen zu den jeweiligen Kontrollterminen. Angegeben werden die im Wilcoxon-Mann-Whitney-Test errechneten p-Werte. Um die Tabelle anschaulicher zu gestalten, werden die Mittelwerte des Grads der Mitralklappeninsuffizienz  $\pm$  Standardabweichung zu den jeweiligen Kontrollterminen hier noch einmal im direkten Gruppenvergleich gegenübergestellt..... 61

Tabelle 26 gibt die Vergleiche des Grads der MI in der Gruppe der Nonresponder wieder. Angegeben werden die verglichenen Beobachtungszeitpunkte mit den zugehörigen Mittelwerten des Grads der Mitralklappeninsuffizienz  $\pm$  Standardabweichung und der im Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben errechnete p-Wert. .... 62

Tabelle 27 gibt die Vergleiche des Grads der MI in der Gruppe der Responder 15 wieder. Angegeben werden die verglichenen Beobachtungszeitpunkte mit den zugehörigen Mittelwerten des Grads der Mitralklappeninsuffizienz  $\pm$  Standardabweichung und der im Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben errechnete p-Wert. .... 63

Tabelle 28 gibt die Vergleiche des Grads der MI in der Gruppe der Responder 30 wieder. Angegeben werden die verglichenen Beobachtungszeitpunkte mit den zugehörigen Mittelwerten des Grads der Mitralklappeninsuffizienz  $\pm$  Standardabweichung und der im Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben errechnete p-Wert. .... 63

Tabelle 29: Anzahl der lebenden und der verstorbenen Patienten innerhalb des angegebenen Beobachtungszeitraums..... 67

Tabelle 30: Anzahl der lebenden und der verstorbenen Patienten in den drei Subgruppen innerhalb des angegebenen Beobachtungszeitraums. Die in Klammern angegeben Prozentwerte geben den prozentualen Anteil an der jeweiligen Subgruppe wieder. .... 69

Tabelle 31: Statistischer Vergleich der Mortalität von jeweils zwei Subgruppen zum Zeitpunkt Februar 2009. Angegeben werden die errechneten p-Werte im Cox-Modell, sowie die Hazard-Ratios mit den dazugehörigen Konfidenzintervallen (KI). .... 70

Tabelle 32: Die Tabelle zeigt die oben genannten Charakteristika der im Verlauf verstorbenen und am Ende des Beobachtungszeitraumes noch lebenden Patienten.

Die Prozentangaben beziehen sich jeweils auf die in der rechten Spalte angegebene Gesamtzahl. Für das Alter und die QRS-Dauer ist der Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung (*SD*) angegeben..... 73

Tabelle 33: Vergleich der 12 verstorbenen mit den 30 überlebenden Patienten. Es sind die jeweiligen Mittelwerte (*M*)  $\pm$  Standardabweichung (*SD*), sowie der jeweilige Medianwert (*Med*) angegeben. Der statistische Vergleich erfolgte anhand einer Cox-Regressionsanalyse unter Angabe der errechneten p-Werte. .... 74

# 1. Einleitung

## 1.1 Grundlagen der Herzinsuffizienz

### 1.1.1 Definition

Bei der Herzinsuffizienz ist das Herz bei normalen Füllungsdrücken nicht mehr in der Lage, den Körper mit ausreichend Blut und damit mit Sauerstoff zu versorgen, um den Gewebestoffwechsel in Ruhe oder unter Belastung sicherzustellen (pathophysiologische Definition)<sup>37</sup>. Klinisch liegt eine Herzinsuffizienz vor, wenn typische Symptome bestehen, denen ursächlich eine kardiale Funktionsstörung zugrunde liegt<sup>97</sup>.

### 1.1.2 Epidemiologie und Ätiologie

Die Herzinsuffizienz ist eine der häufigsten Manifestationen von Herz-Kreislaufkrankungen. Es wird geschätzt, dass allein in Europa mehr als 15 Millionen Menschen betroffen sind<sup>32</sup>. Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung zeigen eine deutliche Altersabhängigkeit. Zwischen dem 45. und 55. Lebensjahr leiden weniger als 1 % der Bevölkerung an einer Herzinsuffizienz. Zwischen dem 65. und 75. Lebensjahr sind bereits 2 – 5 %<sup>66,97</sup> und bei den über 80-jährigen schließlich 10 – 20 % betroffen<sup>32</sup>. In jüngeren Altersgruppen leiden Männer häufiger an einer Herzinsuffizienz als Frauen. Das liegt daran, dass die koronare Herzkrankheit als die weitaus häufigste Ursache einer Herzinsuffizienz in jüngeren Altersgruppen das männliche Geschlecht häufiger betrifft. Im hohen Alter gleicht sich die Prävalenz zwischen den Geschlechtern an<sup>32</sup>. Bedingt durch die zunehmende Alterung der Bevölkerung und die verbesserten Überlebenschancen von Patienten mit akutem Myokardinfarkt, Herzklappenerkrankungen oder Kardiomyopathien, ist zu erwarten, dass die Prävalenz der Herzinsuffizienz in den nächsten Jahren noch weiter zunimmt<sup>32,37</sup>.

In Europa ist die Herzinsuffizienz ursächlich für 5 % der akuten Krankenhauseinweisungen verantwortlich und lässt sich bei 10 % der vollstationären Patienten nachweisen<sup>32</sup>.

Die weitaus häufigste Ursache der Herzinsuffizienz ist in Europa die koronare Herzkrankheit (~70 %). Erworbene Herzklappenfehler und Kardiomyopathien sind in jeweils etwa 10 % der Fälle ursächlich für eine Herzinsuffizienz. Andere Ursachen wie Perikarderkrankungen oder Stoffwechselstörungen sind seltener<sup>32</sup>.

Bei 80-90 % der herzinsuffizienten Patienten beruhen die Symptome auf einer ventrikulären Funktionsstörung, die bei rund 60 % der Patienten mit einer systolischen Dysfunktion und einer Ejektionsfraktion < 40 % einhergeht<sup>83</sup>.

### 1.1.3 Pathophysiologie und *kardiales Remodeling*

Der Begriff *kardiales Remodeling* beschreibt die strukturellen und molekularen Umbauprozesse des Herzens nach einer Schädigung des Myokards<sup>72</sup> durch Druck-/Volumenüberlastung (z. B. bei Aortenstenose, arterieller Hypertonie oder Herzklappeninsuffizienzen), Gewebeverlust (Myokardinfarkt), entzündliche Herzmuskelerkrankungen (Myokarditiden) oder eine idiopathische dilatative Kardiomyopathie<sup>27</sup>.

Auf zellulärer Ebene kommt es unter anderem zu einer Myozytenhypertrophie, einer veränderten Proteinzusammensetzung der Zellmembran, der myofibrillären Proteine und der interzellulären Matrix<sup>27,78</sup>.

Außerdem kommt es zu komplexen neuroendokrinen Aktivierungen sowohl lokal als auch systemisch.

Im Rahmen der neuroendokrinen Aktivierung werden unter anderem das sympathische Nervensystem und das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System stimuliert. Hieraus resultieren periphere Vasokonstriktion, Flüssigkeitsretention, Arrhythmieneigung und verminderte Katecholaminwirkung am Myokard<sup>27,92</sup>.

Das freigesetzte Angiotensin II und eine  $\beta$ 1-Stimulation begünstigen darüber hinaus den Zelltod durch Apoptose und Nekrose<sup>63</sup>.

Insgesamt führt die neuroendokrine Aktivierung zu einer weiteren progredienten Myokardschädigung mit Myozytenhypertrophie, Nekrose<sup>93</sup>, Apoptose<sup>69</sup>, Fibroblastenproliferation und Steigerung der Kollagensynthese<sup>96</sup>.

Diese Veränderungen bewirken mittel- und langfristig eine Abnahme der kardialen Leistung und führen zur Abnahme der Kontraktionskraft, zum Anstieg der Wandspannung und zu einer zunehmenden Dilatation der Ventrikel und der Vorhöfe<sup>78</sup>.

Die zunehmende hämodynamische Beeinträchtigung führt in einen „Circulus vitiosus“, der nur durch geeignete therapeutische Maßnahmen durchbrochen werden kann.

### 1.1.4 Klassifikation der Linksherzinsuffizienz (NYHA-Klassifikation)

Die Einteilung des Ausmaßes der Herzinsuffizienz kann nach der Klassifikation der New York Heart Association (NYHA) entsprechend der Leistungsfähigkeit der Patienten erfolgen (**Tabelle 1**). Ein Patient im NYHA-Stadium I hat dementsprechend eine objektive kardiale Dysfunktion, ist jedoch asymptomatisch<sup>45</sup>.

**Tabelle 1: NYHA-Klassifikation bei Linksherzinsuffizienz**

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.

43

Daneben existieren noch andere Einteilungen, wie zum Beispiel die Klassifikation der American Heart Association (AHA) in die Stadien A – D, die weitgehend den NYHA-Stadien entsprechen<sup>44</sup>.

### 1.1.5 Prognose und Lebensqualität

Die Prognose von Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz wird durch den Grad der Pumpfunktionsstörung, die Symptomatik, die Belastbarkeit und etwaige Begleiterkrankungen beeinflusst<sup>14</sup>.

Sogar Patienten mit leichter bis moderater Herzinsuffizienz erleben eine signifikante Einschränkung ihrer Lebensqualität<sup>36</sup>.

### 1.1.6 Therapie

Die Ziele der Therapie sind die Besserung der Symptomatik, Senkung der Hospitalisationsrate, Hemmung der Krankheitsprogression und die Senkung der Mortalität. Wann immer möglich sollten zunächst die Ursachen der Herzinsuffizienz behandelt werden, z. B. durch eine Verbesserung der Koronarperfusion bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung oder durch eine z. B. operative Korrektur von Klappenvitien. Neurohormonale Antagonisten (Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer [ACE-Hemmer], Betablocker und Mineralokortikoid-Rezeptorantagonisten<sup>87</sup>) verbessern das Überleben bei Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz und werden für die Behandlung jedes Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz empfohlen, sofern keine Kontraindikationen bestehen und eine akzeptable Verträglichkeit gegeben ist<sup>74</sup>. Bei Therapierefraktärität der Herzinsuffizienz gegenüber diesen Substanzklassen kann zudem die Nephilysin-Inhibition in Kombination mit der Angiotensin-Rezeptor-Inhibition zur Anwendung kommen (ARNI)<sup>74</sup>.

Bei Patienten mit Stauungssymptomen und/oder –zeichen sollten zusätzlich Diuretika genutzt werden. Der Einsatz von Diuretika sollte sich am klinischen Zustand des Patienten orientieren<sup>74</sup>.

Neben der medikamentösen Therapie bestehen operative Behandlungsmöglichkeiten wie die Implantation linksventrikulärer Unterstützungssysteme und schließlich die Herztransplantation. Die Herztransplantation ist dabei eine etablierte Methode, die bei sorgfältiger Indikation die Überlebenschancen sowie Belastungsfähigkeit und Lebensqualität der Patienten verbessert. Durch den Mangel an Spenderorganen ist diese Therapieoption allerdings begrenzt<sup>33,74</sup>.

## 1.2 Grundlagen der dilatativen Kardiomyopathie

Die dilatative Kardiomyopathie (DCM) ist durch eine linksventrikuläre Dilatation und gleichzeitige systolische Dysfunktion gekennzeichnet. Arterielle Hypertonie, Herzklappenerkrankung, koronare Herzkrankheit (KHK) oder angeborene Herzfehler, die diese systolische Dilatation und Dysfunktion ausreichend erklären könnten, fehlen. Eine rechtsventrikuläre Dilatation und Dysfunktion können ebenfalls vorliegen, sie sind für die Diagnosestellung jedoch nicht erforderlich<sup>32,35</sup>.

Bei mindestens 25 % der Patienten mit DCM finden sich Hinweise auf eine familiäre Erkrankung mit überwiegend autosomal dominanter Vererbung<sup>62</sup>.



Bei den autosomal dominanten Formen der Erkrankung können z. B. Mutationen im Zytoskelett, der Kernmembran oder den Proteinen des Sarkomers vorliegen. Weitere genetische Erkrankungen, die mit einer dilatativen Kardiomyopathie assoziiert sein können, sind z.B. eine Muskeldystrophie (z.B. Becker und Duchenne) oder Mitochondriopathien.

Daneben gibt es erworbene Ursachen für eine dilatative Kardiomyopathie wie z. B. eine Mangelernährung oder kardiotoxisch wirkende Substanzen, nicht zuletzt auch Medikamente. Eine dilatative Kardiomyopathie kann zudem nach einer kardialen Infektion oder Entzündungsprozessen auftreten<sup>59</sup>. Hierbei kann es zu einer Persistenz von entzündlichen Zellinfiltraten im Herzmuskel kommen. Virale Proteine, insbesondere virales Genom, können ebenfalls persistieren. Bei einem Teil der Patienten lassen sich zwar virale Proteine im Myokard aber keine Entzündungsreaktion nachweisen<sup>35,59</sup>. Eine Hypertrophie der Kardiomyozyten, eine interstitielle Fibrose und Narben weisen bei entzündlichen und postentzündlichen Kardiomyopathien auf einen schon länger andauernden Schädigungsprozess mit Myokardverlust hin<sup>49</sup>.

### **1.3 Kardiale Resynchronisationstherapie (CRT)**

Die kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) durch biventrikuläre Stimulation wird aktuell für Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse II-IV), die bestimmte Voraussetzungen erfüllen (reduzierte Ejektionsfraktion [ $\leq 35\%$ ], linksventrikuläre Dilatation, optimale medikamentöse Therapie, Sinusrhythmus, Linksschenkelblock mit einer Dauer des QRS-Komplexes  $\geq 130$  ms), empfohlen<sup>74</sup>. Bisher wurde die CRT in randomisierten, kontrollierten Studien an über 4000 Patienten mit Herzinsuffizienz und ventrikulärer Dyssynchronie geprüft<sup>26,44</sup>. Neben der optimalen medikamentösen Therapie führte die CRT in diesen Studien zu signifikanten klinischen Verbesserungen u. a. der Lebensqualität, des Ausmaßes der Herzinsuffizienzsymptomatik (NYHA-Klasse) oder der körperlichen Belastungsfähigkeit beim Sechs-Minuten-Gehtest<sup>2,61,101</sup>. Durch die CRT kann darüber hinaus eine Senkung der Mortalität und der Hospitalisationshäufigkeit und -dauer (= „Hospitalisationslast“) bei Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz erreicht werden<sup>18,26</sup>.

Neben dem positiven Effekt auf die Symptome der Herzinsuffizienz konnte außerdem gezeigt werden, dass die CRT bei der Mehrzahl der Patienten zu einer echokardiographisch nachweisbaren Reduktion der linksventrikulären Diameter und

Volumina führt, ein Prozess, den man als *reverse remodeling* bezeichnet. Hiermit gehen meist eine Zunahme der Kontraktionskraft und der Ejektionsfraktion einher<sup>6,39,89,105</sup>.

### 1.3.1 Kardiale Dyssynchronie

Rund ein Drittel der Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz haben meist aufgrund eines Linksschenkelblocks (LSB) eine QRS-Dauer von über 120 ms<sup>82,98</sup>. Daneben haben bis zu 35 % der Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz eine verzögerte atrioventrikuläre (AV) Überleitungszeit, erkennbar an einem verlängerten PR-Intervall im Oberflächen-EKG<sup>94</sup>.

Sowohl AV- als auch intraventrikuläre Erregungsleitungsverzögerungen führen zu einer weiteren Verminderung der ohnehin schon eingeschränkten linksventrikulären Funktion. Insbesondere der Linksschenkelblock beeinflusst den linksventrikulären Kontraktionsablauf negativ („Dyssynchronopathie“)<sup>16</sup> und führt dazu, dass einzelne Wandsegmente später kontrahieren als andere (intraventrikuläre Dyssynchronie)<sup>94</sup>.

Durch die intraventrikuläre Dyssynchronie kommt es neben der Beeinträchtigung der systolischen Funktion zur Verkürzung der linksventrikulären Füllungszeit. Zudem kann eine Mitralklappeninsuffizienz entstehen<sup>68</sup>. Zusätzlich zu den intraventrikulären Erregungsausbreitungsstörungen beeinflusst die verzögerte AV-Überleitung die Kontraktionsabläufe negativ. Der optimale zeitliche Ablauf von Vorhof- und Kammerkontraktion ist mit der maximal möglichen kardialen Auswurfleistung und der längsten möglichen diastolischen Füllungszeit verbunden. Demnach stellt die beschriebene Dyssynchronie eine pathophysiologisch determinierte Situation dar, in der die linksventrikuläre Funktion herabgesetzt ist und die zu linksventrikulärem remodeling und Herzinsuffizienz führen kann<sup>94</sup>.

Daneben führt die verspätete linksventrikuläre Erregung, Kontraktion und Relaxation zu einer Dyssynchronie gegenüber dem rechtem Ventrikel, was – im Gegensatz zur **intra**-linksventrikulären Dyssynchronie - als **inter**ventrikuläre Dyssynchronie bezeichnet wird<sup>42,99</sup>.

Typischerweise zeigen Patienten mit LSB eine paradoxe Bewegung des interventrikulären Septums aufgrund der interventrikulären Dyssynchronie und des hierdurch entstehenden Druckgradienten zwischen linkem und rechtem Ventrikel<sup>42</sup>. Die paradoxe Bewegung des Septums führt zu einem vergrößerten linksventrikulären endsystolischen Durchmesser (LVESD) und einer Reduktion der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF). Ein LSB kann bei Patienten mit oder ohne kardiale

Vorerkrankung zu einer globalen Reduktion der LVEF, des mittleren arteriellen Blutdrucks und der Kontraktionskraft führen<sup>15,42</sup>. Die Dyssynchronie wirkt sich also zusätzlich ungünstig auf die Funktion eines oft schon vorgeschädigten Ventrikels aus. Durch sie wird der Verlauf der Herzinsuffizienz negativ beeinflusst. Es konnte zudem gezeigt werden, dass eine QRS-Komplex-Verbreiterung mit einer erhöhten Mortalität einher geht<sup>4,8,60,100</sup>.

### 1.3.2 Kardiale Resynchronisationstherapie und *reverse remodeling*

Aufgrund dieser Beobachtungen kam man zu der Annahme, dass Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion und verzögerter Erregungsleitung auf der Ebene der Ventrikel profitieren könnten, wenn verspätet erregte Kammerteile durch eine Schrittmachersonde rechtzeitig oder zumindest früher erregt würden.

Mitte der 1990er Jahre führte diese Annahme zur Erprobung der kardialen Resynchronisationstherapie (CRT) mit dem Ziel, den ventrikulären Kontraktionsablauf zu synchronisieren und so die kardiale Funktion zu verbessern<sup>24</sup>. Hierfür wurde die linksventrikuläre Sonde transvenös durch den Koronarvenensinus entweder in einer lateralen oder wenn möglich in einer posterolateralen Koronarvene platziert<sup>29</sup>.

Auf die ersten vielversprechenden Erfolge der CRT folgten randomisierte kontrollierte Studien. Die hierbei erzielten Therapieerfolge haben die CRT heute zur etablierten Behandlung für Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz und intra- sowie interventrikulären Leitungsstörungen gemacht<sup>34,37</sup>.

Ziel der CRT bei Patienten mit Linksschenkelblock und linksventrikulärer Dysfunktion ist daher die Optimierung der myokardialen Kontraktionsabläufe. Hierdurch sollen intrakardiale Leitungsstörungen kompensiert und so vor allem der dyssynchron kontrahierende linke Ventrikel re-synchronisiert werden. Zudem sollen interventrikuläre Dyssynchronien reduziert werden.

Neben der unmittelbaren positiven hämodynamischen Wirkung durch die optimierten Kontraktionsabläufe kann die CRT auch zu strukturellen Veränderungen am Herzen führen. Hierbei kommt es nach vorausgegangenem *kardialen remodeling* in Folge einer Myokardschädigung (s.1.1.3.) zu einer Reduktion der linksventrikulären Diameter und Volumina und einer Abnahme der linksventrikulären Muskelmasse - ein Prozess, den man als *reverse remodeling* bezeichnet<sup>84,85</sup>. Oft geht hiermit eine bedeutsame Zunahme der linksventrikulären Ejektionsfraktion einher<sup>39</sup>.

### 1.3.3 Indikationen zur kardialen Resynchronisationstherapie (CRT)

Entsprechend der im Jahr 2009 von der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) veröffentlichten Leitlinien zur Herzinsuffizienztherapie<sup>37</sup> war die CRT indiziert bei: Patienten mit schwerer symptomatischer Herzinsuffizienz (NYHA III-IV) trotz optimaler medikamentöser Therapie mit einer Ejektionsfraktion  $\leq 35\%$ , einer linksventrikulären Dilatation und einer intraventrikulären Leitungsverzögerung (QRS  $\geq 120$  ms). Diese Leitlinie wurde in den Jahren 2013 und 2016 von der DGK aktualisiert und dem Stand der aktuellen Forschung angepasst<sup>30,31</sup>. In den Leitlinien der DGK von 2013 und 2016 wurde die Indikation für die CRT dahingehend erweitert, dass nun auch bei Patienten mit einer milden symptomatischen Herzinsuffizienz (NYHA II), Sinusrhythmus, einer QRS-Breite  $\geq 130$  ms, Linksschenkelblock-Morphologie des QRS-Komplexes und einer Ejektionsfraktion  $\leq 35\%$  die Implantation eines CRT-Systems empfohlen wird<sup>30,31,34</sup>. Weitere Erkenntnisse lieferte die 2013 veröffentlichte EchoCRT-Studie<sup>80,88</sup>. In dieser großen Multi-Center-Studie wurden 809 Patienten mit einer QRS Dauer  $< 130$  ms untersucht, bei denen eine CRT indiziert war (NYHA-Klasse III oder IV, LVEF  $< 35\%$  und echokardiographisch nachgewiesene linksventrikuläre Dyssynchronie). In der EchoCRT-Studie profitierten Patienten mit einem QRS-Komplex  $< 130$  ms nicht von der CRT und zeigten sogar eine höhere Mortalität als die Kontrollgruppe, weshalb die Studie vorzeitig abgebrochen wurde<sup>80</sup>. Die Leitlinien zur Herzinsuffizienz wurden von der European Society of Cardiology und der DGK im Jahr 2016<sup>30,74</sup> entsprechend angepasst. Demnach gilt eine QRS-Dauer  $< 130$  ms nach den aktuellen Leitlinien dieser beiden Fachgesellschaften als Kontraindikation für eine CRT<sup>30,74</sup>.

### 1.3.4 Implantierbarer Cardioverter/Defibrillator (ICD)

Mittlerweile werden häufig Aggregate implantiert, die neben der biventrikulären Stimulation auch über Kardioversions-, Defibrillations- und Überstimulationsfunktionen verfügen. Bei einer manifesten Herzinsuffizienz ist der plötzliche Herztod, zumeist auf dem Boden einer ventrikulären Tachyarrhythmie, für circa 30-50 % aller Todesfälle verantwortlich<sup>90</sup>. Patienten mit einer Ejektionsfraktion unter 35 % haben ein erhöhtes Risiko für einen plötzlichen Herztod, selbst wenn in ihrer Krankengeschichte bisher keine Arrhythmien bekannt sind. Hier kann die Implantation eines ICDs zur Risikoreduktion beitragen. Dies wurde in zwei randomisierten Multicenter-Studien nachgewiesen, der MADIT II Studie (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial)<sup>65</sup> und der SCD-HeFT-Studie (Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial)<sup>9</sup>.

### 1.4 Konzeption der Arbeit

Die CRT ist ein etabliertes Therapieverfahren für symptomatische, herzinsuffiziente Patienten mit Linksschenkelblock. Die Wirksamkeit der CRT wurde durch mehrere große randomisierte klinische Studien bestätigt.

Patienten, die in derartige Studien eingeschlossen werden, erhalten häufig eine besondere Betreuung und eine intensivere medizinische Versorgung. Daneben werden meist von vornherein Ausschlusskriterien für bestimmte Patientengruppen definiert.

In der hier vorgelegten Untersuchung, die eine empirische, monozentrische Verlaufsbeobachtung darstellt, wurden dagegen ausschließlich Patienten aus der Routineversorgung des Universitätsklinikums Marburg eingeschlossen. Ihre Daten wurden während der Routinekontrollen gesammelt und im Verlauf ausgewertet. Es wurden keine Ausschlusskriterien für bestimmte Patientengruppen definiert. Allerdings wurde Wert darauf gelegt, dass alle Patienten mit histologisch nachgewiesener Myokarditis und entsprechender spezifischer Myokardistherapie nicht vor der Entnahme der Kontrollbiopsien mit CRT-Systemen versorgt wurden.

Es sollte überprüft werden, ob und in welchem Ausmaß sich die Ergebnisse der großen multizentrischen Studien in der alltäglichen Routineversorgung in einer monozentrischen Verlaufsbeobachtung nachvollziehen lassen.

Darüber hinaus ist der Beobachtungszeitraum mit 42 Monaten vergleichsweise lang. In den meisten großen randomisierten Studien war der Beobachtungszeitraum deutlich kürzer. Die Beantwortung der Frage, inwieweit eine nach kurzer Zeit erreichte Zunahme der linksventrikulären Pumpfunktion auch langfristig Bestand hat, ist daher Teil dieser Arbeit.

## 2. Fragestellung

Die vorliegende Arbeit soll folgende Fragen klären:

A) Wie entwickelt sich das kardiale *reverse remodeling* im ersten Jahr nach CRT-Beginn bei den innerhalb der klinischen Routine versorgten Patienten?

- Bei wie vielen Patienten reduziert sich das LVESV ein Jahr nach CRT-Beginn um 15-29 %?

Patienten, die diese Voraussetzung erfüllen, werden im Rahmen dieser Untersuchung als **Responder 15** bezeichnet.

- Bei wie vielen Patienten reduziert sich das LVESV ein Jahr nach CRT-Beginn um  $\geq$  30 %?

Patienten, die diese Voraussetzung erfüllen, werden im Rahmen dieser Untersuchung als **Responder 30** bezeichnet.

- Bei wie vielen Patienten kommt es nicht zu einer Reduktion des LVESV von mindestens 15 % ein Jahr nach CRT-Beginn?

Patienten, die diese Voraussetzung erfüllen, werden im Rahmen dieser Untersuchung als **Nonresponder** bezeichnet.

B) Wie verhält sich das kardiale *reverse remodeling* nach mehr als 12-monatiger Dauer der kardialen Resynchronisationstherapie?

- Bleiben die nach einem Jahr gemessenen Werte des LVESV im anschließenden Beobachtungszeitraum weitgehend konstant? Kommt es im Verlauf zu einer weiteren Abnahme des LVESV oder gar zu einer erneuten Zunahme?

- Wie verhalten sich die anderen echokardiographisch erfassten Parameter, wie das LVEDV, die Ejektionsfraktion und die Mitralklappeninsuffizienz im weiteren Verlauf?

- Wie verhält sich die Gesamtmortalität in Abhängigkeit der erreichten Reduktion des LVESV nach einem Jahr CRT im weiteren Beobachtungszeitraum?

## 3. Patienten und Methoden

### 3.1 Patienten

In die Untersuchung wurden zunächst 54 Patienten mit nicht-ischämisch oder ischämisch bedingter linksventrikulärer Dysfunktion eingeschlossen.

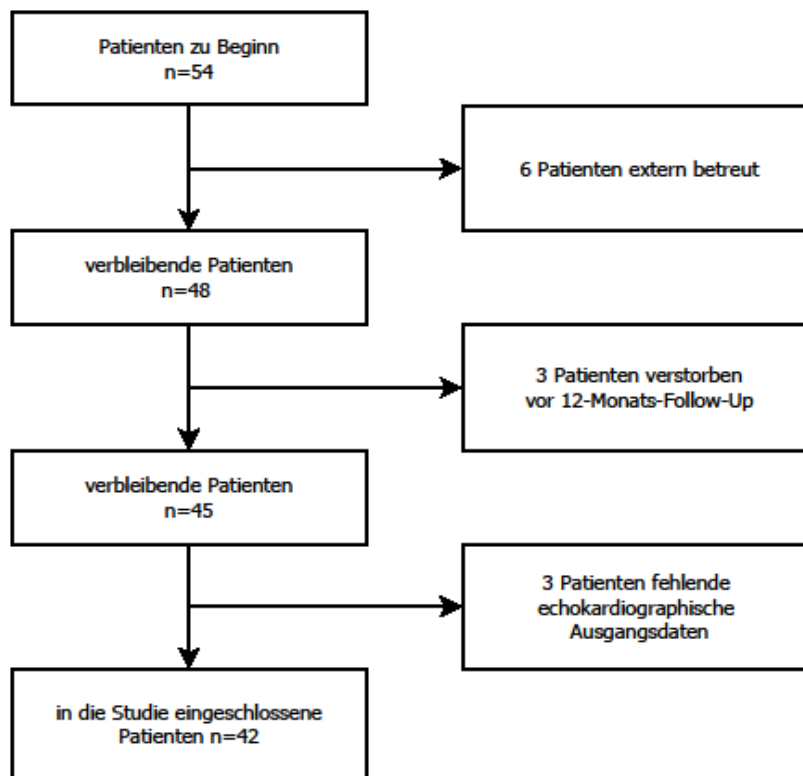
Bei allen Patienten bestand vor Beginn der CRT eine Herzinsuffizienz NYHA III/IV sowie eine QRS-Dauer  $\geq 130$  ms. Die Patienten erhielten die CRT-Systeme in den Jahren 2000 bis 2005. Bei allen untersuchten Patienten handelte es sich um konsekutive Patienten. Sie wurden aus der täglichen Routineversorgung des Universitätsklinikums Marburg heraus in die Untersuchung aufgenommen.

Von den ursprünglich 54 in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden nur 48 im Uniklinikum Marburg weiterbetreut. Sechs Patienten wurden in auswärtigen Krankenhäusern oder Praxen weiterbetreut. Von ihnen standen keine Verlaufsdaten zur Verfügung. Diese Patienten wurden folglich aus der Untersuchung ausgeschlossen.

In Anlehnung an bereits durchgeführte Studien wurden die verbliebenen 48 Patienten in Abhängigkeit der erreichten Reduktion des linksventrikulären endsystolischen Volumens (LVESV) nach 12 Monaten CRT in drei Gruppen eingeteilt<sup>102,104,106</sup>. Die genaue Erläuterung zur Gruppeneinteilung folgt in Kapitel 4 „Ergebnisse“.

Damit eine Gruppeneinteilung überhaupt möglich war, mussten die Ausgangswerte für das LVESV vor Beginn der CRT vorliegen. Da dies bei drei Patienten nicht der Fall war, wurden sie aus der Studie ausgeschlossen. Drei Patienten, die bereits vor den 12-Monats-Terminen verstorben waren, wurden ebenfalls ausgeschlossen. Insgesamt wurden somit 12 Patienten aus der Studie ausgeschlossen. Die Gründe für die Ausschlüsse sind in **Abbildung 1** zusammengefasst.

Abbildung 1: Ausschluss von 12 Patienten



### 3.1.2 Charakteristika der 42 verbliebenen Patienten

Von den verbliebenen 42 Patienten waren 35 Männer (83,3 %) und 7 Frauen (16,7 %). 32 Patienten hatten eine nicht-ischämisch bedingte linksventrikuläre Dysfunktion (NILVD) (76,2 %) und 10 Patienten eine koronare Herzkrankheit (KHK) (23,8 %), 36 Patienten hatten als Indikation für die CRT einen Linksschenkelblock (85,7 %), bei sechs Patienten erfolgte die Implantation des biventrikulären Stimulationssystems wegen progressiver linksventrikulärer Dysfunktion unter bereits vorbestehender ständiger rechtsventrikulärer Schrittmacherstimulation (14,3 %). Das mittlere Alter der 42 Patienten lag zu Beginn der CRT bei 60,1 Jahren (SD 11,9), die mittlere QRS-Dauer ohne Stimulation lag bei 171 ms (SD 17). Bei 24 Patienten (57,1 %) wurde das CRT-System als Kardioverter/Defibrillator (CRT-D) implantiert. Die Medikation enthielt bei 86 % der Patienten Diuretika, bei 83 % Beta-Blocker, bei 74 % Aldosteron-Antagonisten und bei 81 % ACE-Hemmer oder Angiotensin-Rezeptor-Blocker (s. **Tabelle 2**).



**Tabelle 2: Charakteristika der 42 Patienten**

Bei numerischen Variablen ist jeweils der Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung angegeben

<b>Alter</b> (Jahre)	60,1 $\pm$ 11,9 Jahre (Spannbreite 34 bis 76 Jahre)
<b>Geschlecht</b> - Frauen - Männer	7 (16,7 %) 35 (83,3 %)
<b>Kardiale Grunderkrankung</b> - Nicht-ischämisch bedingte linksventrikuläre Dysfunktion (NILVD) - Koronare Herzerkrankung	32 (76,2 %) 10 (23,8 %)
<b>Ergebnis der Endomyokardbiopsien vor CRT der 32 Patienten mit NILVD:</b> - keine Endomyokardbiopsie erfolgt -kein Anhalt für Myokarditis - mit Nachweis einer Myokarditis - davon nach bioptischen Kriterien ausgeheilt - davon mit Nachweis einer Myokarditis - CRT Beginn < <b>3 Monate</b> danach - CRT-Beginn $\geq$ <b>3 Monate</b> danach	5 (15,6 %) 13 (40,6 %) 14 (43,8 %) 7 (50 %) 7 (50 %) 3 (42,9 %) [2,2; 0,03; 2,89]* 4 (57,1 %) [101,7; 3; 126,6; 96]*
<b>Indikation für die CRT</b> - Linksschenkelblock - davon mit NILVD - davon mit Koronarer Herzerkrankung - nach vorheriger rechtsventrikulärer Schrittmacherstimulation - davon mit NILVD - davon mit Koronarer Herzerkrankung	36 (85,7 %) - 28 (77,8 %) - 8 (22,2 %) 6 (14,3 %) - 4 (66,7 %) - 2 (33,3 %)
<b>Implantierte Defibrillatoren (ICD)</b> - CRT-D (mit ICD Funktion) - CRT-P (ohne ICD Funktion)	24 (57,1 %) 18 (42,9 %)
<b>Linksventrikuläre Auswurffraktion (%)</b>	26 % $\pm$ 8 % (Spannbreite 7 bis 46 %)
<b>LVEDV</b> (linksventrikuläres enddiastolisches Volumen)	277 ml $\pm$ 109 ml (Spannweite 76 bis 556 ml)
<b>LVESV</b> (linksventrikuläres endsystolisches Volumen)	210 ml $\pm$ 95 ml (Spannweite 54 bis 467 ml)
<b>QRS-Dauer</b>	171 $\pm$ 17 ms (Spannweite 140 – 200 ms)
<b>Medikation</b> (fehlend 3 (7,1%)) - Diuretika - Beta-Blocker - Aldosteron-Antagonisten - ACE-Hemmer oder Angiotensinrezeptor-Blocker	36 (86 %) 35 (83 %) 31 (74 %) 34 (81 %)

\* CRT-Beginn nach Myokarditismachweis in Monaten für jeden Patienten einzeln

### **3.2 Studienbeschreibung**

Bei der hier vorgelegten Untersuchung handelt es sich um ein Teilprojekt einer monozentrischen, prospektiven longitudinalen Beobachtungsstudie. Von den einzelnen Patienten wurden Verlaufsdaten erhoben und anschließend analysiert.

### **3.3 Beobachtungszeitraum**

Ein Teil der Patienten wurde bis 48 Monate nach Beginn der CRT nachbeobachtet. Die Fallzahl war nach 48 Monaten allerdings so gering, dass im Folgenden nur noch auf die Daten bis 42 Monate nach CRT-Beginn eingegangen wird.

### **3.4 Follow-up**

Die Follow-up-Untersuchungen wurden in sechsmonatigen Abständen in der CRT-Sprechstunde des Universitätsklinikums Marburg durchgeführt. Bei den Follow-up-Terminen wurden die aktuelle Anamnese erhoben, Änderungen in der Medikation dokumentiert, ein 12-Kanal-EKG abgeleitet und eine standardisierte transthorakale Echokardiographie durchgeführt. Die Aggregatabfrage erfolgte wie üblich transkutan telemetrisch, unter anderem um die Effektivität der rechts- und linksventrikulären Stimulationstherapie zu überprüfen und um die Programmierung der implantierten Geräte ggf. an die Bedürfnisse der Patienten anzupassen.

### **3.5 Echokardiographische Untersuchungstechnik und Auswertung**

Im Rahmen der Follow-up-Untersuchungen wurde bei jedem Patienten eine standardisierte transthorakale Echokardiographie durchgeführt. Dies erfolgte mit einem Vivid Five™ Ultraschallgerät der Firma General Electric Vingmed Ultraschall, Horten, Norwegen.

Die Bilder wurden digital gespeichert und später mit der EchoPac™ Software (Version 6.3.4, General Electric) analysiert.

Die für diese Untersuchung notwendigen Daten wurden aus den Aufnahmen des linken Ventrikels in der parasternalen langen und kurzen Achse (2D- und M-Mode-Technik) sowie im apikalen Vier- und Zweikammerblick (2D- und Farbdoppler-Analyse) gewonnen. Die linksventrikulären enddiastolischen- und endsystolischen Volumina (LVEDV, LVESV) sowie die linksventrikuläre Ejektionsfraktion wurden mit der modifizierten Gleichung nach Simpson im apikalen 4- und 2-Kammerblick auf der Basis manueller Endokardkonturierung bestimmt<sup>81</sup>.

Hierfür wurden in der Cineloop-Funktion des Herzultraschallgeräts EKG-getriggert das linksventrikuläre enddiastolische sowie das endsystolische Standbild analysiert, indem die Endokardgrenzen jeweils manuell konturiert wurden. Mit der modifizierten Formel nach Simpson wurden die Volumina des linken Ventrikels ermittelt und anschließend die Ejektionsfraktion errechnet<sup>50,52</sup>.

Um den Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz zu bestimmen, wurde der systolische transmitrale retrograde Fluss farbdopplerechokardiographisch dargestellt. Es wurde die Vena contracta [mm] im 4- und 2-Kammerblick gemessen und die Größe des transmitralen Regurgitationsjets semiquantitativ beurteilt. Die Vena contracta ist definiert als der minimale Durchmesser des Regurgitationsjets unmittelbar distal des Durchtritts durch die Regurgitationsöffnung der Mitralklappe<sup>52,73</sup>. Die Gradeinteilung erfolgte von 0 bis 3 und wurde bei Patienten, die nicht eindeutig einem Schweregrad zuzuordnen waren, zusätzlich in Schritte von 0,5 Grad unterteilt.

Das erhobene echokardiographische Bildmaterial wurde zunächst durch mich nach oben beschriebener Methodik analysiert und sämtliche Messungen später durch einen für die Patientenidentität, dessen Anamnese und das Untersuchungsdatum geblindeten, erfahrenen Kardiologen validiert.

Die echokardiographischen Bilddaten nach 30, 36 und 42 Monaten CRT waren zum Zeitpunkt der Auswertung zum überwiegenden Teil schon akquiriert und auf Magneto-Optical-Disks (MOD) gespeichert worden. Bei einem Teil der Patienten standen die 30-, 36- und 42-Monats-Follow-up-Untersuchungen zu Beginn dieses Untersuchungsprojekts noch aus. Die noch ausstehenden echokardiographischen Untersuchungen dieser Patienten wurden während des hier vorgelegten Untersuchungsprojekts durchgeführt und die dabei akquirierten Daten anschließend ebenfalls mit der oben genannten Methodik ausgewertet.

### 3.6 Datenbank

Die für die Untersuchung relevanten demographischen Patientendaten und die jeweiligen Untersuchungsergebnisse aus den Follow-up-Untersuchungen wurden in eine Excel-Tabelle eingegeben (Microsoft Office Excel 2007).

Die Ergebnisse, die vor der Implantation der CRT-Systeme und nach 12 und 24 Monaten kardialer Resynchronisationstherapie erhoben worden waren, waren bereits von zwei anderen Doktoranden der CRT-Arbeitsgruppe im Rahmen derer Dissertationsprojekte erhoben und in die Datenbank eingegeben worden<sup>48,95</sup>. Diese Daten wurden

freundlicherweise zur Verfügung gestellt. Das digitale Bildmaterial 30, 36 und 42 Monate nach Beginn der CRT wurde im Rahmen dieser Studie mit der oben beschriebenen Methodik analysiert und die Ergebnisse in der bereits existierenden Datenbank ergänzt.

### 3.7 Statistische Kenngrößen und Analysen

Für die statistische Analyse der erhobenen Daten wurde das Statistikprogramm SPSS™ Version 11.5.1 (SPSS Inc., Chicago, USA) und IBM SPSS Statistics 25 verwendet.

Zur Deskription der ermittelten Messwerte wurden folgende Größen verwendet:

- Anzahl ( $n$ )
- Mittelwert ( $M$ )
- Standardabweichung ( $SD$ )
- Medianwert ( $Med$ )

Für die Irrtumswahrscheinlichkeit  $p$  wurden folgende Signifikanzstufen festgelegt:

- $p > 0,05$ : nicht signifikant
- $p \leq 0,05$ : signifikant
- $p \leq 0,01$ : hoch signifikant

Für den Vergleich der Mittelwerte der 3 Subgruppen zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten wurde der Jonckheere-Terpstra-Test angewendet. Dies ist ein statistischer Test, mit dem sich überprüfen lässt, ob sich mehrere unabhängige Gruppen (hier die Gruppen **Nonresponder**, **Responder 15** und **Responder 30**) hinsichtlich einer ordinal skalierten Variable unterscheiden. Bei diesem Test wird außerdem auf das Vorliegen eines Trends zwischen den Gruppen getestet.

Als Alternativhypothese beim Jonckheere-Terpstra-Test gilt z.B. *Variable  $x$  in Gruppe 1  $\leq$  Variable  $x$  in Gruppe 2  $\leq$  Variable  $x$  in Gruppe 3* usw., wobei der Test ein signifikantes Ergebnis ergibt, wenn mindestens eine strikte Ungleichung besteht. Bezogen auf diese Arbeit sollten so die Gruppen **Nonresponder**, **Responder 15** und **Responder 30** auf das Vorliegen von geordneten Unterschieden getestet werden. Da bei diesem Test nur eine strikte Ungleichung gefordert ist, lässt sich aus einem signifikanten Ergebnis jedoch nicht ableiten, dass sich *jede* einzelne der untersuchten Gruppen am jeweiligen Untersuchungszeitpunkt signifikant von *allen* übrigen Gruppen unterscheidet. Es ist ebenso möglich, dass nur eine Subgruppe einen signifikanten Unterschied gegenüber den anderen Subgruppen aufweist. Der Jonckheere-Terpstra-Test diene daher in dieser Arbeit als Vortest.

Im Nachtest wurden dann mit dem Wilcoxon-Mann-Whitney-Test paarweise alle Subgruppen miteinander verglichen (also **Nonresponder** vs. **Responder 15**, **Nonresponder** vs. **Responder 30** und **Responder 15** vs. **Responder 30**).

Für die Entwicklung jeder einzelnen Subgruppe während des Beobachtungszeitraums (longitudinale Analyse) wurde der Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben verwendet.

Für den statistischen Vergleich der Gesamtmortalität zwischen zwei Subgruppen wurde ein bivariates Cox-Modell erstellt. Außerdem wurden die Hazard-Ratios mit den dazugehörigen Konfidenzintervallen für den Vergleich von jeweils zwei Subgruppen berechnet.

„Hazard“ bezeichnet die Wahrscheinlichkeit, dass ein bestimmtes Ereignis – hier: „Patient ist verstorben“ - innerhalb des festgelegten Beobachtungszeitraums eintritt. Die Hazard Ratio entspricht dem Verhältnis der Hazard-Raten zweier Gruppen. Die Hazard-Ratio (HR) gibt hier also das Risikoverhältnis zwischen jeweils zwei Subgruppen an. Eine Hazard Ratio von 1 ( $HR = 1$ ) bedeutet, dass es keinen Unterschied zwischen zwei Gruppen gibt.

Anschließend wurde subgruppenunabhängig mit einer Cox-Regressionsanalyse die Assoziation verschiedener Variablen (wie z.B. Alter vor Beginn der CRT, Ätiologie der Herzinsuffizienz, linksventrikuläre Volumina vor Beginn der CRT etc.) mit der Gesamtmortalität untersucht.

Zur Analyse von Überlebenszeiten wurden außerdem Kaplan-Meier-Kurven erstellt.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Einteilung der Patienten in drei Gruppen

In Anlehnung an bereits durchgeführte Studien wurden die 42 Patienten in Abhängigkeit der nach 12 Monaten CRT erreichten Reduktion des linksventrikulären endsystolischen Volumens (LVESV) in drei Gruppen eingeteilt<sup>102,104,106</sup>. Entscheidendes Kriterium war eine Reduktion des linksventrikulären endsystolischen Volumens (LVESV) um  $\geq 15\%$  im Vergleich zum Ausgangswert, was in einigen Studien als echokardiographisches Maß für ein erfolgreiches *reverse remodeling* angesehen wurde<sup>102,104,106</sup>.

Patienten, bei denen nach einem Jahr CRT keine Abnahme des LVESV um mindestens 15 % auftrat, wurden als **Nonresponder** bezeichnet.

Patienten, bei denen das LVESV nach einem Jahr um 15-29 % abnahm, wurden als **Responder 15** bezeichnet.

Patienten, bei denen das LVESV nach einem Jahr um  $\geq 30\%$  abnahm, wurden als **Responder 30** bezeichnet.

Zwei Patienten waren nach 12 Monaten CRT nicht zum Kontrolltermin erschienen. Bei diesen zwei Patienten erfolgte die Gruppeneinteilung anhand der Reduktion des LVESV nach 24 Monaten CRT.

#### 4.1.2 Patientenzahl an den jeweiligen Untersuchungsterminen

Die Patientenzahl an den jeweiligen Untersuchungsterminen variierte. Innerhalb des Beobachtungszeitraums verstarben insgesamt 9 Patienten. Es kam zudem vor, dass Patienten einzelne Kontrolltermine nicht wahrnehmen konnten.

**Tabelle 3** gibt wieder, wie viele Patienten zu den jeweiligen Untersuchungsterminen erschienen, wie viele den Untersuchungstermin versäumten, und wie viele Patienten zu diesem Zeitpunkt verstorben waren.

**Tabelle 3:** Anzahl der Patienten an den jeweiligen Untersuchungsterminen

	nach <b>12 Monaten</b>	nach <b>24 Monaten</b>	nach <b>30 Monaten</b>	nach <b>36 Monaten</b>	nach <b>42 Monaten</b>
<b>Nachuntersuchte Patienten</b>	$n = 40$	$n = 29$	$n = 35$	$n = 35$	$n = 33$
<b>Termin versäumt</b>	$n = 2$	$n = 9$	$n = 3$	$n = 1$	$n = 0$
<b>Verstorben</b>	$n = 0$	$n = 4$	$n = 4$	$n = 6$	$n = 9$
<b>Gesamt</b>	$n = 42$	$n = 42$	$n = 42$	$n = 42$	$n = 42$

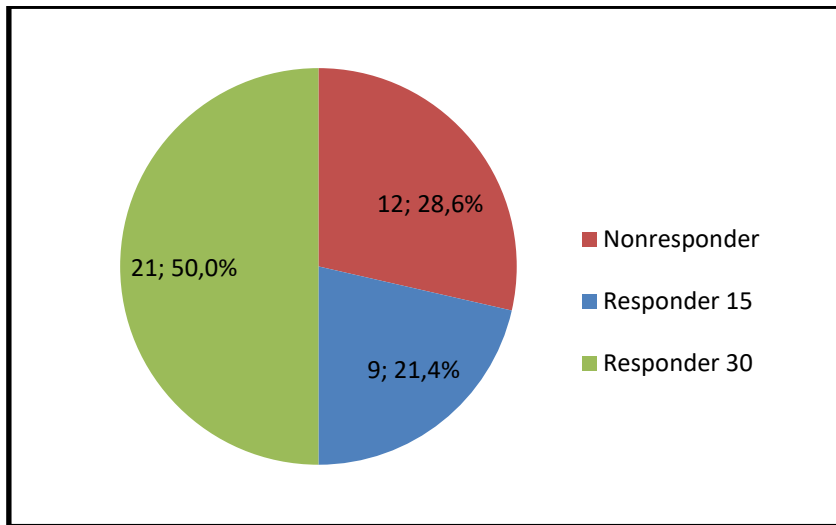
#### 4.1.3 Verteilung der 42 Patienten

Nach der oben genannten Definition waren 12 Patienten (28,6 %) **Nonresponder**, d.h. nach 12 Monaten kardialer Resynchronisationstherapie hatte das LVESV nicht um mindestens 15 % abgenommen.

9 Patienten (21,4 %) wurden als **Responder 15** klassifiziert, da ihr LVESV innerhalb des ersten Jahres nach Beginn der CRT um 15 bis 29 % im Vergleich zum Ausgangswert abgenommen hatte.

Bei 21 Patienten (50 %) nahm das linksventrikuläre endsystolische Volumen innerhalb des ersten Jahres nach Beginn der CRT um  $\geq 30$  % im Vergleich zum Ausgangswert ab. Diese Patienten wurden entsprechend der oben genannten Definition der Gruppe der **Responder 30** zugeordnet.

Die Verteilung der 42 Patienten auf die einzelnen Gruppen soll in **Abbildung 2** veranschaulicht werden.



**Abbildung 2:** Einteilung der 42 Patienten je nach CRT-Erfolg in Subgruppen  
(Anzahl n, Verteilung in %)

## 4.2 Vergleich der Subgruppen vor Beginn der CRT

Die drei Subgruppen unterschieden sich in den Merkmalen Geschlecht, Lebensalter, Ätiologie der kardialen Dysfunktion und Indikation zur biventrikulären Stimulation nicht erkennbar voneinander. Auch die Dauer des QRS-Komplexes im Ruhe-EKG zeigte in den drei Gruppen nur geringfügige Unterschiede.

Die linksventrikulären endsystolischen und enddiastolischen Volumina waren zum Ausgangszeitpunkt in der Gruppe der **Responder 30** etwas geringer als in den beiden anderen Gruppen. Die **Responder 30** wiesen außerdem zu Beginn der CRT geringgradigere Mitralklappeninsuffizienzen auf als die beiden anderen Gruppen. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion unterschied sich in den drei Gruppen vor Beginn der CRT kaum.

Die genauen Werte hierzu sind in **Tabelle 4** wiedergegeben.



**Tabelle 4: Charakteristika der Patienten in den einzelnen Subgruppen**

Die Tabelle zeigt die Verteilung der Patienten über die Subgruppen. Die Prozentangaben stellen relative Häufigkeiten bezogen auf die Gesamtzahl in der rechten Spalte dar.

Bei den weiter unten in der Tabelle angegebenen numerischen Variablen ist jeweils der Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung angegeben.

	Nonresponder	Responder 15	Responder 30	Gesamt
<b>Anzahl n</b>	<b>12 (28,6 %)</b>	<b>9 (21,4 %)</b>	<b>21 (50 %)</b>	<b>42 (100 %)</b>
<b>Geschlecht</b>				
männlich	9 (25,7 %)	9 (25,7 %)	17 (48,6 %)	35 (100 %)
weiblich	3 (42,9 %)	0 (0 %)	4 (57,1 %)	7 (100 %)
<b>Ätiologie</b>				
nicht ischämisch	8 (25 %)	7 (21,9 %)	17 (53,1 %)	32 (100 %)
ischämisch	4 (40,0 %)	2 (20 %)	4 (40 %)	10 (100 %)
<b>Indikation zur CRT</b>				
Linksschenkelblock	9 (25,0 %)	8 (22,2 %)	19 (52,8 %)	36 (100 %)
nach rechtsventrikulärer Schrittmacherstimulation	3 (50,0 %)	1 (16,7 %)	2 (33,3 %)	6 (100 %)
<b>Implantierte Defibrillatoren (ICD)</b>				
Vorhanden (CRT-D)	8 (33,3 %)	7 (29,2 %)	9 (37,5 %)	24 (100 %)
nicht vorhanden (CRT-P)	4 (22,2 %)	2 (11,1 %)	12 (66,7 %)	18 (100 %)
<b>Alter bei CRT-Beginn [Jahre]</b>	63 $\pm$ 12,9	62 $\pm$ 10,6	58 $\pm$ 11,9	
<b>QRS-Dauer [ms] vor CRT-Beginn</b>	171 $\pm$ 17,2	166 $\pm$ 20,7	173 $\pm$ 15,9	
<b>LVESV [ml] vor CRT-Beginn</b>	220 $\pm$ 125	219 $\pm$ 122	200 $\pm$ 60	
<b>LVEDV [ml] vor CRT-Beginn</b>	294 $\pm$ 145	285 $\pm$ 138	264 $\pm$ 69	
<b>LVEF [%] vor CRT-Beginn</b>	28 $\pm$ 9	25 $\pm$ 10	25 $\pm$ 5	
<b>Grad der Mitralklappeninsuffizienz (MI) vor CRT-Beginn</b>	1,8 $\pm$ 1,0	1,6 $\pm$ 0,9	1,0 $\pm$ 0,8	

### 4.3 Patienten mit Myokarditis

Von den 32 Patienten mit nicht-ischämisch bedingter linksventrikulärer Dysfunktion hatten 27 Patienten (84,4%) noch vor Beginn der CRT eine Endomyokardbiopsie (EMB) zur Klärung der Ätiologie erhalten.

Patienten mit bioptischem Nachweis einer Myokarditis waren vor Beginn der CRT je nach Befund entsprechend medikamentös behandelt und im Intervall einer Kontrollbiopsie unterzogen worden (s. Tab. 5).

Die erste Biopsie ergab bei 13 Patienten keinen Anhalt für eine Myokarditis, so dass von einer dilatativen Kardiomyopathie (DCM) idiopathischer Genese ausgegangen wurde. Bei den übrigen 14 Patienten war der histologische Nachweis einer Myokarditis erbracht worden, welche bei acht der vierzehn Patienten auf kardiotope Viren zurückgeführt werden konnte, während bei den übrigen sechs Patienten eine autoreaktive, virusnegative Myokarditis bestand.

**Tabelle 5:** Ergebnisse der Endomyokardbiopsien der 32 Patienten mit nicht ischämisch bedingter linksventrikulärer Dysfunktion

Ergebnisse der ersten*Endomyokardbiopsie vor CRT	Anzahl n
- DCM ohne Anhalt für Myokarditis	13 (40,6 %)
- Myokarditis:	14 (43,8 %)
- mit Virusnachweis	- 8
- autoreaktive, virusnegative Myokarditis	- 6
- keine Endomyokardbiopsie erfolgt	5 (15,6 %)

\* Patienten mit Myokarditis erhielten eine zweite, d.h. Kontrollbiopsie im Intervall nach therapeutischer Intervention

#### 4.3.1 Therapie der Patienten mit Myokarditis

Im Verlauf erhielt der überwiegende Anteil der 14 Patienten mit bioptisch gesicherter Myokarditis neben der Therapie der Herzinsuffizienz zusätzlich eine spezifische, im Folgenden näher aufgeführte, medikamentöse Therapie. Bei 11 dieser Patienten wurden zudem im Verlauf Kontrollbiopsien entnommen.

Von den acht Patienten mit nachgewiesenen kardiotropen Erregern in der Erstbiopsie wurden fünf Patienten mit Nachweis von Parvovirus B19 immunmodulierend mit

Pentaglobin® (polyvalentes Immunglobulin) behandelt. Sie erhielten das Medikament in einer Dosierung von 20 g i.v. an Tag 1 und 20 g i.v. an Tag 3 der Therapie. Ein Patient mit CMV-Nachweis wurde immunmodulierend mit Cytotect® CP (CMV-Immunglobulinen) behandelt in einer Tagesdosis von 100 Einheiten Antikörper pro kg Körpergewicht. Insgesamt wurden sechs Tagesdosen im Abstand von zwei bis drei Wochen verabreicht.

Die übrigen beiden Patienten erhielten keine spezifische Behandlung.

Von den sechs Patienten mit nachgewiesener autoreaktiver, virusnegativer Myokarditis erhielten fünf Patienten eine immunsuppressive Therapie mit Azathioprin / Prednisolon über sechs Monate nach einem absteigenden Schema (75 mg Azathioprin + 75 mg Prednisolon pro Tag im ersten Monat, 50 mg Azathioprin + 25 mg Prednisolon pro Tag vom zweiten bis zum fünften Monat und 50 mg Azathioprin/Tag und Prednisolon in ausschleichender Dosierung im sechsten Monat). Ein Patient erhielt keine spezifische antiinflammatorische Behandlung.

Insgesamt erhielten 11 der 14 Patienten mit bioptisch gesicherter Myokarditis eine spezifische medikamentöse Behandlung.

**Tabelle 6:** Anzahl der Patienten mit bioptisch gesicherter Myokarditis und entsprechender spezifischer medikamentöser Behandlung

<b>14 Patienten mit Myokarditis</b>	<b>Anzahl n</b>	<b>Medikamentöse Therapie n = 11</b>
hiervon:		
- mit Virusnachweis	8	6
- autoreaktiver, virusnegativen Myokarditis	6	5

### **4.3.2 Ergebnisse der Kontrollbiopsien**

Alle 11 Patienten, die nach dem bioptischen Nachweis einer Myokarditis spezifisch therapiert worden waren, erhielten nach Abschluss der Behandlung eine Kontrollbiopsie. Bei drei Patienten mit der Diagnose einer Myokarditis in der ersten Biopsie, die keine spezifische Myokardistherapie erhalten hatten, erfolgte keine Kontrollbiopsie.

Insgesamt erhielten somit elf Patienten eine Kontrollbiopsie. Die Ergebnisse der Erst- und Zweitbiopsien werden einzeln für jeden Patienten in **Tabelle 7** zusammengefasst.

Wie bereits weiter oben erwähnt erhielten drei Patienten mit Myokarditisanzeige in der Erstbiopsie keine spezifische medikamentöse Myokarditistherapie und somit keine Zweitbiopsie. Für eine bessere Übersicht über alle 14 Patienten mit Nachweis einer Myokarditis in der Erstbiopsie werden diese drei Patienten am Ende von **Tabelle 7** zusätzlich aufgeführt.

**Tabelle 7:** Ergebnisse der Erst- und Kontrollendomyokardbiopsien der Patienten mit biopsisch gesicherter Myokarditis einschließlich des zeitlichen Abstands zwischen der letzten Endomyokardbiopsie und dem Beginn der CRT.

Spalte zwei und vier geben die Ergebnisse der ersten und zweiten Endomyokardbiopsie (Kontrollbiopsie) des jeweiligen Patienten wieder.

Der Zeitraum zwischen Beginn der medikamentösen Therapie der Myokarditis und dem Beginn der CRT betrug mindestens 7 Monate.

Bei zwei Patienten mit viruspositiver Myokarditis, die keine spezifische Therapie der Myokarditis und keine Kontrollbiopsie erhielten, wurde die CRT bereits 2,9 Monate, resp. 0,03 Monate nach der einzigen gewonnenen Endomyokardbiopsie begonnen. Bei allen übrigen Patienten wurde die CRT erst nach der zweiten Biopsie, d.h. deutlich nach der Therapie der Myokarditis initiiert. In Spalte drei ist die pharmakologische Intervention aufgetragen, in Spalte fünf der Zeitraum zwischen Beginn der Myokarditistherapie und Beginn der CRT. Aus Spalte sechs ist der Zeitraum zwischen der letzten Endomyokardbiopsie und dem Beginn der CRT ersichtlich. Spalte sieben gibt je nach Erfolg der CRT die Subgruppenzugehörigkeit des jeweiligen Patienten wieder.

Der Vollständigkeit halber sind am Ende der Tabelle auch die o.g. drei Patienten, bei denen keine zweite Biopsie erfolgt war, aufgeführt.

Aufgrund ihrer Größe ist die Tabelle in einen **Teil 1** und einen **Teil 2** unterteilt. Teil 1 gibt die Daten der Patienten 1-6 und Teil 2 die Daten der Patienten 7-14 wieder.

Tabelle 7, Teil 1:

	<b>Biopsie-Ergebnis 1</b>	<b>Pharmakologische Intervention</b>	<b>Biopsie-Ergebnis 2</b>	<b>Zeitraum zwischen Beginn der Myokarditis-therapie und CRT-Beginn in Monaten</b>	<b>Zeitraum zwischen letzter EMB und CRT-Beginn in Monaten</b>	<b>Subgruppe</b>
<b>1</b>	Viruspositive Myokarditis (CMV)	CMV-Immunglobulintherapie	Borderline-Myokarditis	117,4	101,7	R 15
<b>2</b>	Viruspositive Myokarditis (Parvovirus B19)	Pentaglobintherapie	Viruspositive Myokarditis (Parvovirus B19)	8,9	2,2	NR
<b>3</b>	Viruspositive Myokarditis (Parvovirus B19)	Pentaglobintherapie	Viruspositive Myokarditis (Parvovirus B19)	7,1	3	R 30
<b>4</b>	Viruspositive Myokarditis (Parvovirus B19)	Pentaglobintherapie	DCM ohne Anhalt für Myokarditis	30,1	0,3	R 30
<b>5</b>	Viruspositive Myokarditis (Parvovirus B19)	Pentaglobintherapie	DCM ohne Anhalt für Myokarditis	10,7	5,5	R 15
<b>6</b>	Viruspositive Myokarditis Parvovirus B19)	Pentaglobintherapie	DCM ohne Anhalt für Myokarditis	22	0,7	NR

Legende Tabelle 7:

NR = Nonresponder,

R 15 = Responder 15

R 30 = Responder 30

Tabelle 7, Teil 2:

	<b>Biopsie-Ergebnis 1</b>	<b>Pharmakologische Intervention</b>	<b>Biopsie-Ergebnis 2</b>	<b>Zeitraum zwischen Beginn der Myokarditis-therapie und CRT-Beginn in Monaten</b>	<b>Zeitraum zwischen letzter EMB und CRT-Beginn in Monaten</b>	<b>Subgruppe</b>
7	autoreaktive, virusnegative Myokarditis	Immunsuppressive Therapie	DCM ohne Anhalt für Myokarditis	104,9	99,6	R 15
8	autoreaktive virusnegative Myokarditis	Immunsuppressive Therapie	DCM ohne Anhalt für Myokarditis	62,9	57,1	R 30
9	Autoreaktive virusnegative Myokarditis	Immunsuppressive Therapie	DCM ohne Anhalt für Myokarditis	91,8	87,3	R 15
10	Autoreaktive, virusnegative Myokarditis	Immunsuppressive Therapie	DCM ohne Anhalt für Myokarditis	118,5	112,7	R 30
11	Autoreaktive, virusnegative Myokarditis	Immunsuppressive Therapie	Borderline-Myokarditis	132	126,6	R 30
12	Viruspositive Myokarditis	Keine Therapie erfolgt	Keine 2.-Biopsie erfolgt		2,9	R 30
13	Viruspositive Myokarditis	Keine Therapie erfolgt	Keine 2.-Biopsie erfolgt		0,03	R 30
14	Autoreaktive, virusnegative Myokarditis	Keine Therapie erfolgt	Keine 2.-Biopsie erfolgt		96	NR

Legende Tabelle 7:

NR = Nonresponder,

R 15 = Responder 15

R 30 = Responder 30

In den Kontrollbiopsien konnte bei zwei Patienten eine persistierende virusassoziierte Myokarditis (Pat. 2 und Pat. 3) und bei zwei Patienten eine Borderline-Myokarditis (Pat. 1 und Pat. 11) nachgewiesen werden. Bei den übrigen sieben Patienten ergab sich histologisch kein Anhalt für eine floride Entzündung, so dass von einer ausgeheilten Myokarditis ausgegangen wurde. Bei den beiden Patienten mit Nachweis einer

persistierenden viruspositiven Myokarditis in der Kontrollbiopsie wurde die CRT 2,2 Monate resp. 3 Monate nach der Kontrollbiopsie begonnen. Bei den Patienten mit persistierender Borderline-Myokarditis wurde die CRT 101,7 Monate (Pat. 1) resp. 126,6 Monate (Pat. 11) nach der zweiten Biopsie begonnen.

Insgesamt wurden nur drei Patienten in die Untersuchung eingeschlossen, deren biopischer Myokarditismachweis weniger als 3 Monate vor Beginn der CRT lag.

### **4.3.3 Ergebnisse der Endomyokardbiopsien nach Subgruppen**

Im folgenden Abschnitt sollen die Ergebnisse der letzten Endomyokardbiopsieergebnisse vor Beginn der CRT für alle 32 Patienten mit nicht-ischämischer Herzmuskelerkrankung inkl. Subgruppenzugehörigkeit aufgeschlüsselt werden. Die Ergebnisse sind der besseren Übersichtlichkeit halber tabellarisch dargestellt.

Die Tabelle umfasst sowohl die vier Patienten mit Nachweis einer Myokarditis bzw. Borderline-Myokarditis in der Kontrollbiopsie als auch die drei Patienten mit Myokarditis in der Erstbiopsie, die keine Therapie und somit keine Kontrollbiopsie erhalten haben.

**Tabelle 8:** Letzte Endomyokardbiopsieresultate vor CRT-Beginn in den einzelnen Subgruppen

Aus dem oberen Teil der Tabelle geht die prozentuale Verteilung der jeweiligen Biopsieergebnisse über die drei Subgruppen hervor. Die Prozentangaben stellen relative Häufigkeiten bezogen auf die Gesamtzahl der Patienten mit dem entsprechenden Biopsieergebnis (siehe rechte Spalte) dar.

Im unteren Teil der Tabelle wird gesondert der Anteil der Patienten mit Myokarditis bzw. Z.n. Myokarditis innerhalb einer Subgruppe bezogen auf die Gesamtheit der Subgruppe angegeben.

	Nonresponder	Responder 15	Responder 30	Gesamt
<b>Anzahl n</b>	<b>8 (25 %)</b>	<b>7 (21,9 %)</b>	<b>17 (53,1 %)</b>	<b>32 (100 %)</b>
<b>Biopsieergebnis:</b>				
- DCM primär ohne Nachweis einer Myokarditis	3 (23,1 %)	3 (23,1 %)	7 (53,8 %)	13 (100%)
- DCM mit Z.n. Myokarditis	1 (14,3%)	3 (42,9 %)	3 (42,9 %)	7 (100%)
- Myokarditis	2 (28,6 %)	1 (14,3 %)	4 (57,1 %)	7 (100 %)
- keine Biopsie erfolgt	2 (40 %)	0	3 (60 %)	5 (100 %)
<b>Anteil der Patienten mit Z.n. Myokarditis an der jeweiligen Subgruppe</b>	1 von 8 (12,5 %)	3 von 7 (42,9 %)	3 von 17 (17,6%)	7 von 32 (21,9 %)
<b>Anteil der Patienten mit Myokarditis an der jeweiligen Subgruppe</b>	2 von 8 (25%)	1 von 7 (14,3 %)	4 von 17 (23,5 %)	7 von 32 (21,9 %)

#### 4.3.4 Zeitraum zwischen Myokarditistherapie und CRT-Beginn

Der Zeitraum zwischen Beginn der Myokarditistherapie und Beginn der CRT betrug im Mittel 64 Monate mit einer Spannweite von minimal 7 und maximal 132 Monaten.

Bei den sieben Patienten mit ausgeheilter Myokarditis (Z.n. Myokarditis) betrug der Zeitraum zwischen Beginn der medikamentösen Myokarditistherapie und der CRT im Durchschnitt 63 Monate, mit einer Spannweite von 11 bis 118 Monaten.



Bei zwei nicht behandelten Patienten mit Nachweis einer viruspositiven Myokarditis wurde die CRT bereits nach einem Tag, resp. nach 3 Monaten begonnen.

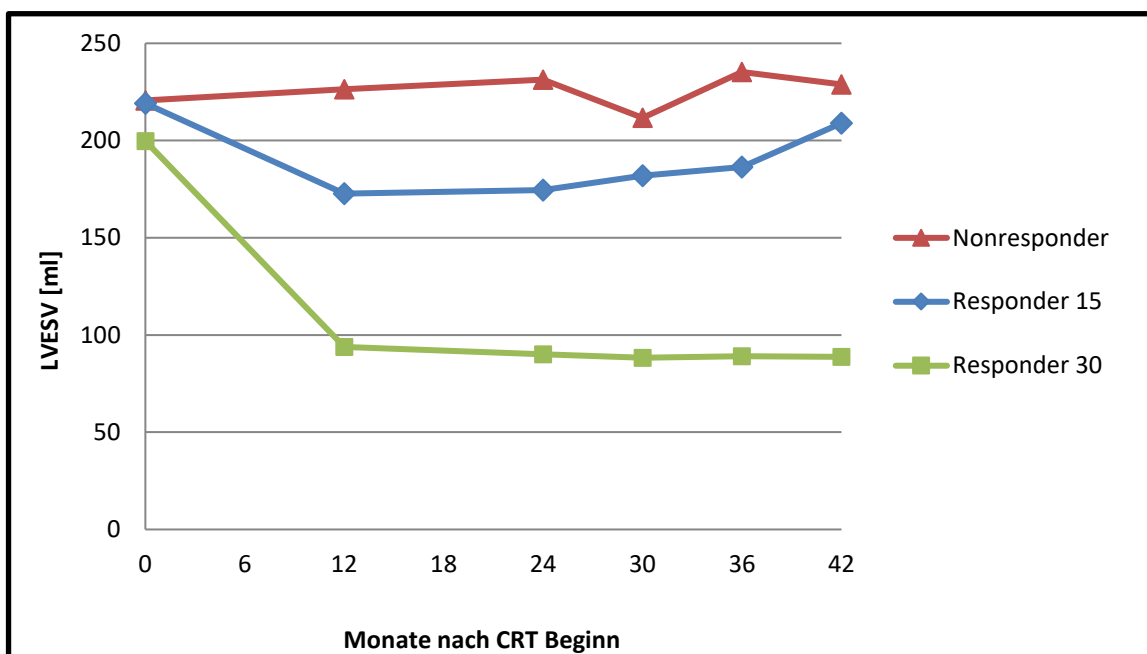
Zusammenfassend kann konstatiert werden:

- a) 27 der 32 Patienten mit NILVD hatten vor Beginn der CRT eine Endomyokardbiopsie (EMB) einschließlich der kompletten kardiologischen Diagnostik erhalten.
- b) Bei 14 dieser 27 Patienten ließ sich histologisch eine Myokarditis nachweisen.
- c) 11 dieser 14 Patienten erhielten unter Berücksichtigung aller kardiologischen Befunde eine spezifische Therapie der Myokarditis sowie eine Kontrollbiopsie.
- d) Die übrigen 3 Patienten erhielten keine spezifische pharmakologische Therapie der Myokarditis und somit keine Kontrollbiopsie. Hiervon stellte sich ein Patient als CRT-Nonresponder heraus (CRT-Versorgung 96 Monate nach EMB). Die beiden übrigen Patienten wiesen sehr gute CRT-Resultate auf (beide Responder 30 mit CRT-Versorgung 2,9 resp. 0,03 Monate nach der Myokardbiopsie).
- e) Alle Patienten, bei denen Kontrollbiopsien geplant waren, wurden erst nach der Kontrollbiopsie mit CRT-Systemen versorgt.
- f) Bei 4 Patienten fand sich in den Kontrollbiopsien trotz entsprechender spezifischer Therapie eine Persistenz der Myokarditis (bei zwei davon in Form einer Borderline-Myokarditis). Hiervon stellte sich 1 Patient als CRT-Nonresponder heraus (CRT-Implantation 2,2 Monate nach der Kontroll-Endomyokardbiopsie), ein Patient war ein Responder 15 (CRT-Implantation 101,7 Monate nach Endomyokardbiopsie) und zwei Patienten profitierten ausgiebig von der CRT (beide Responder 30 mit Implantation des CRT-Systems 3 Monate resp. 126,6 Monate nach den Kontrollbiopsie).
- g) Die insgesamt n=7 Patienten, bei denen die EMB vor Implantation des CRT-Systems eine Myokarditis ergeben hatte (n=4 mit therapierefraktärer Myokarditis, n=3 ohne Myokardistherapie) zeigten folgendes Ansprechen auf die CRT:
  - Nonresponder: n=2 (CRT Versorgung 2,2 resp. 96 Monate nach EMB)
  - Responder 15: n=1 (CRT-Versorgung 101,7 Monate nach EMB)
  - Responder 30: n=4 (CRT-Versorgung 0,03 Monate, 2,9 Monate, 3,0 Monate und 126,6 Monate nach EMB)

#### 4.4 Linksventrikuläres endsystolisches Volumen

Die Ausgangswerte der linksventrikulären endsystolischen Volumina (LVESV) vor Beginn der CRT unterschieden sich zwischen den beiden Gruppen **Nonresponder** und **Responder 15** kaum. Die Patienten der **Responder 30**-Gruppe hatten im Durchschnitt ein etwas geringeres LVESV vor Beginn der CRT. Im weiteren Verlauf zeigte das LVESV in allen drei Gruppen eine eigenständige Dynamik, so dass nun auf jede Gruppe einzeln eingegangen werden soll.

Diese Entwicklung wird in **Abbildung 3** veranschaulicht. Dazu sind die Mittelwerte des LVESV für die 3 Gruppen graphisch aufgetragen. **Tabelle 9** gibt in Ergänzung dazu die exakten Werte wieder.



**Abbildung 3:** Mittelwerte der linksventrikulären endsystolischen Volumina (LVESV) in [ml] in den drei Subgruppen an den jeweiligen Kontrollterminen (zur Verbesserung der Lesbarkeit durch Linien miteinander verbunden).

**Tabelle 9:** Mittelwerte der linksventrikulären endsystolischen Volumina (LVESV) in [ml] ± Standardabweichung der drei Subgruppen zu den jeweiligen Kontrollterminen nach CRT-Beginn. Vergleich der drei Subgruppen vor CRT-Beginn und zu den Follow-up-Terminen anhand des Jonckheere-Terpstra-Tests mit Angabe der errechneten p-Werte.

Monate nach CRT-Beginn	0	12	24	30	36	42
<b>Nonresponder:</b> LVESV [ml]	221 ± 125 n = 12	226 ± 117 n = 12	231 ± 133 n = 7	212 ± 131 n = 9	235 ± 159 n = 8	229 ± 161 n = 6
<b>Responder 15:</b> LVESV [ml]	219 ± 122 n = 9	173 ± 95 n = 9	175 ± 112 n = 6	182 ± 136 n = 8	186 ± 118 n = 7	209 ± 135 n = 7
<b>Responder 30:</b> LVESV [ml]	200 ± 60 n = 21	94 ± 41 n = 19	90 ± 60 n = 16	88 ± 53 n = 18	89 ± 54 n = 20	89 ± 60 n = 19
<b>p-Wert*</b>	1,00	≤ 0,001	≤ 0,001	0,002	≤ 0,001	0,002

\* s. Unterabschnitt 4.4.1

In der Gruppe der **Nonresponder** zeigte sich im Verlauf nur eine geringfügige Änderung des linksventrikulären endsystolischen Volumens gegenüber dem Ausgangswert vor Beginn der CRT. Das LVESV nahm im Mittel im ersten Jahr nach CRT-Beginn von 221 ± 125 ml auf 226 ± 117 ml leicht zu. Im weiteren Verlauf zeigten sich keine relevanten Änderungen des LVESV. Insgesamt kann allenfalls ein weiterer leichter Anstieg des LVESV beobachtet werden. Nur am 30-Monatstermin lag der Mittelwert mit 212 ± 131 ml unterhalb des Ausgangswertes vor CRT-Beginn. Am 42-Monatstermin dagegen war das LVESV im Mittel mit 229 ± 161 ml wieder etwas höher als der Ausgangswert vor CRT-Beginn.

In der Gruppe der **Responder 15** nahm das linksventrikuläre endsystolische Volumen im ersten Jahr nach Beginn der CRT von 219 ± 122 ml auf 173 ± 95 ml ab, was einer Reduktion von 21 % des Ausgangsvolumens entspricht. Die Mittelwerte für das LVESV stiegen im weiteren Verlauf wieder langsam an. Der 42-Monatswert liegt mit 209 ± 135 ml wieder in der Nähe des Ausgangswerts vor Beginn der CRT.

Bei den **Respondern 30** nahm das linksventrikuläre endsystolische Volumen im ersten Jahr nach CRT-Beginn deutlich von 200 ± 60 ml auf 94 ± 41 ml ab, was einer Reduktion

um 53 % des Ausgangsvolumens entspricht. Die erreichte Reduktion des LVESV blieb über den gesamten weiteren Beobachtungszeitraum erhalten. Es kam zwischen dem 12- und dem 42-Monatstermin weder zu einem erneuten Anstieg noch zu einer weiteren Reduktion des LVESV. Das LVESV am 42-Monatstermin unterschied sich mit  $89 \pm 60$  ml kaum vom Wert nach 12 Monaten CRT mit  $94 \pm 41$  ml.

### 4.4.1 Statistischer Vergleich

Zunächst wurden mit dem Jonckheere-Terpstra-Test alle drei Subgruppen gemeinsam auf Unterschiede an den jeweiligen Untersuchungsterminen getestet. Vor Beginn der CRT konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede beim LVESV zwischen den drei Subgruppen nachgewiesen werden.

Dagegen weisen die ab dem 12-Monatstermin und an allen weiteren Untersuchungszeitpunkten errechneten p-Werte auf signifikante Unterschiede zwischen mindestens zwei der drei Subgruppen hin.

Das Ergebnis des statistischen Vergleichs am 12-Monats-Follow-Up-Termin war allerdings nicht überraschend, da anhand dieser offensichtlichen Unterschiede die Gruppeneinteilung erfolgt war.

Um diese Unterschiede noch genauer zu untersuchen, wurden im Nachtest paarweise alle Subgruppen miteinander verglichen. Die errechneten p-Werte gibt **Tabelle 10** wieder.

**Tabelle 10:** Paarweiser Vergleich des LVESV von jeweils zwei Subgruppen zu den jeweiligen Kontrollterminen.

Angegeben werden die im Wilcoxon-Mann-Whitney-Test errechneten p-Werte. Um die Tabelle anschaulicher zu gestalten, werden die Mittelwerte der linksventrikulären endsystolischen Volumina (LVESV) in [ml] ± Standardabweichung zu den jeweiligen Kontrollterminen hier noch einmal im direkten Gruppenvergleich gegenübergestellt.

Monate nach CRT-Beginn	0	12	24	30	36	42
<b>LVESV [ml]</b>						
<b>Nonresponder</b>	221 ± 125	226 ± 117	231 ± 133	212 ± 131	235 ± 159	229 ± 161
<b>vs. Responder 15</b>	219 ± 122	173 ± 95	175 ± 112	182 ± 136	186 ± 118	209 ± 135
<b>p-Werte</b>	1,00	0,29	0,32	0,50	0,91	0,76
<b>LVESV [ml]</b>						
<b>Nonresponder</b>	221 ± 125	226 ± 117	231 ± 133	212 ± 131	235 ± 159	229 ± 161
<b>vs. Responder 30</b>	200 ± 60	94 ± 41	90 ± 60	88 ± 53	89 ± 54	89 ± 60
<b>p-Werte</b>	0,78	≤0,0001	0,005	0,005	0,007	0,01
<b>LVESV [ml]</b>						
<b>Responder 15</b>	219 ± 122	173 ± 95	175 ± 112	182 ± 136	186 ± 118	209 ± 135
<b>vs. Responder 30</b>	200 ± 60	94 ± 41	90 ± 60	88 ± 53	89 ± 54	89 ± 60
<b>p-Werte</b>	0,73	0,01	0,04	0,03	0,009	0,007

Die beim linksventrikulären endsystolischen Volumen gemessenen Unterschiede zwischen den Subgruppen **Nonresponder** und **Responder 15** erreichten zu keinem der Beobachtungszeitpunkte das geforderte Signifikanzniveau.

Anders verhielt es sich bei der Gruppe der **Responder 30**. Die errechneten p-Werte deuten an, dass sich die linksventrikulären endsystolischen Volumina der **Responder 30** an allen Kontrollterminen von 12 bis 42 Monate nach Beginn der CRT signifikant sowohl von den **Nonrespondern**, als auch von den **Respondern 15** unterschieden. Zum Zeitpunkt 0 (also vor Beginn der CRT), unterschieden sich die drei Subgruppen nicht signifikant voneinander.

Im nächsten Schritt wurde die Entwicklung des LVESV über den Beobachtungszeitraum für jede Subgruppe einzeln untersucht (longitudinale Analyse). Hierfür wurde der

Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben verwendet. Die Werte des LVESV vor Beginn der CRT wurden jeweils mit den Werten an den folgenden Beobachtungszeitpunkten verglichen (also 0 vs. 12-Monate, 0 vs. 24-Monate, 0 vs. 30-Monate usw.). Im Folgenden werden diese Vergleiche für die einzelnen Subgruppen nacheinander aufgeführt.

**Tabelle 11** gibt die Vergleiche des LVESV in der Gruppe der **Nonresponder** wieder. Angegeben werden die verglichenen Beobachtungszeitpunkte mit den zugehörigen Mittelwerten der linksventrikulären endsystolischen Volumina (LVESV) in [ml] ± Standardabweichung und die im Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben errechneten p-Werte.

<b>Nonresponder</b>		
<b>Beobachtungszeitpunkte</b>	<b>LVESV [ml]</b>	<b>p-Wert</b>
<b>0 und 12 Monate</b>	<b>221 ± 125 und 226 ± 117</b>	<b>0,43</b>
<b>0 und 24 Monate</b>	<b>221 ± 125 und 231 ± 133</b>	<b>0,13</b>
<b>0 und 30 Monate</b>	<b>221 ± 125 und 212 ± 131</b>	<b>0,37</b>
<b>0 und 36 Monate</b>	<b>221 ± 125 und 235 ± 159</b>	<b>0,26</b>
<b>0 und 42 Monate</b>	<b>221 ± 125 und 229 ± 161</b>	<b>0,17</b>

In der Gruppe der **Nonresponder** zeigte sich zu keinem Zeitpunkt eine signifikante Änderung des linksventrikulären endsystolischen Volumens gegenüber dem Ausgangswert vor Beginn der CRT.

**Tabelle 12** gibt die Vergleiche des LVESV in der Gruppe der **Responder 15** wieder. Angegeben werden die verglichenen Beobachtungszeitpunkte mit den zugehörigen Mittelwerten der linksventrikulären endsystolischen Volumina (LVESV) in [ml] ± Standardabweichung und die im Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben errechneten p-Werte.

<b>Responder 15</b>		
<b>Beobachtungszeitpunkte</b>	<b>LVESV [ml]</b>	<b>p-Wert</b>
<b>0 und 12 Monate</b>	<b>219 ± 122 und 173 ± 95</b>	<b>0,01</b>
<b>0 und 24 Monate</b>	<b>219 ± 122 und 175 ± 112</b>	<b>0,03</b>
<b>0 und 30 Monate</b>	<b>219 ± 122 und 182 ± 136</b>	<b>0,02</b>
<b>0 und 36 Monate</b>	<b>219 ± 122 und 186 ± 118</b>	<b>0,02</b>
<b>0 und 42 Monate</b>	<b>219 ± 122 und 209 ± 135</b>	<b>0,02</b>

In der Gruppe der **Responder 15** nahm das linksventrikuläre endsystolische Volumen im ersten Jahr nach Beginn der CRT signifikant ab ( $p = 0,01$ ), von  $219 \pm 122$  ml auf  $173 \pm 95$  ml, was einer Reduktion um 21 % des Ausgangsvolumens entspricht. Die Mittelwerte für das LVESV stiegen im weiteren Verlauf langsam wieder an.

Die Unterschiede des LVESV im Vergleich zum Ausgangswert blieben im Intervall von 12 bis 42 Monate nach Beginn der CRT statistisch signifikant.

**Tabelle 13** gibt die Vergleiche des LVESV in der Gruppe der **Responder 30** wieder. Angegeben werden die verglichenen Beobachtungszeitpunkte mit den zugehörigen Mittelwerten der linksventrikulären endsystolischen Volumina (LVESV) in [ml]  $\pm$  Standardabweichung und die im Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben errechneten p-Werte.

<b>Responder 30</b>		
<b>Beobachtungszeitpunkte</b>	<b>LVESV [ml]</b>	<b>p-Wert</b>
<b>0 und 12 Monate</b>	<b>200 <math>\pm</math> 60 und 94 <math>\pm</math> 41</b>	<b><math>\leq 0,0001</math></b>
<b>0 und 24 Monate</b>	<b>200 <math>\pm</math> 60 und 90 <math>\pm</math> 60</b>	<b><math>\leq 0,0001</math></b>
<b>0 und 30 Monate</b>	<b>200 <math>\pm</math> 60 und 88 <math>\pm</math> 53</b>	<b><math>\leq 0,0001</math></b>
<b>0 und 36 Monate</b>	<b>200 <math>\pm</math> 60 und 89 <math>\pm</math> 54</b>	<b><math>\leq 0,0001</math></b>
<b>0 und 42 Monate</b>	<b>200 <math>\pm</math> 60 und 89 <math>\pm</math> 60</b>	<b><math>\leq 0,0001</math></b>

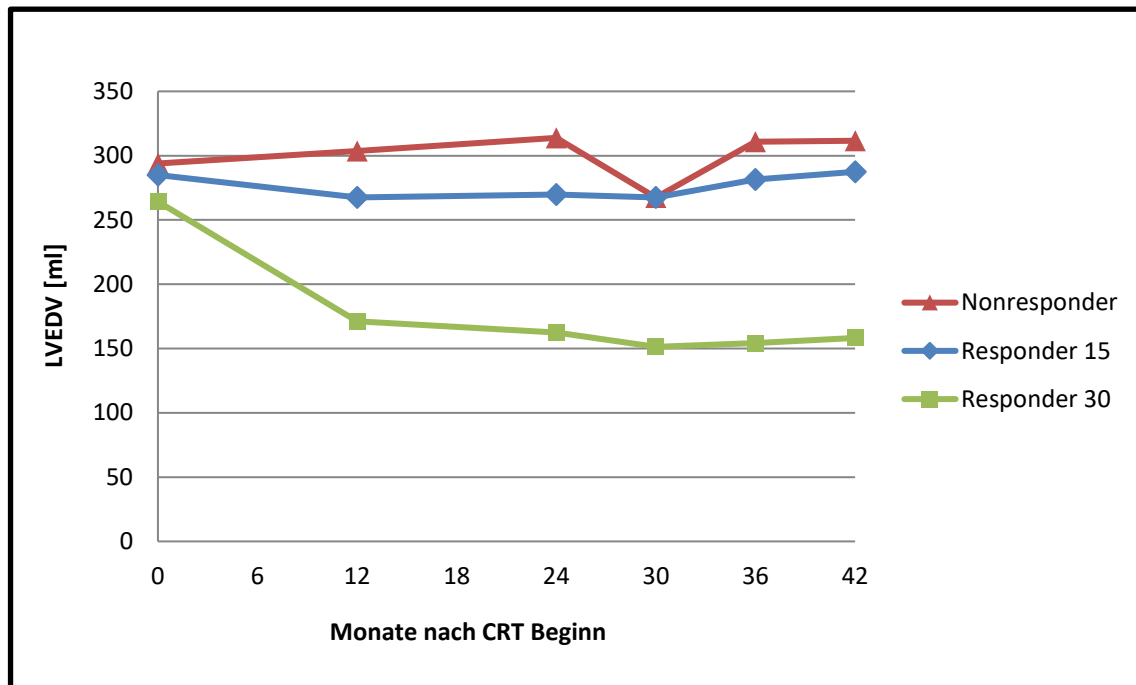
Bei den **Respondern 30** nahm das linksventrikuläre endsystolische Volumen im ersten Jahr nach Implantation statistisch signifikant ab, von  $200 \pm 60$  ml auf  $94 \pm 41$  ml ( $p = \leq 0,0001$ ), was einer Reduktion um 53 % des Ausgangsvolumens entspricht.

Im Vergleich zum Ausgangswert war in der Gruppe der **Responder 30** der Unterschied der linksventrikulären endsystolischen Volumina zu allen späteren Kontrollterminen statistisch signifikant ( $p \leq 0,0001$ ).

## 4.5 Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen

Die Mittelwerte der linksventrikulären enddiastolischen Volumina (LVEDV) unterschieden sich vor Beginn der CRT zwischen den drei Gruppen nur geringfügig. Einzig die Gruppe der **Responder 30** hatte vor CRT-Beginn im Durchschnitt ein etwas geringeres LVEDV als die beiden anderen Gruppen.

Um die Entwicklung der enddiastolischen Volumina nach Beginn der CRT zu veranschaulichen, sind in **Abbildung 4** die Mittelwerte des LVEDV für die 3 Gruppen aufgetragen. In **Tabelle 14** sind die exakten Werte hierzu wiedergegeben.



**Abbildung 4:** Mittelwerte der linksventrikulären enddiastolischen Volumina (LVEDV) in [ml] in den drei Subgruppen an den jeweiligen Kontrollterminen (zur Verbesserung der Lesbarkeit durch Linien miteinander verbunden).



**Tabelle 14:** Mittelwerte der linksventrikulären enddiastolischen Volumina (LVEDV) in [ml] ± Standardabweichung der drei Subgruppen zu den jeweiligen Kontrollterminen nach CRT-Beginn. Vergleich der drei Subgruppen vor CRT-Beginn und zu den Follow-up-Terminen anhand des Jonckheere-Terpstra-Tests mit Angabe der errechneten p-Werte.

Monate nach CRT-Beginn	0	12	24	30	36	42
<b>Nonresponder</b> : <b>LVEDV [ml]</b>	294 ± 145 n = 12	304 ± 141 n = 12	314 ± 154 n = 7	267 ± 146 n = 9	311 ± 192 n = 8	312 ± 193 n = 6
<b>Responder 15:</b> <b>LVEDV [ml]</b>	285 ± 138 n = 9	268 ± 121 n = 9	270 ± 130 n = 6	268 ± 158 n = 8	282 ± 158 n = 7	287 ± 157 n = 7
<b>Responder 30:</b> <b>LVEDV [ml]</b>	264 ± 69 n = 21	171 ± 60 n = 19	162 ± 78 n = 16	151 ± 70 n = 18	154 ± 64 n = 20	158 ± 76 n = 19
<b>p-Wert*</b>	0,93	≤ 0,001	≤ 0,001	0,01	0,006	0,003

\* s. Unterabschnitt 4.5.1

Bei den **Nonrespondern** fiel im Beobachtungszeitraum ein leichter Anstieg des LVEDV im Vergleich zum Ausgangswert vor CRT-Beginn auf. Einzige Ausnahme bildete der Mittelwert zum 30-Monatstermin, der im Vergleich zum Ausgangswert etwas geringer war.

Bei den **Respondern 15** nahm das linksventrikuläre enddiastolische Volumen im ersten Jahr nach CRT-Beginn von 285 ± 138 ml auf 268 ± 121 ml ab, was einer Reduktion von 6 % des Ausgangsvolumens entspricht. Im weiteren Verlauf stieg das LVEDV jedoch wieder an und überschritt am 42-Monatstermin den Ausgangswert vor CRT-Beginn sogar leicht.

Bei den **Respondern 30** nahm das linksventrikuläre enddiastolische Volumen im ersten Jahr nach CRT-Beginn von 264 ± 69 ml auf 171 ± 60 ml ab, was einer Reduktion von 35 % des Ausgangsvolumens entspricht. Bei den späteren Untersuchungsterminen kam es zu einer weiteren leichten Reduktion des LVEDV.

### 4.5.1 Statistische Auswertung

Zunächst wurden mit dem Jonckheere-Terpstra-Test alle drei Subgruppen gemeinsam auf Unterschiede an den jeweiligen Untersuchungsterminen getestet. Die mit dem Jonckheere-Terpstra-Test errechneten p-Werte weisen auf signifikante Unterschiede zwischen mindestens zwei der drei Subgruppen an allen Untersuchungszeitpunkten ab dem 12-Monatstermin hin. Vor Beginn der CRT konnten mit dem Jonckheere-Terpstra-Test keine statistisch signifikanten Unterschiede beim LVEDV zwischen den drei Subgruppen nachgewiesen werden.

Um diese Unterschiede noch genauer zu untersuchen, wurden im Nachtest paarweise alle Subgruppen miteinander verglichen. Die errechneten p-Werte gibt **Tabelle 15** wieder.

**Tabelle 15:** Paarweiser Vergleich des LVEDV von jeweils zwei Subgruppen zu den jeweiligen Kontrollterminen.

Angegeben werden die im Wilcoxon-Mann-Whitney-Test errechneten p-Werte. Um die Tabelle anschaulicher zu gestalten, werden die Mittelwerte der linksventrikulären enddiastolischen Volumina (LVEDV) in [ml]  $\pm$  Standardabweichung zu den jeweiligen Kontrollterminen hier noch einmal im direkten Gruppenvergleich gegenübergestellt.

Monate nach CRT-Beginn	0	12	24	30	36	42
LVEDV [ml]						
Nonresponder	294 $\pm$ 145	304 $\pm$ 141	314 $\pm$ 154	267 $\pm$ 146	311 $\pm$ 192	312 $\pm$ 193
vs. Responder 15	285 $\pm$ 138	268 $\pm$ 121	270 $\pm$ 130	268 $\pm$ 158	282 $\pm$ 158	287 $\pm$ 157
p-Werte	0,83	0,72	0,39	0,77	0,91	1,00
LVEDV [ml]						
Nonresponder	294 $\pm$ 145	304 $\pm$ 141	314 $\pm$ 154	267 $\pm$ 146	311 $\pm$ 192	312 $\pm$ 193
vs. Responder 30	264 $\pm$ 69	171 $\pm$ 60	162 $\pm$ 78	151 $\pm$ 70	154 $\pm$ 64	158 $\pm$ 76
p-Werte	0,72	0,004	0,004	0,03	0,03	0,01
LVEDV [ml]						
Responder 15	285 $\pm$ 138	268 $\pm$ 121	270 $\pm$ 130	268 $\pm$ 158	282 $\pm$ 158	287 $\pm$ 157
vs. Responder 30	264 $\pm$ 69	171 $\pm$ 60	162 $\pm$ 78	151 $\pm$ 70	154 $\pm$ 64	158 $\pm$ 76
p-Werte	0,47	0,006	0,02	0,03	0,02	0,02

Die beim linksventrikulären enddiastolischen Volumen gemessenen Unterschiede zwischen den Subgruppen **Nonresponder** und **Responder 15** erreichen zu keinem der Beobachtungszeitpunkte das geforderte Signifikanzniveau.

Anders verhielt es sich bei der Gruppe der **Responder 30**. Die errechneten p-Werte deuten an, dass sich die linksventrikulären enddiastolischen Volumina der **Responder30** an allen Kontrollterminen von 12 bis 42 Monate nach Beginn der CRT signifikant sowohl von den **Nonrespondern**, als auch von den **Respondern 15** unterschieden. Zum Zeitpunkt 0 (also vor Beginn der CRT), unterschieden sich die drei Subgruppen nicht signifikant voneinander.

Im nächsten Schritt wurde, analog zur Analyse der Daten zu den linksventrikulären endsystolischen Volumina, die Entwicklung des LVEDV über den Beobachtungszeitraum für jede Subgruppe einzeln untersucht (longitudinale Analyse). Hierfür wurde der Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben verwendet. Die Werte des LVEDV vor Beginn der CRT wurden jeweils mit den Werten an den folgenden Beobachtungszeitpunkten verglichen (also 0 vs. 12-Monate, 0 vs. 24-Monate, 0 vs. 30-Monate usw.). Im Folgenden werden diese Vergleiche für die einzelnen Subgruppen nacheinander aufgeführt.

**Tabelle 16** gibt die Vergleiche des LVEDV in der Gruppe der **Nonresponder** wieder. Angegeben werden die verglichenen Beobachtungszeitpunkte mit den zugehörigen Mittelwerten der linksventrikulären enddiastolischen Volumina (LVEDV) in [ml] ± Standardabweichung und die im Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben errechneten p-Werte.

<b>Nonresponder</b>		
<b>Beobachtungszeitpunkte</b>	<b>LVEDV [ml]</b>	<b>p-Wert</b>
<b>0 und 12 Monate</b>	<b>294 ± 145 und 304 ± 141</b>	<b>0,64</b>
<b>0 und 24 Monate</b>	<b>294 ± 145 und 314 ± 154</b>	<b>0,61</b>
<b>0 und 30 Monate</b>	<b>294 ± 145 und 267 ± 146</b>	<b>0,64</b>
<b>0 und 36 Monate</b>	<b>294 ± 145 und 311 ± 192</b>	<b>0,48</b>
<b>0 und 42 Monate</b>	<b>294 ± 145 und 312 ± 193</b>	<b>0,92</b>

In der Gruppe der **Nonresponder** zeigte sich zu keinem Zeitpunkt eine signifikante Änderung des linksventrikulären enddiastolischen Volumens gegenüber dem Ausgangswert vor Beginn der CRT.

**Tabelle 17** gibt die Vergleiche des LVEDV in der Gruppe der **Responder 15** wieder. Angegeben werden die verglichenen Beobachtungszeitpunkte mit den zugehörigen Mittelwerten der linksventrikulären enddiastolischen Volumina (LVEDV) in [ml] ± Standardabweichung und die im Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben errechneten p-Werte.

<b>Responder 15</b>		
<b>Beobachtungszeitpunkte</b>	<b>LVEDV [ml]</b>	<b>p-Wert</b>
<b>0 und 12 Monate</b>	<b>285 ± 138 und 268 ± 121</b>	<b>0,17</b>
<b>0 und 24 Monate</b>	<b>285 ± 138 und 270 ± 130</b>	<b>0,46</b>
<b>0 und 30 Monate</b>	<b>285 ± 138 und 268 ± 158</b>	<b>0,21</b>
<b>0 und 36 Monate</b>	<b>285 ± 138 und 282 ± 158</b>	<b>0,17</b>
<b>0 und 42 Monate</b>	<b>285 ± 138 und 287 ± 157</b>	<b>0,50</b>

In der Gruppe der **Responder 15** nahm das linksventrikuläre enddiastolische Volumen im ersten Jahr nach Beginn der CRT von 285 ± 138 ml auf 268 ± 121 ml ab, was einer Reduktion von 6 % des Ausgangsvolumens entspricht. Diese Reduktion war statistisch nicht signifikant (p = 0,17). Es kam auch darüber hinaus im weiteren Verlauf zu keiner signifikanten Änderung des Volumens im Vergleich zum Ausgangswert vor Beginn der CRT.

**Tabelle 18** gibt die Vergleiche des LVEDV in der Gruppe der **Responder 30** wieder. Angegeben werden die verglichenen Beobachtungszeitpunkte mit den zugehörigen Mittelwerten der linksventrikulären enddiastolischen Volumina (LVEDV) in [ml] ± Standardabweichung und die im Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben errechneten p-Werte.

<b>Responder 30</b>		
<b>Beobachtungszeitpunkte</b>	<b>LVEDV [ml]</b>	<b>p-Wert</b>
<b>0 und 12 Monate</b>	<b>264 ± 69 und 171 ± 60</b>	<b>≤ 0,0001</b>
<b>0 und 24 Monate</b>	<b>264 ± 69 und 162 ± 78</b>	<b>≤ 0,0001</b>
<b>0 und 30 Monate</b>	<b>264 ± 69 und 151 ± 70</b>	<b>≤ 0,0001</b>
<b>0 und 36 Monate</b>	<b>264 ± 69 und 154 ± 64</b>	<b>≤ 0,0001</b>
<b>0 und 42 Monate</b>	<b>264 ± 69 und 158 ± 76</b>	<b>≤ 0,0001</b>

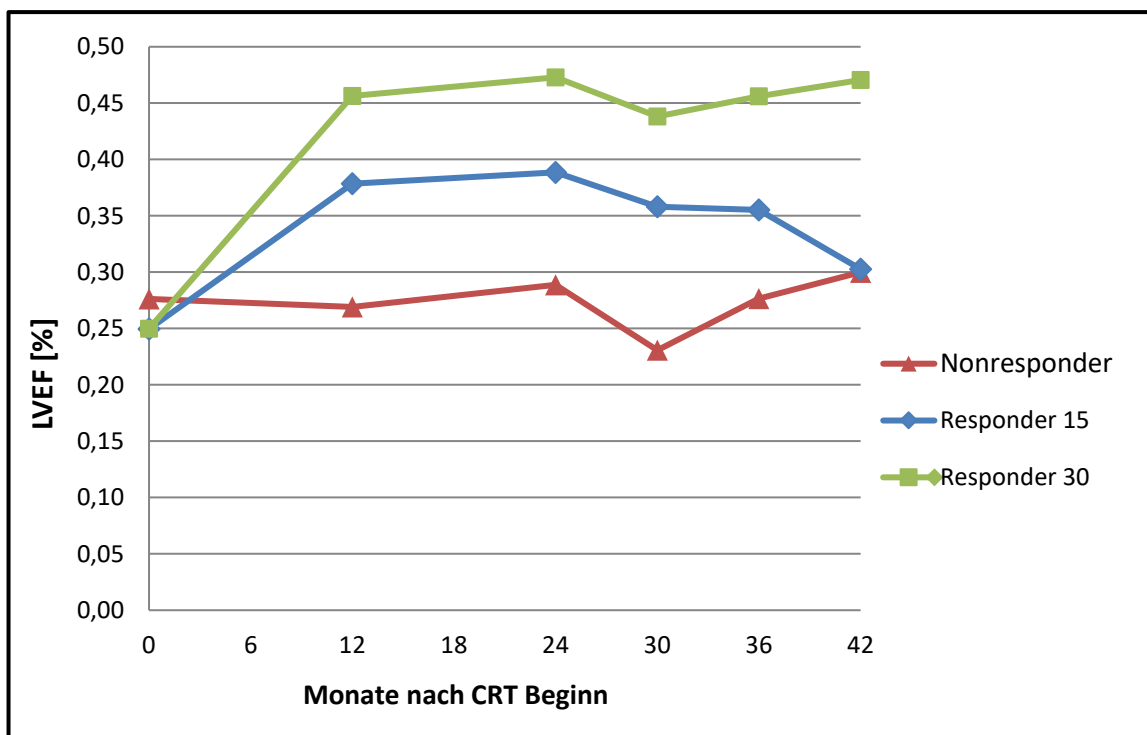
Bei den **Respondern 30** nahm das linksventrikuläre enddiastolische Volumen im ersten Jahr nach Beginn der CRT signifikant von  $264 \pm 69$  ml auf  $171 \pm 60$  ml ab ( $p < 0,0001$ ), was einer Reduktion von 35 % des Ausgangsvolumens entspricht.

Im Vergleich zum Ausgangswert vor CRT war in der Gruppe der **Responder 30** die Reduktion des LVEDV zu allen späteren Kontrollterminen statistisch signifikant ( $p \leq 0,0001$ ).

## 4.6 Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Die Mittelwerte der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) unterschieden sich vor Beginn der CRT zwischen den drei Subgruppen kaum. Lediglich die **Nonresponder** hatten geringfügig höhere Ausgangswerte als die beiden anderen Gruppen.

Um die weitere Entwicklung zu veranschaulichen, sind in **Abbildung 5** die Mittelwerte der LVEF für die 3 Subgruppen aufgetragen, in **Tabelle 19** sind die exakten Werte hierzu wiedergegeben.



**Abbildung 5:** Mittelwerte der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) in [%] in den drei Subgruppen an den jeweiligen Kontrollterminen (zur Verbesserung der Lesbarkeit durch Linien miteinander verbunden).

**Tabelle 19:** Mittelwerte der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) in [%] ± Standardabweichung der drei Subgruppen zu den jeweiligen Kontrollterminen nach CRT-Beginn. Vergleich der drei Subgruppen vor CRT-Beginn und zu den Follow-up-Terminen anhand des Jonckheere-Terpstra-Tests mit Angabe der errechneten p-Werte.

Monate nach CRT-Beginn	0	12	24	30	36	42
<b>Nonresponder:</b> LVEF [%]	28 ± 9 n = 12	27 ± 10 n = 12	29 ± 11 n = 7	23 ± 7 n = 9	28 ± 10 n = 8	30 ± 12 n = 6
<b>Responder 15:</b> LVEF [%]	25 ± 10 n = 9	38 ± 9 n = 9	39 ± 10 n = 6	36 ± 10 n = 8	36 ± 6 n = 7	30 ± 9 n = 7
<b>Responder 30:</b> LVEF [%]	25 ± 5 n = 21	46 ± 9 n = 19	47 ± 11 n = 16	44 ± 10 n = 18	46 ± 12 n = 20	47 ± 13 n = 19
<b>p-Wert*</b>	0,36	≤ 0,001	≤ 0,001	≤ 0,001	≤ 0,001	0,003

\* s. Unterabschnitt 4.6.1

Während des gesamten Beobachtungsintervalls blieb in der Gruppe der **Nonresponder** eine bedeutende Veränderung der LVEF gegenüber dem Ausgangswert aus.

In der Gruppe der **Responder 15** stieg die LVEF im Mittel von 25 ± 10 % auf 38 ± 9 % im ersten Jahr nach Beginn der CRT. Dies entspricht einer Zunahme von 52 % des Ausgangswerts. Diese Zunahme der LVEF blieb bis zum 36-Monatskontrolltermin erhalten. Am 42-Monatstermin war erneut eine Abnahme der LVEF auf 30 ± 9 % zu beobachten. Damit waren die Mittelwerte der LVEF von **Respondern 15** und **Nonrespondern** an diesem Kontrolltermin wieder gleich.

In der Gruppe der **Responder 30** stieg die LVEF im ersten Jahr nach Beginn der CRT im Mittel von 25 ± 5 % auf 46 ± 9 % an, was einer Steigerung von 84 % des Ausgangswerts entspricht. Im weiteren Verlauf waren nur noch leichte Schwankungen der Werte zu beobachten. Die erreichte Zunahme der LVEF blieb bis auf geringe Abweichungen über den gesamten Beobachtungszeitraum erhalten.

#### 4.6.1 Statistische Auswertung

Zunächst wurden mit dem Jonckheere-Terpstra-Test alle drei Subgruppen gemeinsam auf Unterschiede an den jeweiligen Untersuchungsterminen getestet. Die im Vortest errechneten p-Werte weisen auf signifikante Unterschiede zwischen mindestens zwei der drei Subgruppen an allen Untersuchungszeitpunkten ab dem 12-Monatstermin hin.

Um diese Unterschiede noch genauer zu untersuchen, wurden im Nachtest paarweise alle Subgruppen miteinander verglichen. Die errechneten p-Werte gibt **Tabelle 20** wieder.

**Tabelle 20:** Paarweiser Vergleich der LVEF von jeweils zwei Subgruppen zu den jeweiligen Kontrollterminen. Angegeben werden die im Wilcoxon-Mann-Whitney-Test errechneten p-Werte. Um die Tabelle anschaulicher zu gestalten, werden die Mittelwerte der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) in [%]  $\pm$  Standardabweichung zu den jeweiligen Kontrollterminen hier noch einmal im direkten Gruppenvergleich gegenübergestellt.

Monate nach CRT-Beginn	0	12	24	30	36	42
LVEF [%]						
Nonresponder	28 $\pm$ 9	27 $\pm$ 10	29 $\pm$ 11	23 $\pm$ 7	28 $\pm$ 10	30 $\pm$ 12
vs. Responder 15	25 $\pm$ 10	38 $\pm$ 9	39 $\pm$ 10	36 $\pm$ 10	36 $\pm$ 6	30 $\pm$ 9
p-Werte	0,43	0,01	0,1	0,008	0,09	1,00
LVEF [%]						
Nonresponder	28 $\pm$ 9	27 $\pm$ 10	29 $\pm$ 11	23 $\pm$ 7	28 $\pm$ 10	30 $\pm$ 12
vs. Responder 30	25 $\pm$ 5	46 $\pm$ 9	47 $\pm$ 11	44 $\pm$ 10	46 $\pm$ 12	47 $\pm$ 13
p-Werte	0,36	$\leq$ 0,001	0,003	$\leq$ 0,001	0,002	0,02
LVEF [%]						
Responder 15	25 $\pm$ 10	38 $\pm$ 9	39 $\pm$ 10	36 $\pm$ 10	36 $\pm$ 6	30 $\pm$ 9
vs. Responder 30	25 $\pm$ 5	46 $\pm$ 9	47 $\pm$ 11	44 $\pm$ 10	46 $\pm$ 12	47 $\pm$ 13
p-Werte	0,89	0,04	0,11	0,10	0,05	0,009

Die bei der linksventrikulären Ejektionsfraktion gemessenen Unterschiede zwischen den Subgruppen **Nonresponder** und **Responder 15** erreichen nur an zwei Beobachtungszeitpunkten das geforderte Signifikanzniveau (12 und 30 Monate nach

CRT-Beginn). Die Ergebnisse, die an den übrigen Kontrollterminen erhoben wurden, unterschieden sich statistisch nicht signifikant voneinander.

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion der **Responder 30** unterschied sich an allen Kontrollterminen von 12 bis 42 Monate nach Beginn der CRT signifikant von der LVEF der **Nonresponder**.

Beim Vergleich zwischen den beiden Gruppen **Responder 15** und **Responder 30** ergibt sich ein weniger eindeutiges Bild. Hier erreichen nur die Unterschiede an den 12-, 36- und 42-Monatszeitpunkten das geforderte statistische Signifikanzniveau. Am 24- und 30-Monats-Follow-up-Termin wurde das geforderte statistische Signifikanzniveau mit  $p = 0,11$  und  $p = 0,10$  dagegen nicht erreicht.

Im nächsten Schritt wurde die Entwicklung der LVEF über den Beobachtungszeitraum für jede Subgruppe einzeln untersucht (longitudinale Analyse). Hierfür wurde der Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben verwendet. Die Werte der LVEF vor Beginn der CRT wurden jeweils mit den Werten an den folgenden Beobachtungszeitpunkten verglichen (also 0 vs. 12-Monate, 0 vs. 24-Monate, 0 vs. 30-Monate usw.). Im Folgenden werden diese Vergleiche für die einzelnen Subgruppen nacheinander aufgeführt.

**Tabelle 21** gibt die Vergleiche der LVEF in der Gruppe der **Nonresponder** wieder. Angegeben werden die verglichenen Beobachtungszeitpunkte mit den zugehörigen Mittelwerten der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) in [%]  $\pm$  Standardabweichung und die im Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben errechneten p-Werte.

<b>Nonresponder</b>		
<b>Beobachtungszeitpunkte</b>	<b>LVEF [%]</b>	<b>p-Wert</b>
<b>0 und 12 Monate</b>	<b>28 <math>\pm</math> 9 und 27 <math>\pm</math> 10</b>	<b>1,00</b>
<b>0 und 24 Monate</b>	<b>28 <math>\pm</math> 9 und 29 <math>\pm</math> 11</b>	<b>0,50</b>
<b>0 und 30 Monate</b>	<b>28 <math>\pm</math> 9 und 23 <math>\pm</math> 7</b>	<b>0,07</b>
<b>0 und 36 Monate</b>	<b>28 <math>\pm</math> 9 und 28 <math>\pm</math> 10</b>	<b>0,48</b>
<b>0 und 42 Monate</b>	<b>28 <math>\pm</math> 9 und 30 <math>\pm</math> 12</b>	<b>0,75</b>

In der Gruppe der **Nonresponder** zeigte sich zu keinem Zeitpunkt eine signifikante Änderung der linksventrikulären Ejektionsfraktion gegenüber dem Ausgangswert vor Beginn der CRT.



**Tabelle 22** gibt die Vergleiche der LVEF in der Gruppe der **Responder 15** wieder. Angegeben werden die verglichenen Beobachtungszeitpunkte mit den zugehörigen Mittelwerten der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) in [%] ± Standardabweichung und die im Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben errechnete p-Werte.

<b>Responder 15</b>		
<b>Beobachtungszeitpunkte</b>	<b>LVEF [%]</b>	<b>p-Wert</b>
<b>0 und 12 Monate</b>	<b>25 ± 10 und 38 ± 9</b>	<b>0,008</b>
<b>0 und 24 Monate</b>	<b>25 ± 10 und 39 ± 10</b>	<b>0,03</b>
<b>0 und 30 Monate</b>	<b>25 ± 10 und 36 ± 10</b>	<b>0,03</b>
<b>0 und 36 Monate</b>	<b>25 ± 10 und 36 ± 6</b>	<b>0,03</b>
<b>0 und 42 Monate</b>	<b>25 ± 10 und 30 ± 9</b>	<b>0,13</b>

In der Gruppe der **Responder 15** stieg die LVEF im Mittel von  $25 \pm 10$  % auf  $38 \pm 9$  % im ersten Jahr nach Beginn der CRT. Dies entspricht einer Zunahme von 52 % des Ausgangswerts und ist mit  $p = 0,008$  statistisch signifikant. Vergleicht man die Ausgangswerte vor Beginn der CRT mit den jeweiligen Verlaufswerten blieb der Unterschied mit  $p \leq 0,03$  bis einschließlich 36 Monate nach Beginn der CRT statistisch signifikant. Danach ist die Zunahme im Vergleich zu den Ausgangswerten statistisch nicht mehr signifikant.

**Tabelle 23** gibt die Vergleiche der LVEF in der Gruppe der **Responder 30** wieder. Angegeben werden die verglichenen Beobachtungszeitpunkte mit den zugehörigen Mittelwerten der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) in [%] ± Standardabweichung und die im Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben errechneten p-Werte.

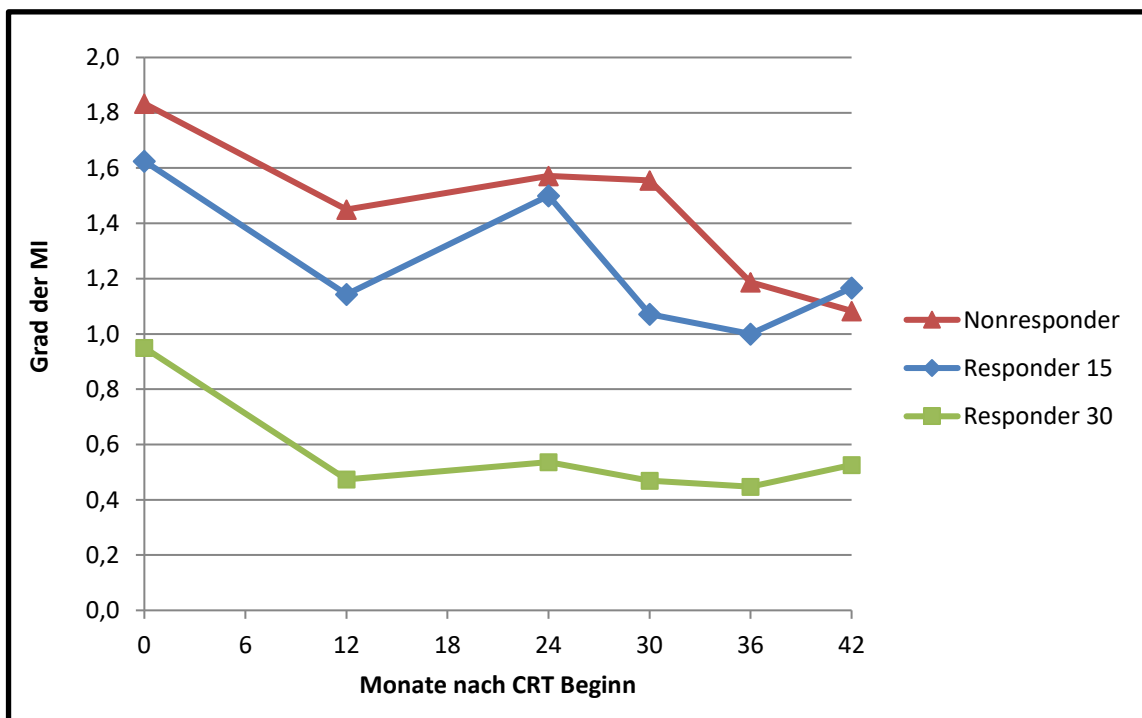
<b>Responder 30</b>		
<b>Beobachtungszeitpunkte</b>	<b>LVEF [%]</b>	<b>p-Wert</b>
<b>0 und 12 Monate</b>	<b>25 ± 5 und 46 ± 9</b>	<b>≤ 0,0001</b>
<b>0 und 24 Monate</b>	<b>25 ± 5 und 47 ± 11</b>	<b>≤ 0,0001</b>
<b>0 und 30 Monate</b>	<b>25 ± 5 und 44 ± 10</b>	<b>≤ 0,0001</b>
<b>0 und 36 Monate</b>	<b>25 ± 5 und 46 ± 12</b>	<b>≤ 0,0001</b>
<b>0 und 42 Monate</b>	<b>25 ± 5 und 47 ± 13</b>	<b>≤ 0,0001</b>

In der Gruppe der **Responder 30** stieg die LVEF im ersten Jahr nach Beginn der CRT im Mittel von  $25 \pm 5 \%$  auf  $46 \pm 9 \%$  an, was einer Steigerung von 84 % entspricht und mit  $p < 0,0001$  statistisch signifikant war. Vergleicht man die jeweiligen Verlaufswerte mit den Ausgangswerten vor Implantation blieb die Zunahme der LVEF auch an allen folgenden Untersuchungszeitpunkten statistisch signifikant ( $p \leq 0,0001$ ).

## 4.7 Mitralklappeninsuffizienz

Das Ausmaß der Mitralklappeninsuffizienz (MI) unterschied sich vor Beginn der CRT zwischen den Gruppen deutlich. Die **Responder 30** hatten durchschnittlich einen geringeren Grad der Mitralklappeninsuffizienz vor Beginn der CRT als die beiden anderen Gruppen. Hier fand sich bei der überwiegenden Zahl der Patienten lediglich eine erstgradige Mitralklappeninsuffizienz, während in den Gruppen der **Responder 15** und der **Nonresponder** die Mehrzahl der Patienten bereits eine zweitgradige Mitralklappeninsuffizienz aufwiesen.

Um die weitere Entwicklung zu veranschaulichen, sind in **Abbildung 6** die Mittelwerte des Grades der MI für die drei Gruppen aufgetragen, in **Tabelle 24** sind hierzu die exakten Werte wiedergegeben.



**Abbildung 6:** Mittelwerte des Grades der Mitralklappeninsuffizienz in den drei Subgruppen an den jeweiligen Kontrollterminen (zur Verbesserung der Lesbarkeit durch Linien miteinander verbunden).

**Tabelle 24:** Mittelwerte des Grads der Mitralklappeninsuffizienz  $\pm$  Standardabweichung in den drei Subgruppen zu den jeweiligen Kontrollterminen nach CRT-Beginn. Vergleich der drei Subgruppen vor CRT-Beginn und zu den Follow-Up-Terminen anhand des Jonckheere-Terpstra-Tests mit Angabe der errechneten p-Werte.

Monate nach CRT-Beginn	0	12	24	30	36	42
<b>Nonresponder:</b> Grad der MI	<b>1,8 <math>\pm</math> 1,0</b> n = 12	<b>1,5 <math>\pm</math> 1,2</b> n = 10	<b>1,6 <math>\pm</math> 0,9</b> n = 7	<b>1,6 <math>\pm</math> 1,1</b> n = 9	<b>1,2 <math>\pm</math> 1,0</b> n = 8	<b>1,1 <math>\pm</math> 0,9</b> n = 6
<b>Responder 15:</b> Grad der MI	<b>1,6 <math>\pm</math> 0,9</b> n = 8	<b>1,1 <math>\pm</math> 0,6</b> n = 7	<b>1,5 <math>\pm</math> 1,0</b> n = 5	<b>1,1 <math>\pm</math> 0,7</b> n = 7	<b>1,0 <math>\pm</math> 0,9</b> n = 6	<b>1,2 <math>\pm</math> 0,8</b> n = 6
<b>Responder 30:</b> Grad der MI	<b>1,0 <math>\pm</math> 0,8</b> n = 20	<b>0,5 <math>\pm</math> 0,7</b> n = 19	<b>0,5 <math>\pm</math> 0,6</b> n = 14	<b>0,5 <math>\pm</math> 0,7</b> n = 17	<b>0,4 <math>\pm</math> 0,8</b> n = 19	<b>0,5 <math>\pm</math> 0,5</b> n = 19
<b>p-Wert*</b>	0,007	$\leq 0,001$	0,008	0,003	0,03	0,04

\*s. Unterabschnitt 4.7.1

Bei den **Nonrespondern** kam es im ersten Jahr nach Beginn der CRT zu einem Rückgang der Mitralklappeninsuffizienz (MI) von einem durchschnittlichen Grad  $1,8 \pm 1,0$  auf Grad  $1,5 \pm 1,2$ . Im weiteren Verlauf blieben die Werte bis zum 30-Monatstermin weitgehend konstant. Am 36- und 42-Monatstermin konnte eine weitere Reduktion der MI verzeichnet werden.

Auch bei den **Respondern 15** kam es zunächst zu einer Reduktion des Ausmaßes der MI von einem durchschnittlichen Grad  $1,6 \pm 0,9$  auf Grad  $1,1 \pm 0,6$ . Im weiteren Verlauf schwankten die Werte leicht. Insgesamt blieb die Reduktion der MI aber über den Beobachtungszeitraum erhalten.

Bei den **Respondern 30** nahm das Ausmaß der MI im ersten Jahr nach Beginn der CRT von im Mittel Grad  $1,0 \pm 0,8$  auf Grad  $0,5 \pm 0,7$  ab. Bei den späteren Kontrollterminen kam es zu keiner wesentlichen Änderung der MI. Im Vergleich zum Ausgangswert blieb die Abnahme der Mitralklappeninsuffizienz an allen späteren Kontrollterminen im Vergleich zum Befund vor Beginn der CRT erhalten.

#### 4.7.1 Statistische Auswertung

Zunächst wurden mit dem Jonckheere-Terpstra-Test alle drei Subgruppen gemeinsam auf Unterschiede an den jeweiligen Untersuchungsterminen getestet. Die in diesem Vortest errechneten p-Werte zeigen an, ob sich der Grad der Mitralklappeninsuffizienz von mindestens zwei Subgruppen zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt ab dem 12-Monatstermin signifikant unterschied.

Auch vor Beginn der CRT erreichten die Unterschiede der Mitralklappeninsuffizienz von mindestens zwei der drei Subgruppen das Niveau statistischer Signifikanz.

Um diese Unterschiede noch genauer zu untersuchen, wurden im Nachtest paarweise alle Subgruppen miteinander verglichen. Die errechneten p-Werte gibt **Tabelle 25** wieder.

**Tabelle 25:** Paarweiser Vergleich des Grads der MI von jeweils zwei Subgruppen zu den jeweiligen Kontrollterminen. Angegeben werden die im Wilcoxon-Mann-Whitney-Test errechneten p-Werte. Um die Tabelle anschaulicher zu gestalten, werden die Mittelwerte des Grads der Mitralklappeninsuffizienz  $\pm$  Standardabweichung zu den jeweiligen Kontrollterminen hier noch einmal im direkten Gruppenvergleich gegenübergestellt.

Monate nach CRT-Beginn	0	12	24	30	36	42
<b>Grad der MI</b>						
<b>Nonresponder vs. Responder 15</b>	$1,8 \pm 1,0$	$1,5 \pm 1,2$	$1,6 \pm 0,9$	$1,6 \pm 1,1$	$1,2 \pm 1,0$	$1,1 \pm 0,9$
<b>p-Werte</b>	<b>0,53</b>	<b>0,74</b>	<b>0,87</b>	<b>0,38</b>	<b>0,74</b>	<b>0,93</b>
<b>Grad der MI</b>						
<b>Nonresponder vs. Responder 30</b>	$1,8 \pm 1,0$	$1,5 \pm 1,2$	$1,6 \pm 0,9$	$1,6 \pm 1,1$	$1,2 \pm 1,0$	$1,1 \pm 0,9$
<b>p-Werte</b>	<b>0,02</b>	<b>0,005</b>	<b>0,02</b>	<b>0,009</b>	<b>0,04</b>	<b>0,14</b>
<b>Grad der MI</b>						
<b>Responder 15 vs. Responder 30</b>	$1,6 \pm 0,9$	$1,1 \pm 0,6$	$1,5 \pm 1,0$	$1,1 \pm 0,7$	$1,0 \pm 0,9$	$1,2 \pm 0,8$
<b>p-Werte</b>	<b>0,07</b>	<b>0,005</b>	<b>0,04</b>	<b>0,05</b>	<b>0,13</b>	<b>0,06</b>

Vergleicht man ausschließlich die beiden Gruppen **Nonresponder** und **Responder 15**, unterschieden sich die Ausmaße der Mitralklappeninsuffizienzen zu keinem Zeitpunkt signifikant.

Die Ausmaße der Mitralklappeninsuffizienzen von **Nonrespondern** und **Respondern 30** unterschieden sich bis 36 Monate nach CRT-Beginn statistisch signifikant voneinander. 42 Monate nach Beginn der CRT erreichten die Unterschiede nicht mehr das Niveau statistischer Signifikanz ( $p = 0,14$ ).

Vergleicht man die Ausmaße der Mitralklappeninsuffizienzen von **Respondern 15** und **Respondern 30**, unterschieden sich nur die Werte 12-, 24- und 30 Monate nach Beginn der CRT statistisch signifikant.

Im nächsten Schritt wurde die Entwicklung des Grads der Mitralklappeninsuffizienz über den Beobachtungszeitraum für jede Subgruppe einzeln untersucht (longitudinale Analyse). Hierfür wurde der Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben verwendet. Der Grad der MI vor Beginn der CRT wurde jeweils mit den Werten an den folgenden Beobachtungszeitpunkten verglichen (also 0 vs. 12-Monate, 0 vs. 24-Monate, 0 vs. 30-Monate usw.). Im Folgenden werden diese Vergleiche für die einzelnen Subgruppen nacheinander aufgeführt.

**Tabelle 26** gibt die Vergleiche des Grads der MI in der Gruppe der **Nonresponder** wieder. Angegeben werden die verglichenen Beobachtungszeitpunkte mit den zugehörigen Mittelwerten des Grads der Mitralklappeninsuffizienz  $\pm$  Standardabweichung und der im Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben errechnete p-Wert.

<b>Nonresponder</b>		
<b>Beobachtungszeitpunkte</b>	<b>Grad der MI</b>	<b>p-Wert</b>
<b>0 und 12 Monate</b>	<b>1,8 <math>\pm</math> 1,0 und 1,5 <math>\pm</math> 1,2</b>	<b>0,12</b>
<b>0 und 24 Monate</b>	<b>1,8 <math>\pm</math> 1,0 und 1,6 <math>\pm</math> 0,9</b>	<b>0,71</b>
<b>0 und 30 Monate</b>	<b>1,8 <math>\pm</math> 1,0 und 1,6 <math>\pm</math> 1,1</b>	<b>0,76</b>
<b>0 und 36 Monate</b>	<b>1,8 <math>\pm</math> 1,0 und 1,2 <math>\pm</math> 1,0</b>	<b>0,38</b>
<b>0 und 42 Monate</b>	<b>1,8 <math>\pm</math> 1,0 und 1,1 <math>\pm</math> 0,9</b>	<b>0,07</b>

Bei den **Nonrespondern** kam es im ersten Jahr nach Beginn der CRT zu einer Abnahme des Ausmaßes der Mitralklappeninsuffizienz (MI) von einem durchschnittlichen Grad 1,8

$\pm 1,0$  auf Grad  $1,5 \pm 1,2$ , die mit  $p = 0,12$  statistisch nicht signifikant war. Die weitere Reduktion der MI im Verlauf war ebenfalls statistisch nicht signifikant.

**Tabelle 27** gibt die Vergleiche des Grads der MI in der Gruppe der **Responder 15** wieder. Angegeben werden die verglichenen Beobachtungszeitpunkte mit den zugehörigen Mittelwerten des Grads der Mitralklappeninsuffizienz  $\pm$  Standardabweichung und der im Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben errechnete p-Wert.

<b>Responder 15</b>		
<b>Beobachtungszeitpunkte</b>	<b>Grad der MI</b>	<b>p-Wert</b>
<b>0 und 12 Monate</b>	<b><math>1,6 \pm 0,9</math> und <math>1,1 \pm 0,6</math></b>	<b>0,22</b>
<b>0 und 24 Monate</b>	<b><math>1,6 \pm 0,9</math> und <math>1,5 \pm 1,0</math></b>	<b>0,71</b>
<b>0 und 30 Monate</b>	<b><math>1,6 \pm 0,9</math> und <math>1,1 \pm 0,7</math></b>	<b>0,10</b>
<b>0 und 36 Monate</b>	<b><math>1,6 \pm 0,9</math> und <math>1,0 \pm 0,9</math></b>	<b>0,16</b>
<b>0 und 42 Monate</b>	<b><math>1,6 \pm 0,9</math> und <math>1,2 \pm 0,8</math></b>	<b>0,34</b>

Auch bei den **Respondern 15** kam es zu einer Reduktion des Ausmaßes der MI von einem durchschnittlichen Grad  $1,6 \pm 0,9$  auf Grad  $1,1 \pm 0,6$ , die mit  $p = 0,22$  statistisch nicht signifikant war. Die Reduktion der MI blieb zwar im weiteren Verlauf weitgehend erhalten, erreichte aber auch zu keinem späteren Zeitpunkt das geforderte statistische Signifikanzniveau.

**Tabelle 28** gibt die Vergleiche des Grads der MI in der Gruppe der **Responder 30** wieder. Angegeben werden die verglichenen Beobachtungszeitpunkte mit den zugehörigen Mittelwerten des Grads der Mitralklappeninsuffizienz  $\pm$  Standardabweichung und der im Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben errechnete p-Wert.

<b>Responder 30</b>		
<b>Beobachtungszeitpunkte</b>	<b>Grad der MI</b>	<b>p-Wert</b>
<b>0 und 12 Monate</b>	<b><math>1,0 \pm 0,8</math> und <math>0,5 \pm 0,7</math></b>	<b>0,03</b>
<b>0 und 24 Monate</b>	<b><math>1,0 \pm 0,8</math> und <math>0,5 \pm 0,6</math></b>	<b>0,06</b>
<b>0 und 30 Monate</b>	<b><math>1,0 \pm 0,8</math> und <math>0,5 \pm 0,7</math></b>	<b>0,03</b>
<b>0 und 36 Monate</b>	<b><math>1,0 \pm 0,8</math> und <math>0,4 \pm 0,8</math></b>	<b>0,04</b>
<b>0 und 42 Monate</b>	<b><math>1,0 \pm 0,8</math> und <math>0,5 \pm 0,5</math></b>	<b>0,01</b>

Bei den **Respondern 30** nahm das Ausmaß der MI im ersten Jahr nach Beginn der CRT von im Mittel Grad  $1,0 \pm 0,8$  auf Grad  $0,5 \pm 0,7$  ( $p = 0,03$ ) ab. Im Vergleich zum

Ausgangswert blieb die Reduktion des Ausmaßes der Mitralklappeninsuffizienz mit Ausnahme des Kontrolltermins 24 Monate nach CRT-Beginn an allen späteren Kontrollterminen im Vergleich zu den Ausgangswerten vor Beginn der CRT statistisch signifikant.



## 4.8 Zusammenfassung der Verläufe nach Subgruppen

Im folgenden Abschnitt sollen die zuvor separat beschriebenen echokardiographischen Verlaufsdaten subgruppenspezifisch zusammengefasst werden.

### 4.8.1 Responder 30

In der Gruppe der **Responder 30** sank das linksventrikuläre endsystolische Volumen nach 12-monatiger CRT statistisch signifikant von  $200 \pm 60$  ml auf  $94 \pm 41$  ml, was einer Reduktion um 53 % des Ausgangsvolumens entspricht ( $p = \leq 0,0001$ ).

Auch das linksventrikuläre enddiastolische Volumen reduzierte sich eindrucksvoll von  $264 \pm 69$  ml vor CRT-Beginn auf  $171 \pm 60$  ml nach 12-monatiger CRT, was einer Reduktion um 35,2 % entspricht und mit  $p = \leq 0,0001$  ebenfalls statistisch signifikant war.

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion stieg im ersten Jahr nach Beginn der CRT signifikant von im Mittel  $25 \pm 5$  % auf  $46 \pm 9$  % an, was einer Steigerung um 84 % des Ausgangswerts entspricht ( $p \leq 0,0001$ ).

Außerdem zeichnete sich die Subgruppe der **Responder 30** dadurch aus, dass die am 12-Monats-Follow-up-Termin gemessene Zunahme der linksventrikulären Pumpfunktion während des gesamten weiteren Beobachtungsintervalls beständig war und nur noch geringfügigen Schwankungen unterlag. Im Vergleich zu den Ausgangswerten vor CRT waren in der Gruppe der **Responder 30** sowohl die Reduktion des LVESV, als auch die Reduktion des LVEDV, sowie die Zunahme der LVEF, zu allen späteren Kontrollterminen mit  $p \leq 0,0001$  statistisch signifikant.

Das Ausmaß der Mitralklappeninsuffizienz nahm in der Gruppe der **Responder 30** im ersten Jahr nach Beginn der CRT von im Mittel Grad  $1,0 \pm 0,8$  auf Grad  $0,5 \pm 0,7$  ( $p = 0,03$ ) ab. Im Vergleich zum Ausgangswert blieb die Reduktion des Ausmaßes der Mitralklappeninsuffizienz mit Ausnahme des Kontrolltermins 24 Monate nach CRT-Beginn an allen späteren Kontrollterminen im Vergleich zu den Ausgangswerten vor Beginn der CRT statistisch signifikant.

### 4.8.2 Responder 15

In der Gruppe der **Responder 15** nahm das linksventrikuläre endsystolische Volumen im ersten Jahr nach Beginn der CRT von  $219 \pm 122$  ml auf  $173 \pm 95$  ml ab, was einer Reduktion von 21 % des Ausgangsvolumens entspricht. Die Mittelwerte für das LVESV

stiegen im weiteren Verlauf langsam wieder an und erreichten nach 42 Monaten CRT mit  $209 \pm 135$  ml den höchsten Wert nach dem 12 Monats-Termin.

Die Reduktion des LVESV blieb im Vergleich zum Ausgangswert trotz der erneuten Zunahme im gesamten Intervall von 12 bis 42 Monate nach Beginn der CRT statistisch signifikant.

Das linksventrikuläre enddiastolische Volumen nahm im ersten Jahr nach Beginn der CRT von  $285 \pm 138$  ml auf  $268 \pm 121$  ml ab, was einer Reduktion von 6 % des Ausgangsvolumens entspricht. Diese Reduktion war statistisch nicht signifikant ( $p = 0,17$ ). Es kam auch darüber hinaus im weiteren Verlauf zu keiner signifikanten Änderung des enddiastolischen Volumens im Vergleich zum Ausgangswert vor Beginn der CRT.

Die LVEF stieg im Mittel von  $25 \pm 10$  % auf  $38 \pm 9$  % im ersten Jahr nach Beginn der CRT. Dies entspricht einer Zunahme von 52 % des Ausgangswerts und ist mit  $p = 0,008$  statistisch signifikant. Vergleicht man die Ausgangswerte vor Beginn der CRT mit den jeweiligen Verlaufswerten, blieb der Unterschied mit  $p \leq 0,03$  bis einschließlich 36 Monate nach Beginn der CRT statistisch signifikant. Am 42-Monatstermin war die Zunahme im Vergleich zum Ausgangswert statistisch nicht mehr signifikant.

Auch bei den **Respondern 15** kam es zunächst zu einer Reduktion des Ausmaßes der Mitralklappeninsuffizienz von einem durchschnittlichen Grad  $1,6 \pm 0,9$  auf Grad  $1,1 \pm 0,6$ , die mit  $p = 0,22$  statistisch nicht signifikant war. Die Reduktion der MI blieb zwar im weiteren Verlauf weitgehend erhalten, erreichte aber zu keinem späteren Zeitpunkt das geforderte statistische Signifikanzniveau.

### 4.8.3 Nonresponder

In der Gruppe der **Nonresponder** kam es im gesamten Beobachtungszeitraum zu keiner nennenswerten Änderung der echokardiographischen Verlaufsparemeter. Weder beim LVESV noch beim LVEDV und somit auch nicht bei der LVEF waren wesentliche Veränderungen zu verzeichnen. Diese Beobachtung wurde auch durch die statistischen Tests gestützt. An keinem Untersuchungszeitpunkt ließ sich eine signifikante Veränderung im Vergleich zu den Ausgangswerten vor CRT feststellen.

Das Ausmaß der Mitralklappeninsuffizienz nahm innerhalb des ersten Jahres nach Beginn der CRT geringfügig ab. Diese geringfügige Reduktion blieb bis zum letzten Untersuchungstermin erhalten. Die gemessenen Unterschiede erreichten jedoch zu keinem Zeitpunkt statistische Signifikanz.

## 4.9 Mortalität

Von den 42 Patienten, die nach 12 Monaten kardialer Resynchronisationstherapie weiter beobachtet wurden, verstarben im weiteren Verlauf bis 42 Monate nach CRT-Beginn insgesamt 9 Patienten (21,4 %). Details zur Mortalität der beobachteten Patientenkohorte gehen aus **Tabelle 29** hervor.

**Tabelle 29:** Anzahl der lebenden und der verstorbenen Patienten innerhalb des angegebenen Beobachtungszeitraums.

<b>Zeitpunkt</b>	<b>Zahl der lebenden Patienten</b>	<b>Zahl der verstorbenen Patienten</b>
<b>nach 12 Monaten CRT</b>	42 (100 %)	0 (0 %)
<b>nach 24 Monaten CRT</b>	38 (90,5 %)	4 (9,5 %)
<b>nach 30 Monaten CRT</b>	37 (88,1 %)	5 (11,9 %)
<b>nach 36 Monaten CRT</b>	36 (85,7 %)	6 (14,3 %)
<b>nach 42 Monaten CRT</b>	33 (78,6 %)	9 (21,4 %)
<b>Februar 2009</b> (68 ± 15 Monate)	30 (71,4 %)	12 (28,6 %)

Die Datenerhebung für das Dissertationsprojekt wurde im Februar 2009 abgeschlossen. Dies wurde zum Anlass genommen, zu diesem Zeitpunkt durch Telefonanrufe abschließend zu klären, wie viele der Patienten noch lebten. Im Februar 2009 lebten 30 Patienten (71,4 %), 12 Patienten (28,6 %) waren verstorben. Zwischen den 42-Monats-Follow-Up-Terminen und dem Zeitpunkt Februar 2009 waren also drei weitere Patienten verstorben.

Die 42 Patienten dieser Untersuchung erhielten ihre CRT-Systeme in den Jahren 2000 bis 2005. Entsprechend erfolgte die allererste 42-Monats-Follow-Up-Untersuchung bereits im November 2003, während die letzte 42-Monats-Follow-Up-Untersuchung erst im Juli 2008 erfolgte. Der Beobachtungszeitraum bis Februar 2009 ist also von Patient zu Patient unterschiedlich lang in Abhängigkeit vom Therapiebeginn. Die durchschnittliche Beobachtungsdauer für die Patienten, die im Februar 2009 lebten, lag bei 68 ± 15 Monaten (5,7 ± 1,6 Jahre).

Wie bereits weiter oben erwähnt, waren nach Abschluss der 42-Monats-Follow-Up-Termine bis Februar 2009 noch drei weitere Patienten verstorben. Nur bei einem dieser drei Patienten ist der genaue Todeszeitpunkt bekannt. Er verstarb 77 Monate nach CRT-Beginn. Die beiden anderen Patienten erschienen zuletzt zum 42-Monats-Follow-Up-Termin und verstarben dann im Verlauf bis zum 48-Monats-Follow-Up-Termin. Da die genauen Todeszeitpunkte dieser beiden Patienten nicht eruiert werden konnten, wurden für die Berechnung der mittleren Überlebenszeit ersatzweise der jeweils letzte Untersuchungstermin, also 42-Monate nach CRT-Beginn, angenommen. Für die 12 bis Februar 2009 verstorbenen Patienten betrug die mittlere Überlebenszeit 33 Monate (2,8 Jahre) nach Beginn der CRT. Die Todesursachen waren bei den meisten Patienten nicht sicher eruiert.

### 4.9.1 Mortalität in den drei Subgruppen

Die Mortalität in den drei Subgruppen stellt sich ab dem 12-Monats-Follow-up-Termin unterschiedlich dar. Der deutlichste Mortalitätsunterschied besteht nach 42 Monaten Beobachtungszeit und wird zum Kontrollzeitpunkt im Februar 2009 nochmals übertroffen.

Die numerische und prozentuale Verteilung der Todesereignisse auf die drei Subgruppen gibt **Tabelle 30** wieder.

**Tabelle 30:** Anzahl der lebenden und der verstorbenen Patienten in den drei Subgruppen innerhalb des angegebenen Beobachtungszeitraums. Die in Klammern angegeben Prozentwerte geben den prozentualen Anteil an der jeweiligen Subgruppe wieder.

<b>Zeitpunkt</b>	<b>Nonresponder n<sub>gesamt</sub> = 12</b>	<b>Responder 15 n<sub>gesamt</sub> = 9</b>	<b>Responder 30 n<sub>gesamt</sub> = 21</b>
<b>nach 12 Monaten</b> n der lebenden Patienten n der verstorbenen Patienten	12 (100 %) 0	9 (100 %) 0	21 (100 %) 0
<b>nach 24 Monaten</b> n der lebenden Patienten n der verstorbenen Patienten	10 (83,3 %) 2 (16,7 %)	8 (88,9 %) 1 (11,1 %)	20 (95,2 %) 1 (4,8 %)
<b>nach 30 Monaten</b> n der lebenden Patienten n der verstorbenen Patienten	9 (75,0 %) 3 (25,0 %)	8 (88,9 %) 1 (11,1 %)	20 (95,2 %) 1 (4,8 %)
<b>nach 36 Monaten</b> n der lebenden Patienten n der verstorbenen Patienten	9 (75,0 %) 3 (25,0 %)	7 (77,8 %) 2 (22,2 %)	20 (95,2 %) 1 (4,8 %)
<b>nach 42 Monaten</b> n der lebenden Patienten n der verstorbenen Patienten	6 (50,0 %) 6 (50,0 %)	7 (77,8 %) 2 (22,2 %)	20 (95,2 %) 1 (4,8 %)
<b>Februar 2009 (68 ± 15 Monate)</b> n der lebenden Patienten n der verstorbenen Patienten	5 (41,7 %) 7 (58,3 %)	5 (55,6 %) 4 (44,4 %)	20 (95,2 %) 1 (4,8 %)

In der Gruppe der **Nonresponder** verstarben bis 42 Monate nach Beginn der CRT sechs von 12 Patienten (entsprechend 50 % der Patienten), in der Gruppe der **Responder 15** verstarben in diesem Zeitraum 2 von 9 Patienten (entsprechend 22,2 % der Patienten) und

in der Gruppe der **Responder 30** verstarb in diesem Zeitraum einer von 21 Patienten (entsprechend 4,8 % der Patienten). Damit war die Mortalität in der Gruppe der **Nonresponder** am höchsten, während sie in der Gruppe **Responder 30** mit deutlichem Abstand am niedrigsten war.

Wie bereits weiter oben erwähnt, wurde zum Abschluss der Datenerhebung im Februar 2009 erneut überprüft, wie viele der 42 Patienten noch lebten. In der Gruppe der **Nonresponder** lebten zu diesem Zeitpunkt noch 5 Patienten (41,7 %), 7 Patienten (58,3 %) waren verstorben. In der Gruppe der **Responder 15** lebten zu diesem Zeitpunkt noch 5 Patienten (55,6 %), 4 Patienten (44,4 %) waren verstorben. In der Gruppe der **Responder 30** lebten noch 20 Patienten (95,2 %). Es war somit bei einem verstorbenen Patienten (4,8 %) geblieben.

Für den statistischen Vergleich der Mortalität in den drei Subgruppen zum Zeitpunkt Februar 2009 wurde ein bivariates Cox-Modell erstellt und so modelliert, dass jeweils zwei Subgruppen miteinander verglichen wurden. Außerdem wurden die Hazard-Ratios mit den dazugehörigen Konfidenzintervallen für jeweils zwei Subgruppen berechnet. „Hazard“ bezeichnet die Wahrscheinlichkeit, dass ein bestimmtes Ereignis – hier: „Tod“ - innerhalb des festgelegten Beobachtungszeitraumes eintritt. Die Hazard Ratio entspricht dem Verhältnis der Hazard-Raten zweier Gruppen. Die Hazard-Ratio (HR) gibt hier also das Risikoverhältnis zwischen jeweils zwei Subgruppen an.

Die errechneten p-Werte, die Hazard-Ratios (HR) und die dazugehörigen Konfidenzintervalle (KI) sind in **Tabelle 31** wiedergegeben.

**Tabelle 31:** Statistischer Vergleich der Mortalität von jeweils zwei Subgruppen zum Zeitpunkt Februar 2009. Angegeben werden die errechneten p-Werte im Cox-Modell, sowie die Hazard-Ratios mit den dazugehörigen Konfidenzintervallen (KI).

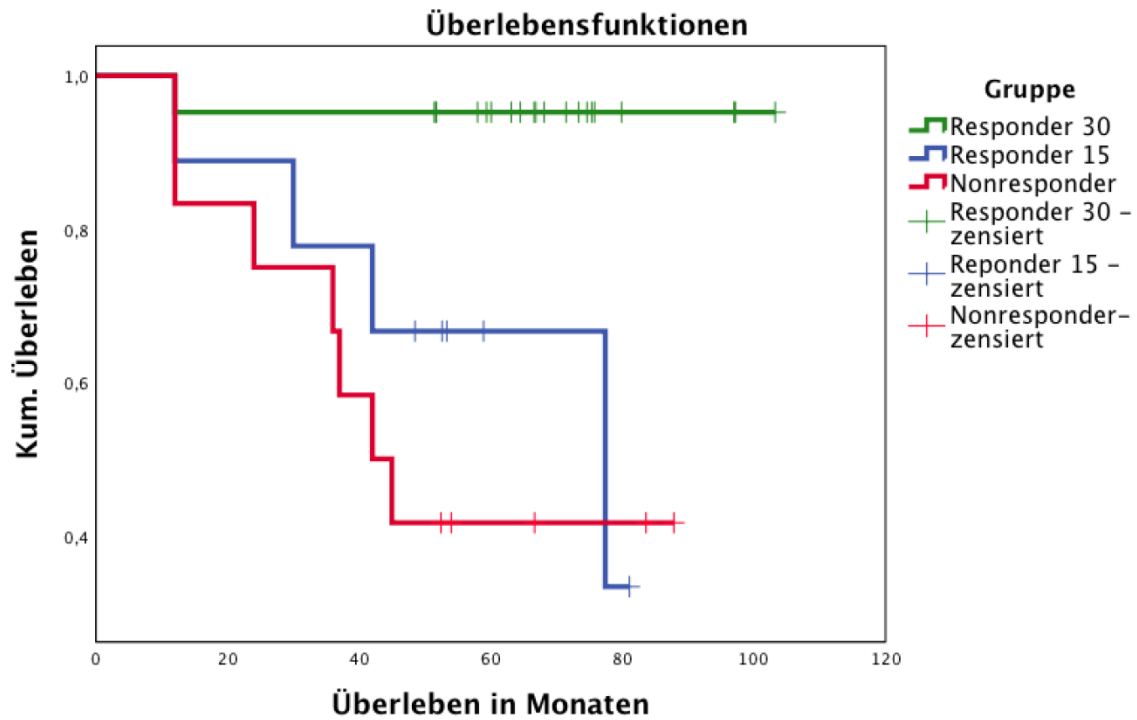
	<b>p-Wert</b>	<b>Hazard-Ratio mit 95%KI</b>
<b>Responder 30 vs. Nonresponder</b>	0,01	0,06 (0,008 – 0,52)
<b>Responder 30 vs. Responder 15</b>	0,04	0,1 (0,01 – 0,86)
<b>Responder 15 vs. Nonresponder</b>	0,52	0,67 (0,2 – 2,29)

Die beiden Subgruppen **Responder 15** und **Nonresponder** unterschieden sich zum Zeitpunkt Februar 2009 bezüglich der Mortalität nicht statistisch signifikant voneinander ( $p = 0,52$ ). Eine Hazard Ratio von 0,67 deutet zwar an, dass die Patienten der Gruppe **Responder 15** ein etwas geringeres Risiko hatten zu versterben. Allerdings reicht das 95%-Konfidenzintervall für die Hazard-Ratio von 0,2 – 2,29. Die theoretische Möglichkeit, dass **Nonresponder** ein geringeres Mortalitätsrisiko haben als die **Responder 15** ist zumindest statistisch nicht ausgeschlossen. Zusammenfassend bedeutet es, dass statistisch kein signifikanter Unterschied bezüglich der Mortalität zwischen diesen beiden Subgruppen feststellbar ist.

Anders stellt sich das Ergebnis der statistischen Tests zwischen der Gruppe der **Responder 30** und den beiden anderen Subgruppen dar.

Ein errechneter p-Wert von 0,01 weist auf einen signifikanten Unterschied in der Gesamtmortalität zwischen den Subgruppen **Responder 30** und **Nonresponder** zum Zeitpunkt Februar 2009 hin. Die Hazard-Ratio von 0,06 mit einem 95%-Konfidenzintervall von 0,008 – 0,52 lässt eine deutliche Risikoreduktion gegenüber der Gruppe der **Nonresponder** vermuten. Auch zwischen den beiden Subgruppen **Responder 30** und **Responder 15** deutet ein errechneter p-Wert von 0,04 auf einen signifikanten Unterschied bei der Gesamtmortalität hin. Auch hier spricht eine Hazard-Ratio von 0,1 mit einem 95%-Konfidenzintervall von 0,01 – 0,86 für eine Risikoreduktion bezüglich der Gesamtmortalität der **Responder 30** gegenüber der Gruppe der **Responder 15**.

Die kumulative Überlebensrate wurde außerdem anhand einer Kaplan-Meier-Kurve analysiert. Sie ist in **Abbildung 7** grafisch dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurve veranschaulicht die weiter oben ausführlich beschriebenen Unterschiede zwischen der Subgruppe der **Responder 30** und den beiden anderen Gruppen (**Responder 15** und **Nonresponder**) in Bezug auf die Gesamtmortalität.



**Abbildung 7:** Kaplan-Meier-Kurve der Überlebensrate in Abhängigkeit von der Subgruppenzugehörigkeit.



#### 4.9.2 Vergleich der verstorbenen mit den überlebenden Patienten

Im folgenden Abschnitt werden die im Verlauf verstorbenen Patienten den bei Abschluss der Untersuchung lebenden Patienten gegenübergestellt. Die Subgruppenzugehörigkeit wird hierbei nicht mehr berücksichtigt. Verglichen werden die Patienten hinsichtlich des mittleren Alters bei Beginn der CRT, des Geschlechts, der Ätiologie der Linksherzinsuffizienz, der Indikation zur biventrikulären Stimulation (das heißt bei bestehendem Linksschenkelblock oder unter überwiegender rechtsventrikulärer Stimulation), der QRS-Breite sowie des Vorhandenseins eines ICDs. Die Ergebnisse sind in **Tabelle 32** wiedergegeben.

**Tabelle 32:** Die Tabelle zeigt die oben genannten Charakteristika der im Verlauf verstorbenen und am Ende des Beobachtungszeitraumes noch lebenden Patienten. Die Prozentangaben beziehen sich jeweils auf die in der rechten Spalte angegebene Gesamtzahl. Für das Alter und die QRS-Dauer ist der Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung (*SD*) angegeben.

	<b>Überlebende Patienten</b>	<b>Verstorbene Patienten</b>	<b>Gesamtkohorte</b>
<b>Anzahl n</b>	30 (71,4 %)	12 (28,6 %)	42
<b>Alter bei CRT-Beginn</b>	57,7 (SD $\pm$ 12,8)	66,2 (SD $\pm$ 6,5)	
<b>Geschlecht</b>			
- männlich	25 (71,4 %)	10 (28,6 %)	35 (100 %)
- weiblich	5 (71,4 %)	2 (28,6 %)	7 (100 %)
<b>Ätiologie</b>			
- NILVD	24 (75,0 %)	8 (25,0 %)	32 (100 %)
- Koronare Herzkrankheit	6 (60,0 %)	4 (40,0 %)	10 (100 %)
<b>Biventrikuläre Stimulation bei</b>			
- Linksschenkelblock	26 (72,2 %)	10 (27,8 %)	36 (100 %)
- nach vorangegangener rechtsventrikulärer Schrittmacherstimulation	4 (66,7 %)	2 (33,3 %)	6 (100 %)
<b>ICD</b>			
- vorhanden (CRT-D)	17 (70,8 %)	7 (29,2 %)	24 (100 %)
- nicht vorhanden (CRT-P)	13 (72,2 %)	5 (27,8 %)	18 (100 %)
<b>QRS-Dauer [ms] vor CRT-Beginn</b>	172 (SD $\pm$ 18)	168 (SD $\pm$ 16)	

Die verstorbenen Patienten unterschieden sich von den Überlebenden in den Charakteristika Geschlecht, Indikation zur biventrikulären Stimulation, Vorhandensein eines ICDs und initialer QRS-Dauer vor CRT im Ruhe-EKG nur geringfügig voneinander. Im statistischen Test wurde für diese Parameter das geforderte Signifikanzniveau nicht erreicht.

Hinsichtlich des Alters der Patienten bei Beginn der CRT und der Ätiologie der Linksherzinsuffizienz lassen sich jedoch Unterschiede erkennen. So waren die verstorbenen Patienten bei Beginn der CRT im Schnitt 66,2 Jahre alt ( $SD \pm 6,5$ ), während die überlebenden Patienten durchschnittlich 57,7 Jahre alt ( $SD \pm 12,8$ ) waren. Mit  $p = 0,07$  war dies statistisch nicht signifikant. Patienten mit nicht-ischämisch bedingter linksventrikulärer Dysfunktion (NILVD) überlebten etwas häufiger (75 % Überlebensrate während des Beobachtungszeitraums) als Patienten, bei denen der Linksherzinsuffizienz eine koronare Herzkrankheit zugrunde lag (60 % Überlebensrate während des Beobachtungszeitraums). Diese Unterschiede hinsichtlich der Ätiologie erreichten im statistischen Test jedoch ebenfalls nicht das geforderte Signifikanzniveau. Daneben ist anzumerken, dass die Patienten mit nicht-ischämisch bedingter linksventrikulärer Dysfunktion (NILVD) zu Beginn der CRT im Schnitt mit 57,4 Jahre deutlich jünger waren, als die Patienten mit koronarer Herzerkrankung, die zu diesem Zeitpunkt bereits durchschnittlich 68,7 Jahre alt waren.

Zudem wurden die linksventrikulären Volumina, die linksventrikuläre Ejektionsfraktion und das Ausmaß der Mitralklappeninsuffizienz der verstorbenen Patienten mit den Werten der überlebenden Patienten verglichen. In **Tabelle 33** sind die Mittel- und Medianwerte des LVESV, des LVEDV, der LVEF und des Ausmaßes der Mitralklappeninsuffizienz der 12 verstorbenen Patienten und der 30 lebenden Patienten vor Beginn der CRT und nach 12-monatiger CRT aufgeführt. Zusätzlich wird der Mittel- und Medianwert der jeweils letzten vorliegenden Messung angegeben.

**Tabelle 33:** Vergleich der 12 verstorbenen mit den 30 überlebenden Patienten. Es sind die jeweiligen Mittelwerte ( $M$ )  $\pm$  Standardabweichung ( $SD$ ), sowie der jeweilige

Medianwert (*Md*) angegeben. Der statistische Vergleich erfolgte anhand einer Cox-Regressionsanalyse unter Angabe der errechneten p-Werte.

<b>Zeitpunkt</b>	<b>vor CRT-Beginn</b>			<b>12 Monate nach CRT-Beginn</b>			<b>letzter vorliegender Untersuchungs-termin</b>		
<b>LVESV [ml]</b>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>Md</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>Md</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>Md</i>
überlebende Patienten	190 ± 75		177	113 ± 61		108	112 ± 85		91
im Verlauf verstorbene Patienten	261 ± 121		241	240 ± 117		232	258 ± 153		212
	p = 0,05			p = 0,001			p = 0,003		
<b>LVEDV [ml]</b>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>Md</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>Md</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>Md</i>
überlebende Patienten	255 ± 87		231	190 ± 77		171	188 ± 109		162
im Verlauf verstorbene Patienten	334 ± 139		325	331 ± 141		329	334 ± 168		290
	p = 0,06			p = 0,002			p = 0,007		
<b>LVEF [%]</b>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>Md</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>Md</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>Md</i>
überlebende Patienten	27 ± 7		25	42 ± 11		41	44 ± 12		43
im Verlauf verstorbene Patienten	24 ± 9		25	30 ± 11		27	27 ± 13		24
	p = 0,23			p = 0,01			p = 0,02		
<b>Grad MI</b>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>Md</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>Md</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>Md</i>
überlebende Patienten	1,1 ± 0,8		1,0	0,7 ± 0,8		0,5	0,6 ± 0,7		0,0
im Verlauf verstorbene Patienten	2,0 ± 0,9		2,0	1,4 ± 1,1		1,0	1,5 ± 0,7		1,75
	p = 0,02			p = 0,09			p = 0,003		

Die während des Beobachtungsintervalls verstorbenen Patienten hatten bereits vor Beginn der CRT im Mittel höhere linksventrikuläre Volumina als die überlebenden Patienten. Passend zu den größeren Volumina hatten die im Verlauf verstorbenen Patienten bedeutsamere Mitralklappeninsuffizienzen. Die Ejektionsfraktion war vor CRT-Beginn in beiden Gruppen praktisch identisch. Von den in **Tabelle 33** aufgeführten Werten unterschied sich vor Beginn der CRT das Ausmaß der Mitralklappeninsuffizienz

statistisch signifikant ( $p = 0,02$ ). Der Unterschied im linksventrikulären endsystolischen Volumen vor Beginn der CRT ist mit  $p = 0,05$  als grenzwertig signifikant zu werten.

Es ist erkennbar, dass die linksventrikulären Volumina bei den überlebenden Patienten 12 Monate nach Beginn der CRT deutlich abgenommen hatten, während sie bei den im Verlauf verstorbenen Patienten beinahe gleich geblieben waren. Dieser Unterschied blieb bis zum letzten Untersuchungstermin erhalten.

Die Ejektionsfraktion nahm bei den überlebenden Patienten von  $27 \pm 7 \%$  vor CRT-Beginn auf  $42 \pm 11 \%$  nach 12 Monaten CRT zu. Diese Steigerung blieb bis zum letzten Untersuchungstermin erhalten. Bei den im Verlauf verstorbenen Patienten ist eine Steigerung der LVEF in diesem Maße nicht erkennbar. Zwar kam es auch bei den im Verlauf verstorbenen Patienten zu einer geringen Zunahme der LVEF von  $24 \pm 9 \%$  vor CRT-Beginn auf  $30 \pm 11 \%$  nach 12 Monaten CRT. Zum letzten vorliegenden Untersuchungstermin war die LVEF mit  $27 \pm 13 \%$  allerdings beinahe wieder identisch mit dem Ausgangswert.

Bzgl. der Mitralklappeninsuffizienz war bei den überlebenden Patienten eine Reduktion nach 12 Monaten CRT und bis zum letzten Untersuchungstermin erkennbar. Bei den im Verlauf verstorbenen Patienten war ebenfalls eine, jedoch im Vergleich geringere Abnahme der Mitralklappeninsuffizienz erkennbar. Im Vergleich zu den überlebenden Patienten blieb die Mitralklappeninsuffizienz bei den im Verlauf verstorbenen Patienten nach 12 Monaten CRT bis zum letzten Untersuchungstermin bedeutsamer.

Die mit der Cox-Regressionsanalyse errechneten p-Werte weisen darauf hin, dass eine Reduktion der linksventrikulären Volumina und eine Reduktion des Grads der Mitralklappeninsuffizienz sowie die Steigerung der linksventrikulären Ejektionsfraktion mit einem besseren Langzeitüberleben einhergehen.

## 5. Diskussion

Übereinstimmend mit den bereits erwähnten randomisierten klinischen Studien<sup>2,18,25,101</sup> führte die kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) auch bei den im Rahmen dieser monozentrischen Arbeit untersuchten Patienten überwiegend zu einer günstigen Beeinflussung der linksventrikulären Volumina, der linksventrikulären Ejektionsfraktion und der Mitralklappeninsuffizienz.

Die Ergebnisse dieses Dissertationsprojekts können wie folgt zusammengefasst werden:

- Das Ausmaß des linksventrikulären *reverse remodeling* variierte deutlich innerhalb der untersuchten Kohorte.
- Bei 21 Patienten (50 %) hat das linksventrikuläre endsystolische Volumen (LVESV) im ersten Jahr nach CRT-Beginn um  $\geq 30$  % abgenommen (**Responder 30**).
- Die erhobenen linksventrikulären Volumina, die Ejektionsfraktion und der Grad der Mitralklappeninsuffizienz veränderten sich vor allem während der ersten 12 Monate kardialer Resynchronisationstherapie. Insbesondere in der Gruppe der **Responder 30** blieb die nach 12-monatiger CRT erreichte Abnahme der linksventrikulären Volumina und die Zunahme der linksventrikulären Pumpfunktion während des gesamten weiteren Beobachtungsintervalls weitgehend konstant und war mit günstigen Überlebensdaten verbunden.
- Zwischen den beiden Gruppen **Responder 15** und **Nonresponder** ließen sich ab dem 12-Monats-Follow-up-Termin zwar Unterschiede bei den linksventrikulären Volumina und der Gesamtmortalität beobachten. Diese Unterschiede waren statistisch nicht signifikant.
- Die während des Beobachtungsintervalls verstorbenen Patienten hatten vor Beginn der CRT im Mittel höhere linksventrikuläre Volumina, eine nur geringfügig niedrigere Ejektionsfraktion, hämodynamisch bedeutsamere Mitralklappeninsuffizienzen und sie waren älter als die überlebenden Patienten.

## 5.1 Rekrutierung von Patienten

Bei allen in die Untersuchung eingeschlossenen Patienten handelte es sich um Patienten aus der Routinekrankenversorgung, die im Universitätsklinikum Marburg während der Jahre 2000 bis 2005 ein CRT-System erhalten hatten. Es wurden bewusst keine Ausschlusskriterien definiert und es wurde versucht, möglichst alle Patienten, die in diesem Zeitraum mit einem CRT-System versorgt wurden, in die Untersuchung aufzunehmen. Allerdings kamen sechs Patienten von weit außerhalb der Marburger Region und wurden extern in Wohnortnähe weiterbetreut. Die Daten dieser sechs Patienten standen für die weitere Untersuchung nicht zur Verfügung. Abgesehen von diesen Patienten wurde Wert darauf gelegt, möglichst konsekutive Patienten in die vorliegende Untersuchung einzuschließen.

## 5.2 Definition des Therapieerfolgs der kardialen Resynchronisationstherapie (CRT)

Die durch die CRT erreichten Therapieerfolge variieren innerhalb verschiedener Patientengruppen erheblich. Das Spektrum reicht von völlig ausbleibendem Therapieeffekt mit Progression der linksventrikulären Dysfunktion bis hin zu einer eindrucksvollen Normalisierung der globalen linksventrikulären Pumpfunktion<sup>38,102</sup>.

Diese Bandbreite an möglichen Effekten der CRT auf die kardiale Struktur und Funktion ist auch anhand der hier vorgelegten Untersuchungsergebnisse zu erkennen.

### 5.2.1 Linksventrikuläres *reverse remodeling* und klinische Effekte

Bei der Frage nach dem Ansprechen der Patienten auf die CRT muss zwischen klinischen und echokardiographischen Respondern unterschieden werden<sup>2,89,101,105</sup>.

Besonders in älteren Studien galten diejenigen Patienten als Responder, bei denen es durch die CRT zu einer Besserung der Herzinsuffizienzsymptomatik gekommen war<sup>2,7,10,23,41,56,86,101</sup>.

Angesichts des Vorliegens reichlicher Publikationen zum Einfluss der kardialen Resynchronisationstherapie auf die Lebensqualität sollte im Rahmen der vorliegenden Untersuchung der Einfluss der kardialen Resynchronisationstherapie auf objektiv messbare Daten zur kardialen Struktur und Funktion untersucht werden. Ziel der Arbeit war es, das Ausmaß, die Dynamik und die Nachhaltigkeit des kardialen *reverse remodeling* zu untersuchen. Im Sinne einer bewussten Konzentration auf dieses Ziel und

angesichts begrenzter Forschungsressourcen lag das Ziel der vorliegenden Arbeit in einer ausführlichen Analyse echokardiographischer Daten. Die klinischen Effekte der CRT wurden in diesem Projekt somit bewusst nicht erfasst.

In einigen Studien wurden allerdings sowohl echokardiographische Verlaufsdaten, als auch klinische Parameter wie die Verbesserung der NYHA-Klasse, die im 6-Minuten-Gehtest zurückgelegte Gehstrecke und Veränderungen in Fragebögen zur Lebensqualität, erfasst<sup>10,13,21,102</sup>. In den zitierten Studien von Bax et al., Bleeker et al., Castellant et al. und Ypenburg et al. waren Patienten mit einem echokardiographisch nachgewiesenen *reverse remodeling* in der Regel auch klinische Responder<sup>10,13,21,102</sup>. Nur in wenigen Fällen blieb die klinische Besserung trotz eines nachweisbaren *reverse remodeling* aus<sup>10,13,21,102</sup>.

Darüber hinaus ließ sich auch bei Patienten ohne echokardiographisch nachgewiesenes *reverse remodeling* häufig eine Verbesserung in der NYHA-Klasse, der im 6-Minuten-Gehtest zurückgelegten Gehstrecke und der Lebensqualität nachweisen. Diese klinischen Besserungen waren allerdings nicht ganz so ausgeprägt, wie bei Patienten mit echokardiographisch nachgewiesenem *reverse remodeling*<sup>10,13,21,102</sup>.

Überträgt man die Daten aus den oben zitierten Studien auf die hier vorgelegte Untersuchung, ist zu vermuten, dass die Patienten mit echokardiographisch nachgewiesenem *reverse remodeling* (**Responder 15** und **Responder 30**), zum überwiegenden Teil auch klinische Responder waren.

### 5.2.2 Zeitpunkt der Gruppeneinteilung

Es ist eine wichtige und interessante Frage, wie lange es dauert, bis das *reverse remodeling* nach CRT-Beginn echokardiographisch messbar wird, und ab wann somit Responder von Nonrespondern echokardiographisch unterschieden werden können.

In einigen bisher durchgeführten Studien wurden diejenigen Patienten als CRT-Responder definiert, bei denen innerhalb von 3-6 Monaten nach CRT Beginn eine Reduktion des linksventrikulären endsystolischen Volumens (LVESV) um  $\geq 15$  % im Vergleich zum Ausgangswert eintrat<sup>102,104,106</sup>.

Lilli et al.<sup>54</sup> verglichen in ihrer Studie an 334 Patienten das Ausmaß des *reverse remodeling* nach 6 und nach 12 Monaten CRT. Nach 6 Monaten CRT hatten die linksventrikulären Volumina im Mittel signifikant abgenommen und die Ejektionsfraktion war signifikant gestiegen. Darüber hinaus kam es zwischen dem 6. und dem 12. Monat kardialer Resynchronisationstherapie zu einer weiteren, jedoch

geringeren Reduktion der linksventrikulären Volumina sowie zu einer weiteren geringen Zunahme der Ejektionsfraktion.

Das kardiale *reverse remodeling* ist echokardiographisch meist nach 3-6 Monaten nachweisbar. Lilli et al.<sup>54</sup> konnten mit ihrer Studie zeigen, dass sich das kardiale *reverse remodeling* in den folgenden sechs Monaten, das heißt sechs bis zwölf Monate nach Beginn der CRT, fortsetzt. Eine Gruppeneinteilung nach 12-monatiger CRT – wie in der hier vorliegenden Untersuchung - sollte also zu einer ähnlichen oder gar identischen Gruppeneinteilung führen, wie nach 6-monatiger CRT.

### 5.3 Super-Responder, Hyperresponder und Responder 30

In anderen Studien wurde zusätzlich von „Super-Respondern“ bzw. „Hyperrespondern“ auf die CRT berichtet<sup>21,22,102</sup>. Nicht nur die Begrifflichkeiten, sondern auch die Definitionen sind hier uneinheitlich. Diejenigen, die diese Patienten erstmals gesondert beschrieben, waren Blanc et al. 2005<sup>12</sup>. Beobachtet wurden 29 Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie, Linksschenkelblock und einer mittleren Ejektionsfraktion von 21 %. Nach 12 Monaten CRT kam es bei fünf Patienten (17 %) zu einer Normalisierung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (EF > 50 %) verbunden mit einer signifikanten klinischen Besserung. Nach ähnlichen Kriterien definierten Castellant et al.<sup>21</sup> in einer Studie mit 51 Patienten „Hyperresponder“. Bei den beschriebenen Patienten handelte es sich ebenfalls um Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie, Linksschenkelblock und einer EF < 35 %. Nach sechs Monaten erfüllten 11 Patienten (21,5 %) aufgrund eines Anstiegs der LVEF auf über 50 % und damit einer erheblichen funktionellen Besserung die Kriterien von „Hyperrespondern“.

Sämtliche hier zitierten Studien haben aus methodischer Sicht den Nachteil, dass sie der Frage des Vorliegens einer Myokarditis als potenziell reversible Ursache einer linksventrikulären Dysfunktion nicht nachgegangen sind. In diesem Zusammenhang war es ein wichtiges Anliegen dieser Arbeit, diese methodische Unwägbarkeit soweit als möglich zu eliminieren. Hierzu wurden die ohnehin vorliegenden endomyokardbiptischen Ergebnisse der Patienten entsprechend berücksichtigt.

2009 untersuchten Ypenburg et al.<sup>102</sup> den Zusammenhang zwischen dem Ausmaß des kardialen *reverse remodeling* und der Mortalität nach einem und nach zwei Jahren. In der Studie wurden 302 Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz (NYHA III-IV) ischämischer- oder nichtischämischer Genese, einer LVEF unter 35 % und QRS-



Verbreiterung über einen Zeitraum von  $22 \pm 11$  Monate beobachtet. Auch die Autoren dieser Studie widmeten sich nicht explizit der Frage nach einer Myokarditis als potenziell reversible Ursache der linksventrikulären Dysfunktion.

Nach 6 Monaten CRT wurden die Patienten abhängig von der Reduktion des LVESV in Gruppen eingeteilt. Bei 63 „Superrespondern“ (22 %) nahm das LVESV um  $\geq 30$  % im Vergleich zum Ausgangswert ab. Bei 100 „Respondern“ (35 %) kam es zu einer Abnahme des LVESV zwischen 15 % und 29 % des Ausgangswerts und bei 60 „Nonrespondern“ (21 %) nahm das LVESV um 0 % bis 15 % ab. Bei 63 „Negativ-Respondern“ (22 %) kam es zu einem Anstieg des LVESV. In allen Gruppen profitierten die Patienten bzgl. ihrer NYHA-Klasse<sup>102</sup>. Bei der Analyse der Lebensqualität war bei den „Superrespondern“ die eindrucksvollste Besserung zu verzeichnen. Sie wiesen zudem die größte zurückgelegte Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest auf. Bis auf die „Negativ-Responder“ kam es in allen Gruppen zu einer Zunahme der LVEF, die bei den „Superrespondern“ am deutlichsten ausfiel. Die Mortalität wurde nach einem und nach zwei Jahren erfasst. Nach 2 Jahren lebten noch 70 % der „Negativ-Responder“, 84 % der „Nonresponder“, 90 % der „Responder“ und 96 % der „Superresponder“<sup>102</sup>.

Für die vorliegende Untersuchung wurde eine ähnliche Gruppeneinteilung wie bei Ypenburg et al.<sup>102</sup> gewählt. Aufgrund der mit 48 Patienten relativ kleinen Stichprobe dieses Projekts wurde eine zusätzliche Aufteilung in Nonresponder und „Negativ-Responder“ für nicht sinnvoll erachtet.

In der hier vorgelegten Arbeit wurden Patienten, deren linksventrikuläres endsystolisches Volumen nach 12 Monaten CRT um  $\geq 30$  % im Vergleich zum Ausgangswert abgenommen hatte, als **Responder 30** bezeichnet. Diese Gruppe dürfte den „Superrespondern“ aus der oben genannten Studie von Ypenburg et al.<sup>102</sup> ähneln. Mit 21 Patienten (50 %) ist der Anteil der **Responder 30** in der vorliegenden Untersuchung sogar etwas größer als in der oben erwähnten Studie. Bei Ypenburg et al waren nach 6 Monaten kardialer Resynchronisationstherapie 22% der Patienten „Superresponder“, ebenfalls definiert mit einer Reduktion des LVESV von  $\geq$  als 30 %.

Vergleicht man dies mit den Daten der vorliegenden Untersuchung, wird ersichtlich, dass die Patienten aus der Routineversorgung des Universitätsklinikums Marburg ebenfalls häufig ein gutes Ansprechen auf die CRT zeigten.

In einigen Punkten unterschied sich die hier untersuchte Stichprobe von der Stichprobe aus der Studie von Ypenburg et al.<sup>102</sup>. In der vorliegenden Untersuchung war das mittlere Alter der Patienten mit 60,1 Jahren (SD  $\pm 11,9$ , Spannweite 34 bis 76 Jahre) etwas

geringer als in der Studie von Ypenburg et al.<sup>102</sup>, in der die Patienten im Durchschnitt  $66 \pm 10$  Jahre alt waren. Die mittlere Ejektionsfraktion vor CRT-Beginn unterschied sich in beiden Untersuchungen nur gering (LVEF in der vorliegenden Untersuchung  $26 \pm 8$  % versus  $25 \pm 8$  % bei Ypenburg et al.). Die linksventrikulären Volumina vor CRT-Beginn waren allerdings in der hier vorgelegten Untersuchung größer (LVEDV  $277 \text{ ml} \pm 109 \text{ ml}$  versus  $227 \text{ ml} \pm 78 \text{ ml}$  und LVESV  $210 \text{ ml} \pm 95 \text{ ml}$  versus  $172 \text{ ml} \pm 68 \text{ ml}$ ).

Weiterhin hatten bei Ypenburg et al. nur 42 % der Patienten eine nichtischämische Kardiomyopathie als Ursache für die Herzinsuffizienz, während es in der vorliegenden Untersuchung 76% der Patienten waren. Subanalysen randomisierter klinischer Studien legen nahe, dass der Nutzen der CRT in Bezug auf Morbidität und Mortalität sowie auf die linksventrikuläre Pumpfunktion bei Patienten mit nichtischämischer Kardiomyopathie besonders groß ist<sup>17</sup>.

Gegenüber der Untersuchung von Ypenburg et al. ist vor allem der außergewöhnlich lange Beobachtungszeitraum der vorliegenden Untersuchung hervorzuheben. Für die kardialen Funktionsparameter betrug der Beobachtungszeitraum 42 Monate und für die Gesamtmortalität durchschnittlich  $68 \pm 15$  Monaten ( $5,7 \pm 1,6$  Jahre). In der Untersuchung von Ypenburg et al. war der Beobachtungszeitraum mit  $22 \pm 11$  Monaten deutlich kürzer.<sup>102</sup>

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Patienten aus der Routineversorgung des Universitätsklinikums Marburg mindestens ebenso häufig ein gutes Ansprechen auf die CRT zeigten wie die Patienten bei Ypenburg et al.<sup>102</sup>. Es konnte somit gezeigt werden, dass bei weitestgehend konsekutiven Patienten aus der täglichen Routineversorgung, in diesem Fall des Universitätsklinikums Marburg, vergleichbare therapeutische Effekte wie unter den Bedingungen randomisierter Studien erzielt werden konnten. Aus diesen „Real World“-Daten ergeben sich jedenfalls keinerlei Hinweise darauf, dass Patienten aus der täglichen Routineversorgung weniger gut auf die kardiale Resynchronisationstherapie ansprechen als die weiter oben beschriebenen Patienten anderer Studien.

Dies ist unter verschiedenen Gesichtspunkten besonders erfreulich. So sind die positiven Therapieeffekte der CRT, wie sie unter Studienbedingungen ermittelt werden konnten, bei entsprechend konsequenter Betreuung der Patienten in einer Resynchronisationssprechstunde wie am Universitätsklinikum Marburg offenbar reproduzierbar. Die „Real World Evidence“ (RWE) selbst in solch einer kleinen wie der hier untersuchten Kohorte, steht somit nicht im Widerspruch zu den positiven

Ergebnissen deutlich größerer Studien. Dies spricht nicht nur für die Stärke und die Nachhaltigkeit des Therapieeffekts, sondern auch für die Richtigkeit des Konzepts, diese Patienten in einer speziellen „Resynchronisationssprechstunde“ nach zu betreuen. Neben den hier geleisteten Kontrollen der funktionellen Integrität der implantierten Systeme war es das Ziel der Resynchronisationssprechstunde, nicht nur eine technisch orientierte Leistung zu bieten. Darüber hinaus wurden die Patienten in ihrer klinischen Präsentation ausführlich analysiert und die CRT-Systeme wurden auf der Basis der Zusammenschau der klinischen und der echokardiographischen Befunde ggf. durch Umprogrammierung im Sinne von Optimierungen und Re-Optimierungen den aktuellen Bedürfnissen der Patienten angepasst. Allerdings konnte auch das angewendete Konzept, die Geräteprogrammierungen direkt und Echokardiographie geführt anzupassen nicht verhindern, dass ein beträchtlicher Teil der Patienten auf der Ebene der kardialen Struktur und Funktion nicht oder kaum positiv auf die kardiale Resynchronisationstherapie reagierte. Dies entspricht den Ergebnissen aus größeren Studien und stellt einen wichtigen und bisher kaum verstandenen Aspekt der „Real World Evidenz“ im Bereich der kardialen Resynchronisationstherapie dar.

### 5.4 Vergleich von Respondern 30, Respondern 15 und Nonrespondern

In der Gruppe der **Responder 30** war das echokardiographisch gemessene *reverse remodeling* am ausgeprägtesten. Hier sank das linksventrikuläre endsystolische Volumen nach 12-monatiger CRT um  $\geq 30\%$  im Vergleich zu den Ausgangswerten. Auch das linksventrikuläre enddiastolische Volumen reduzierte sich eindrucksvoll von  $264 \pm 69$  ml vor CRT-Beginn auf  $171 \pm 60$  ml nach 12-monatiger CRT, was einer Reduktion von  $35,2\%$  entspricht. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion stieg im Mittel von  $25 \pm 5\%$  vor CRT-Beginn auf  $46 \pm 9\%$  nach 12 Monaten CRT. Außerdem zeichnete sich die Subgruppe der **Responder 30** dadurch aus, dass die am 12-Monats-Follow-up-Termin gemessene Zunahme der linksventrikulären Pumpfunktion während des gesamten weiteren Beobachtungsintervalls im Vergleich zu den anderen beiden Subgruppen am beständigsten war und nur noch geringfügigen Schwankungen unterlag.

In der Gruppe der **Responder 15** war nach 12 Monaten CRT eine Reduktion des linksventrikulären endsystolischen Volumens zwischen  $15\%$  und  $29\%$  zu verzeichnen. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion stieg im Mittel von  $25 \pm 10\%$  vor CRT-Beginn auf  $38 \pm 9\%$  nach 12 Monaten CRT. Das linksventrikuläre enddiastolische Volumen

nahm dabei vergleichsweise gering ab (von  $285 \pm 138$  ml vor CRT-Beginn auf  $268 \pm 121$  ml nach 12 Monaten CRT).

In der Gruppe der **Nonresponder** kam es bei keinem der oben genannten echokardiographisch gemessenen Parameter zu einer bedeutenden Änderung.

### 5.4.1 Statistische Ergebnisse der Gruppenvergleiche

Gestützt werden die oben beschriebenen Unterschiede zwischen den drei Subgruppen durch die Ergebnisse der statistischen Tests. Mit dem Jonkheere-Terpstra-Test wurden zunächst alle drei Subgruppen simultan auf Unterschiede an den jeweiligen Follow-up-Terminen getestet. Die Unterschiede der linksventrikulären Volumina, der Ejektionsfraktionen und des Grads der Mitralklappeninsuffizienz erreichten mit diesem Test am 12-Monats-Follow-up-Termin und auch an allen weiteren Untersuchungsterminen das geforderte Signifikanzniveau. Dies gab bereits einen Hinweis auf bestehende Unterschiede zwischen mindestens zwei der drei Subgruppen.

Um diese Unterschiede noch genauer zu untersuchen, wurden im Nachtest paarweise alle Subgruppen miteinander verglichen. Hierfür wurde der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test verwendet. Die mit diesem Test errechneten p-Werte zeigen, dass sich die linksventrikulären endsystolischen- und enddiastolischen Volumina der **Responder30** an allen Kontrollterminen von 12 bis 42 Monate nach Beginn der CRT signifikant sowohl von den **Nonrespondern**, als auch von den **Respondern 15** unterschieden. Dabei waren bei Eintritt in die Studie (also unmittelbar vor Beginn der CRT), keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Subgruppen messbar.

Anders stellten sich die Ergebnisse der statistischen Vergleiche zwischen den Subgruppen **Nonresponder** und **Responder 15** dar. Die beobachteten Unterschiede bei den linksventrikulären endsystolischen- und enddiastolischen Volumina sowie beim Ausmaß der Mitralklappeninsuffizienz erreichten im direkten Vergleich an keinem Beobachtungszeitpunkt das geforderte Signifikanzniveau, obwohl sich die Werte an den meisten Untersuchungszeitpunkten voneinander unterschieden. Auch bezogen auf die linksventrikuläre Ejektionsfraktion erreichten die gemessenen Unterschiede zwischen den Subgruppen **Nonresponder** und **Responder 15** nur an zwei Beobachtungszeitpunkten das geforderte Signifikanzniveau (12 und 30 Monate nach CRT-Beginn).

Obwohl sich diese beiden Subgruppen im direkten Vergleich statistisch nicht voneinander unterscheiden ließen, konnte dennoch ein interessanter Unterschied in der longitudinalen Analyse beobachtet werden:

In der Gruppe der **Responder 15** blieb die Reduktion des LVESV im Vergleich zum Ausgangswert trotz einer erneuten Zunahme im gesamten Intervall von 12 bis 42 Monate nach Beginn der CRT statistisch signifikant.

Auch die Zunahme der LVEF blieb mit  $p \leq 0,03$  bis einschließlich 36 Monate nach Beginn der CRT statistisch signifikant.

Andererseits konnte bei der longitudinalen Analyse der Entwicklung des LVEDV in der Gruppe der **Responder 15** über den Beobachtungszeitraum keine statistisch signifikante Reduktion dokumentiert werden.

In der Gruppe der **Nonresponder** kam es hingegen im gesamten Beobachtungszeitraum bei keinem der gemessenen echokardiographischen Verlaufparameter zu einer statistisch signifikanten Änderung.

Obwohl sich in der hier vorgelegten Studie die echokardiographisch gemessenen linksventrikulären Funktionsparameter zwischen den Subgruppen **Nonresponder** und **Responder 15** statistisch nicht signifikant unterschieden, deutet die unterschiedliche Entwicklung der beiden Subgruppen in der longitudinalen Analyse dennoch auf bestehende Unterschiede hin, die möglicherweise aufgrund der geringen Stichprobengröße statistisch nicht abgebildet werden konnten. Daher halten wir die Einteilung in **Responder 15** und **Nonresponder** für grundsätzlich sinnvoll. Es bedarf jedoch vermutlich größerer Patientenzahlen, um Unterschiede zwischen diesen beiden Subgruppen auch statistisch zu belegen.

Da in der hier vorgelegten Verlaufsbeobachtung keine klinischen Daten erhoben wurden, ist eine Aussage über einen möglichen klinischen Vorteil der **Responder 15** und **Responder 30** gegenüber den **Nonrespondern** nicht möglich. Dieser Zusammenhang wurde allerdings in den bereits unter 5.2.1 erwähnten Studien untersucht<sup>10,13,21,102</sup>. Ein echokardiographisch nachweisbares *reverse remodeling* ging in den zitierten Studien<sup>10,13,21,102</sup> mehrheitlich mit einer klinischen Verbesserung einher.

Dementsprechend legen die zitierten Studien<sup>10,13,21,102</sup> die Vermutung nahe, dass sowohl **Responder 30**, als auch **Responder 15** klinisch mehr von der CRT profitieren, als die Gruppe der **Nonresponder**.

## 5.5 Responder und Nonresponder vor Beginn der CRT

Die Frage nach den Charakteristika von Respondern und Nonrespondern ist weiterhin von großem Interesse und Gegenstand der Forschung mit dem Ziel, Patienten mit gutem oder fehlendem Ansprechen auf die CRT schon von vornherein zu unterscheiden und weiterhin nach Kriterien zu suchen, die Patientenselektion im Sinne einer möglichst individualisierten Differenzialtherapie zu verfeinern.

In der vorliegenden Verlaufsbeobachtung bestanden zwischen den drei Gruppen vor Beginn der CRT kaum erkennbare Unterschiede hinsichtlich Charakteristika wie CRT-Indikation, Geschlecht, QRS-Dauer, Ejektionsfraktion oder linksventrikuläre Volumina. Bemerkenswert ist allerdings, dass das Ausmaß der Mitralklappeninsuffizienz in der Gruppe der **Responder 30** im Mittel erkennbar geringer als in den anderen beiden Gruppen war (Grad  $1,0 \pm 0,8$  bei den **Responder 30** vs.  $1,6 \pm 0,9$  bei den **Respondern 15** und Grad  $1,8 \pm 1,0$  bei den **Nonrespondern**). Die Patienten der Gruppe der **Responder 30** wiesen somit vor Beginn der CRT häufiger gar keine oder nur geringgradige Mitralklappeninsuffizienzen auf.

Die Frage, inwiefern eine nur geringe Mitralklappeninsuffizienz ( $\leq$  Grad 1) als positiver prognostischer Marker für ein gutes *reverse remodeling* angesehen werden kann, ist äußerst interessant. Diese wichtige Fragestellung kann anhand der hier vorliegenden Untersuchung nicht hinreichend beantwortet werden. Allerdings deuten die hier erhobenen Daten durchaus einen Einfluss des Grades der MI vor CRT auf das spätere Ansprechen auf die CRT hin. Diese Frage sollte in künftigen Studien untersucht werden. Neben dem geringeren Grad der Mitralklappeninsuffizienz lässt sich feststellen, dass die **Responder 30** vor Beginn der CRT über geringfügig günstigere linksventrikuläre Daten verfügten als die beiden anderen Gruppen. Diese Unterschiede erreichten im statistischen Test jedoch nicht das geforderte Signifikanzniveau.

Außerdem waren die **Responder 30** vor CRT-Beginn im Schnitt 4,8 Jahre jünger als die Patienten in den beiden anderen Gruppen. Zudem war der Anteil der Patienten mit nicht-ischämisch bedingter Herzinsuffizienz in der Gruppe der **Responder 30** am größten.

Es lassen sich also insgesamt etwas günstigere Ausgangsbedingungen der **Responder 30** erkennen, über die auch in der weiter oben bereits zitierten Studie von Castellant et al.<sup>21,22</sup> (dort „Hyperresponder“ genannt) berichtet wurde.

Subanalysen randomisierter klinischer Studien legen nahe, dass der Nutzen der CRT in Bezug auf Morbidität und Mortalität sowie in Bezug auf die linksventrikuläre Pumpfunktion bei Frauen, Patienten mit nicht-ischämischer Kardiomyopathie und Patienten mit QRS-Verbreiterung  $> 150$  ms am größten ist (je breiter der QRS-Komplex, umso größer der Nutzen)<sup>17</sup>.

In der vorgelegten Untersuchung lassen sich die oben erwähnten Unterschiede im Nutzen der CRT in Bezug auf das Geschlecht aufgrund der geringen Fallzahl nur eingeschränkt nachvollziehen. Von den sieben in die Untersuchung eingeschlossenen Frauen waren vier (57,1%) in der Gruppe der **Responder 30**. Andererseits waren die drei übrigen Frauen (42,9%) in der Gruppe der **Nonresponder**.

In der vorliegenden Untersuchung hatten sechs Patienten nach vorangegangener rechtsventrikulärer Schrittmachertherapie eine Aufrüstung auf ein CRT-System erhalten und zwar aufgrund einer Zunahme der Herzinsuffizienz unter der rechtsventrikulären Stimulation.

Dieses Vorgehen steht im Einklang mit den seinerzeit vorliegenden Studienergebnissen<sup>46,53</sup> und den später folgenden und immer noch aktuellen Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) zur Herzschrittmachertherapie von 2013<sup>17</sup> sowie den aktuellen Leitlinien zur Herzinsuffizienz der ESC von 2016<sup>74</sup>.

Von den sechs Patienten, die nach vorangegangener Schrittmachertherapie ein CRT-System erhalten hatten, waren drei (50%) in der Gruppe der **Nonresponder**, einer (16,7%) in der Gruppe der **Responder 15** und zwei (33,3%) in der Gruppe der **Responder 30**. Somit war unter diesen Patienten der **Nonresponder**-Anteil mit 50% besonders hoch.

Die QRS-Dauer war in den drei Subgruppen vor Beginn der CRT quasi identisch und bei den **Respondern 30** mit  $173 \pm 16$  ms am längsten. Bei den **Nonrespondern** lag die QRS-Dauer bei  $171 \pm 17$  ms und bei den **Respondern 15** bei  $166 \pm 21$  ms.

Abgesehen von der QRS-Dauer lassen sich die oben genannten Unterschiede im Ansprechen auf die CRT tendenziell auch in dieser Untersuchung wiederfinden.

In den großen Studien werden noch weitere mögliche Einflussfaktoren auf den Therapieerfolg beschrieben. Das Ausmaß der linksventrikulären Dyssynchronie scheint ein wichtiger Faktor für ein gutes Ansprechen auf die CRT zu sein<sup>10,71,105,106</sup>. In diesen Studien zeigten Patienten mit ausgeprägter Dyssynchronie das beste Ansprechen auf die CRT. Neue echokardiographische Methoden erlauben eine bessere Quantifizierung der Dyssynchronie<sup>5,47,51</sup>. Diese neuen Techniken erfordern speziell ausgerüstete

Ultraschallgeräte und entsprechende Erfahrung des Untersuchers. Dennoch bleibt der verbreiterte QRS-Komplex ( $\geq 130$  ms) im EKG als Hinweis auf eine bestehende Dyssynchronie wesentlicher Bestandteil der Indikationsstellung für die kardiale Resynchronisationstherapie im Rahmen der klinischen Routine<sup>74</sup>.

Um die Dyssynchronie effektiv zu beheben, ist nicht zuletzt die Position der linksventrikulären Sonde von Bedeutung. Im Idealfall liegt diese im Bereich der freien lateralen oder posterolateralen Wand des linken Ventrikels, dem Segment, das bei Linksschenkelblock im Rahmen der linksventrikulären Aktivierung üblicherweise zuletzt, d.h. am spätesten, aktiviert wird<sup>20</sup>. Eine Stimulation an dieser Stelle kann der gestörten Erregungsleitung am besten entgegen wirken. Aufgrund der individuellen Anatomie des Koronarsinus und des koronarvenösen Systems kann es allerdings schwierig oder gar unmöglich sein, die anatomisch am besten geeignete Stelle zu erreichen<sup>38,103</sup>. Die Sonde sollte außerdem zur effektiven Stimulation über vitalem Myokard positioniert werden<sup>11,77</sup>. Die Position der linksventrikulären Sonde im koronarvenösen System wurde in dieser Arbeit nicht berücksichtigt, weshalb ein Zusammenhang zwischen linksventrikulärer Sondenposition und dem Ausmaß des kardialen *reverse remodeling* in dieser Untersuchung nicht herausgearbeitet werden konnte.

Castellant et al.<sup>21</sup> deuten außerdem an, dass „CRT-Hyper-Responder“ ausschließlich bei Patienten mit nicht-ischämischer Kardiomyopathie und Linksschenkelblock vorkommen. Der Linksschenkelblock wird hier als mögliche Ursache für die Kardiomyopathie beschrieben („Dyssynchronopathie“)<sup>16</sup> nach deren Behebung es zu einer kompletten funktionellen Erholung des Myokards kommen kann. Bei Ypenburg et al.<sup>102</sup> hatten „Super-Responder“ ebenfalls häufiger eine dilatative, d.h. nicht-ischämische Kardiomyopathie mit Linksschenkelblock. Patienten mit koronarer Herzerkrankung waren häufiger unter den Nonrespondern. In der hier vorgelegten Verlaufsbeobachtung waren 53 % der Patienten mit nicht-ischämisch bedingter linksventrikulärer Dysfunktion (NILVD) in der Gruppe der **Responder 30** und 25 % in der Gruppe der **Nonresponder**. Von den Patienten mit koronarer Herzerkrankung waren 40 % in der Gruppe der **Responder 30** und 40 % in der Gruppe der **Nonresponder**. Es ist also auch bei der vorliegenden Untersuchung die Tendenz zu erkennen, dass Patienten mit nicht-ischämischer Ätiologie besser auf die CRT ansprechen als Patienten mit ischämischer Herzerkrankung. Auch einige größere Studien kommen zu dem Schluss, dass Patienten mit ausgedehnten Narbenarealen als Folge einer koronaren Herzerkrankung eher zu



einem schlechteren Ansprechen auf die CRT neigen als Patienten mit nicht-ischämischer Kardiomyopathie<sup>26,28,91</sup>.

Darüber hinaus besteht grundsätzlich die Möglichkeit, dass die CRT bei den sogenannten Nonrespondern (nach echokardiographischen Kriterien) zwar nicht zu einer positiven Beeinflussung der kardialen Struktur und Funktion sowie klinischer Variablen führt, dass sie aber dennoch die Progression der Herzinsuffizienz aufhalten oder zumindest verzögern kann. Diese Frage konnte bisher nicht abschließend beantwortet werden.

### 5.6 Gesamtmortalität

Bemerkenswert sind die Mortalitätsdaten der drei Subgruppen in der hier vorgelegten Untersuchung. In der Gruppe der **Responder 30** verstarb im Beobachtungszeitraum bis Februar 2009 ( $5,7 \pm 1,6$  Jahre) ein Patient (4,8%), in der Gruppe der **Responder 15** verstarben im selben Zeitraum 4 Patienten (44,4%) und bei den **Nonrespondern** waren es 7 Patienten (58,3%).

Die Gruppe der **Responder 30** lässt sich mit nur einem im Beobachtungszeitraum verstorbenen Patienten (4,8%) also deutlich von den Gruppen der **Nonresponder** und der **Responder 15** abgrenzen. Ein p-Wert von 0,01 im statistischen Test weist selbst in dieser kleinen Kohorte auf einen bestehenden Unterschied in der Mortalität zwischen **Nonrespondern** und **Respondern 30** hin.

Die errechnete Hazard-Ratio von 0,06 mit einem 95%-Konfidenzintervall von 0,008 – 0,52 spricht für eine deutliche Risikoreduktion bezüglich der Gesamtmortalität der **Responder 30** gegenüber der Gruppe der **Nonresponder**.

Auch zwischen den beiden Subgruppen **Responder 30** und **Responder 15** deutet ein errechneter p-Wert von 0,04 auf einen signifikanten Unterschied in der Gesamtmortalität hin. Auch hier spricht eine Hazard-Ratio von 0,1 mit einem 95%-Konfidenzintervall von 0,01 – 0,86 für eine deutliche Risikoreduktion bezüglich der Gesamtmortalität der **Responder 30** gegenüber der Gruppe der **Responder 15**.

Obwohl die Aussagekraft dieser Beobachtung aufgrund der kleinen Stichprobengröße begrenzt ist, verwundert es nicht, dass die Mortalität in der Gruppe der **Nonresponder** am höchsten war. Die beobachteten Unterschiede zwischen **Respondern 15** und **Nonrespondern** erreichten im statistischen Test jedoch nicht das geforderte Signifikanzniveau ( $p = 0,52$ ).

In einer Studie von Yu et al.<sup>104</sup> an 141 Patienten eignete sich das linksventrikuläre *reverse remodeling*, gemessen anhand einer Reduktion des linksventrikulären endsystolischen Volumens um  $\geq 10$  % nach 3-6 Monaten CRT am besten als Prädiktor für das Langzeitüberleben. 87 Patienten (61,7 %) erreichten diesen Wert und hatten eine signifikant niedrigere Gesamtmortalität (6,9 % versus 30,6 %) und kardiovaskuläre Mortalität (2,3 % versus 24,1 %) als die Nonresponder.

In der hier vorgelegten Untersuchung sind die Mortalitätsunterschiede zwischen den **Nonrespondern** und **Respondern 15** weniger deutlich und erreichten zum Abschluss der Datenerhebung im Februar 2009 nicht das Niveau statistischer Signifikanz, obwohl mit einer Reduktion von  $\geq 15$  % sogar ein höherer Trennwert als bei Yu et al.<sup>104</sup> gefordert wurde. Die Gruppengröße ist mit 9 und 12 Patienten jedoch so gering, dass zuverlässige statistische Vergleiche der beiden Gruppen nicht möglich sind. Die zitierte Studie von Yu et al.<sup>104</sup> deutet allerdings auf einen denkbaren Unterschied hin, der möglicherweise in der hier vorgelegten Untersuchung wegen zu geringer Stichprobengröße nur eingeschränkt abgebildet werden konnte.

Betrachtet man verstorbene und überlebende Patienten ganz unabhängig von der Gruppeneinteilung, so fällt auf, dass sich diese in den Charakteristika QRS-Dauer vor CRT-Beginn, Geschlecht, Indikation zur biventrikulären Stimulation und Vorhandensein eines ICDs kaum voneinander unterschieden (s. S. 38 ff). Hinsichtlich des Alters der Patienten zu Beginn der CRT und der Ätiologie der Linksherzinsuffizienz ließen sich jedoch Unterschiede erkennen. So waren die verstorbenen Patienten zu Beginn der CRT im Durchschnitt mit  $66,2 \pm 6,5$  Jahren deutlich älter als die überlebenden Patienten, die durchschnittlich  $57,7 \pm 12,8$  Jahre alt waren. Mit  $p = 0,07$  als Ergebnis der statistischen Analyse erreichte der Altersunterschied der verstorbenen und der überlebenden Patienten allerdings gerade eben nicht das geforderte Signifikanzniveau. Patienten mit nicht-ischämisch bedingter linksventrikulärer Dysfunktion überlebten etwas häufiger (75 % Überlebensrate während des Beobachtungszeitraums) als Patienten, bei denen der Linksherzinsuffizienz eine koronare Herzkrankheit zugrunde lag (60 % Überlebensrate während des Beobachtungszeitraums). Diese beobachteten Unterschiede waren im statistischen Test jedoch ebenfalls nicht signifikant.

Die während des Beobachtungszeitraums verstorbenen Patienten hatten bereits vor CRT-Beginn im Mittel höhere linksventrikuläre Volumina als die überlebenden Patienten.

Passend zu den größeren Volumina hatten die im Verlauf verstorbenen Patienten zudem bedeutsamere Mitralklappeninsuffizienzen.

Vor Beginn der CRT unterschieden sich verstorbene von überlebenden Patienten ausschließlich im Ausmaß der Mitralklappeninsuffizienz statistisch signifikant ( $p = 0,02$ ). Bei später verstorbenen Patienten lag unmittelbar vor Beginn der CRT in den allermeisten Fällen eine Mitralklappeninsuffizienz  $\geq$  Grad 1 vor (im Mittel Grad  $2,0 \pm 0,9$ ). Bei den überlebenden Patienten war die mittlere Mitralklappeninsuffizienz vor Beginn der CRT deutlich geringer (im Mittel Grad  $1,1 \pm 0,8$ ). Die Frage, ob ein geringer Grad der Mitralklappeninsuffizienz ( $\leq$  Grad 1) als positiver prognostischer Marker für das Langzeitüberleben angesehen werden kann, lässt sich anhand der kleinen hier untersuchten Stichprobe nicht abschließend beantworten.

Der Unterschied im linksventrikulären endsystolischen Volumen vor Beginn der CRT ist mit  $p = 0,05$  als grenzwertig signifikant zu werten. Der Unterschied im linksventrikulären enddiastolischen Volumen erreicht mit  $0,06$  nicht das geforderte Signifikanzniveau. Die LVEF unterschied sich vor Beginn der CRT ebenfalls nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen.

Bei den verstorbenen Patienten lag das LVESV vor CRT-Beginn im Durchschnitt bei  $261 \pm 121$  ml und reduzierte sich nach 12-monatiger CRT geringfügig auf  $240 \pm 117$  ml. Das LVEDV verhielt sich ähnlich und lag bei den verstorbenen Patienten vor Beginn der CRT im Mittel bei  $334 \pm 139$  ml und nach 12-monatiger CRT bei  $331 \pm 141$  ml und nahm somit kaum ab. Bei den überlebenden Patienten hingegen zeigte sich nach 12-monatiger CRT eine deutliche Reduktion der linksventrikulären Volumina. Das LVESV nahm von  $190 \pm 75$  ml vor CRT-Beginn auf  $113 \pm 61$  ml nach 12-monatiger CRT deutlich ab. Auch beim LVEDV war eine deutliche Abnahme von durchschnittlich  $255 \pm 87$  ml vor CRT-Beginn auf  $190 \pm 77$  ml nach 12-monatiger CRT zu beobachten.

Es ist eine interessante Beobachtung, dass bei den überlebenden Patienten das linksventrikuläre endsystolische Volumen vor Beginn der CRT (LVESV  $190 \pm 75$  ml) beinahe identisch war mit dem linksventrikulären enddiastolischen Volumen nach 12-monatiger CRT (LVEDV  $190 \pm 77$  ml). Diese Zahlen verdeutlichen auf eindrucksvolle Weise das Ausmaß des CRT-induzierten *reverse remodeling*.

Die mit der Cox-Regressionsanalyse errechneten p-Werte weisen ebenfalls darauf hin, dass eine Reduktion der linksventrikulären Volumina und eine Reduktion des Grads der

Mitralklappeninsuffizienz sowie die Steigerung der linksventrikulären Ejektionsfraktion mit einem besseren Langzeitüberleben einhergehen.

Eine weitere wichtige Beobachtung ist, dass sich die Messwerte für die linksventrikulären Volumina, die am 12-Monats-Follow-Up-Termin erfasst wurden, bis zum Ende des Beobachtungszeitraums kaum weiter in positiver Richtung veränderten.

Aus diesen Beobachtungen lässt sich schließen, dass Patienten ohne messbares kardiales *reverse remodeling* nach 12-monatiger CRT, vermutlich auch im weiteren Verlauf kein ausgeprägtes kardiales *reverse remodeling* mehr aufweisen werden. Das *reverse remodeling* scheint also nach 12 Monaten CRT weitgehend abgeschlossen zu sein, so dass danach keine nennenswerten positiven Effekte mehr zu erwarten sind. Außerdem scheint zu gelten, dass bei Patienten, die nach 12-monatiger CRT ein deutliches kardiales *reverse remodeling* mit einer Reduktion des LVESV  $\geq 30\%$  zeigen, dieses zumindest über längere Zeit (hier mindestens 42 Monate) erhalten bleibt.

Wie bereits mehrfach erwähnt, lässt die hier vorgelegte Untersuchung mit einer kleinen Stichprobengröße von 42 Patienten nur eingeschränkt Aussagen zum Mortalitätsrisiko zu. Dennoch ließ sich beobachten, dass die zwölf im Laufe dieser Untersuchung verstorbenen Patienten im Vergleich älter waren und eine eingeschränktere kardiale Funktion hatten als die überlebenden Patienten. Ansonsten lassen sich aufgrund der kleinen Stichprobengröße keine weiteren Risikofaktoren (wie z.B. Geschlecht, Vorhandensein eines ICDs, Ätiologie der Herzinsuffizienz etc.) für eine erhöhte Mortalität ausmachen.

### **5.7 Reverse remodeling als prognostisch relevanter Effekt der CRT**

Einige Untersuchungen widmeten sich der Suche nach geeigneten Prädiktoren für die Langzeitprognose von Patienten unter CRT.

In der unter 5.6 zitierten Studie von Yu et al.<sup>104</sup> eignete sich das linksventrikuläre *reverse remodeling*, gemessen anhand einer Reduktion des linksventrikulären endsystolischen Volumens um  $\geq 10\%$  nach 3-6 Monaten CRT am besten als Prädiktor für das Langzeitüberleben. Die vorgelegte Untersuchung eignet sich aufgrund ihrer geringen Stichprobengröße nur bedingt zur Identifikation prognostischer Faktoren. Es lässt sich jedoch selbst in dieser Untersuchung beobachten, dass die überlebenden Patienten überwiegend ein quantitativ ausgeprägteres *reverse remodeling* aufwiesen als die verstorbenen Patienten (dazu siehe auch 4.9.2 und 5.6). Im Gegensatz zur Studie von Yu et al., die nur einen Beobachtungszeitraum von  $695 \pm 491$  Tagen aufwies, konnte das erreichte linksventrikuläre *reverse remodeling* einschließlich seiner Nachhaltigkeit in

dieser Untersuchung zudem über einen mit 42 Monaten fast doppelt so langen Zeitraum nachbeobachtet werden.

## 5.8 Patienten mit Myokarditis

Die Endomyokardbiopsie (EMB) ist bis heute die probate Untersuchungsmethode, um eine Myokarditis umfassend zu diagnostizieren<sup>57</sup>. So ermöglicht ausschließlich die Endomyokardbiopsie die eindeutige histologische und immunhistologische Einordnung sowie die Differenzierung zwischen virus-positiven und virus-negativen Patienten mit Myokarditis. Diese Differenzierung ermöglicht kausal orientierte Behandlungsoptionen zusätzlich zur medikamentösen Therapie der Herzinsuffizienz, der Anwendung von Antiarrhythmika oder der Herzschrittmachertherapie<sup>58</sup>.

Ein wesentliches Ziel dieser Arbeit war es, spontane oder auf die Therapie der Myokarditis zu beziehende positive Effekte auf die kardiale Struktur und Funktion nicht fälschlicherweise auf die CRT zu beziehen. Hierzu wurden die Ergebnisse der Endomyokardbiopsien, die hieraus jeweils resultierende spezifische Therapie der Myokarditis sowie das Intervall vom Beginn der Myokarditistherapie bis zum Beginn der CRT detailliert analysiert.

In der vorliegenden Untersuchung hatten 14 Patienten einen Myokarditismachweis in ihrer ersten Endomyokardbiopsie. Von diesen 14 Patienten erhielten 11 Patienten eine spezifische medikamentöse Therapie der Myokarditis (s. hierzu auch Unterabschnitt 4.3.2 und Tabelle 7).

Der Zeitraum zwischen Beginn der medikamentösen Myokarditis-Therapie und dem Beginn der CRT betrug mindestens 7 und im Durchschnitt sogar 64 Monate.

Die Dauer der spezifischen Myokarditistherapie war abhängig vom Ergebnis der Endomyokardbiopsien und damit von der jeweiligen Ätiologie. Patienten mit Parvovirus B19-Nachweis wurden immunmodulierend mit Pentaglobin<sup>®</sup> (polyvalentes Immunglobulin) behandelt. Sie erhielten das Medikament an Tag 1 und an Tag 3. Ein Patient mit CMV-Nachweis wurde immunmodulierend mit Cytotect<sup>®</sup> CP (CMV-Immunglobulinen) behandelt. Insgesamt wurden sechs Tagesdosen im Abstand von zwei bis drei Wochen verabreicht. Der Gesamtzeitraum der Therapie erstreckte sich somit über maximal 18 Wochen. Patienten mit nachgewiesener autoreaktiver, virusnegativer Myokarditis erhielten eine immunsuppressive Therapie über sechs Monate.

Gerade bei den fünf Patienten mit autoreaktiver, virusnegativer Myokarditis, die eine

immunsuppressive Therapie über sechs Monate erhielten, war der Zeitraum zwischen Beginn der Myokarditistherapie und Beginn der CRT besonders lang. Er betrug im Durchschnitt 102 Monate, wobei der kürzeste Zeitraum bei 63 Monaten lag.

Bei den fünf Patienten mit Nachweis von Parvovirus B-19 in der Endomyokardbiopsie, die über drei Tage immunmodulierend behandelt wurden (s.o.), lag der Zeitraum zwischen Beginn der Myokarditistherapie und Beginn der CRT bei durchschnittlich 16 Monaten. Der kürzeste Zeitraum betrug 7 Monate.

Bei dem einzelnen Patienten mit CMV-Nachweis in der Endomyokardbiopsie lag zwischen dem Beginn der 18-wöchigen Therapie mit Cytotect und dem Beginn der CRT ein Zeitraum von 117 Monaten.

Detaillierte Angaben zu den einzelnen Zeiträumen zwischen Beginn der Myokarditistherapie und Beginn der CRT sind in Tabelle 7 auf Seite 34.

Die CRT begann bei all diesen Patienten erst nach der zweiten Endomyokardbiopsie und somit zeitlich klar nach der Myokarditistherapie. Dies lässt einen ursächlichen Zusammenhang zwischen Myokarditis-Therapie und kardialer Funktionsverbesserung wenig wahrscheinlich erscheinen. Stattdessen sind die verzeichneten Effekte auf die CRT zu beziehen.

Bei zwei Patienten mit Virus-positiver Myokarditis lag der zeitliche Abstand zwischen Endomyokardbiopsie und Beginn der CRT bei nur einem Tag, resp. bei 3 Monaten. Beide Patienten erhielten keine immunmodulierende Therapie und es wurde auch keine 2. Endomyokardbiopsie durchgeführt. Beide Patienten zeigten im Verlauf eine deutliche Reduktion des LVESV und wurden entsprechend als **Responder 30** eingruppiert. Bei diesen zwei von insgesamt 42 Patienten kann eine kardiale Funktionsverbesserung aufgrund einer Spontanremission der Myokarditis letztlich nicht mit letzter Sicherheit von einem Therapieeffekt der CRT abgegrenzt werden.

Insgesamt sprechen die vorliegenden Daten nicht dafür, dass Patienten mit Myokarditismachweis bzw. mit einer der CRT vorangegangenen spezifischen Myokarditistherapie besser auf die CRT reagierten als Patienten ohne Myokarditis.

Die langen Zeiträume, die zwischen dem Beginn der Myokarditistherapie und dem Beginn der CRT lagen, sprechen im Übrigen dagegen, dass das unter der CRT eingetretene *reverse remodeling* vorwiegend auf die Ausheilung von Myokarditiden zurückzuführen ist.

Es ist ein besonderes Merkmal dieser Arbeit, dass bei den Patienten mit nicht-ischämischer dilatativer Herzmuskelerkrankung endomyokardbiopsische Ergebnisse erfasst und in die Auswertung und Interpretation der Daten einbezogen wurden. Patienten mit und ohne Myokarditis konnten so differenziert betrachtet werden. Diese Differenzierung findet man so in keiner der in dieser Arbeit zitierten Studien.

### **5.9 Limitationen dieser Arbeit**

Die vorliegende Studie ist eine prospektive, monozentrische, longitudinale Beobachtungsstudie mit den entsprechenden Limitationen einer relativ kleinen Stichprobe.

Das recht gute Ansprechen auf die CRT bei den in diese Untersuchung aufgenommenen konsekutiven Patienten könnte theoretisch im Sinne einer zufälligen „Positiv-Selektion“ unter anderem durch den mit 48 Patienten kleinen Stichprobenumfang mitbedingt sein. Ferner mussten bereits zu Beginn der Studie 12 Patienten ausgeschlossen werden (sechs extern Nachbeobachtete, deren Verlaufsdaten nicht verfügbar waren; drei vor dem 12-Monatstermin Verstorbene und weitere drei Patienten aufgrund fehlender Ausgangsdaten), was den Stichprobenumfang weiter verkleinerte. Trotz dieser theoretischen Limitationen bleibt festzuhalten, dass die „Real World“-Ergebnisse dieser Arbeit im Einklang mit größeren Studien stehen. Es kann daher mit hinreichender Sicherheit konstatiert werden, dass die positiven Effekte der CRT offenbar so zuverlässig und so stark sind, dass sie sich selbst in einer solchen, relativ überschaubaren monozentrischen Beobachtungsstudie weitgehend analog zu großen randomisierten Studien darstellen.

Aussagen über das Langzeitüberleben beziehen sich ausschließlich auf die Gesamtmortalität. Über die kardiale oder kardiovaskuläre Mortalität kann keine Aussage getroffen werden, da die Todesursachen mit den zur Verfügung stehenden Mitteln nicht eruiert werden konnten, und dies zudem nicht das Ziel der vorliegenden Untersuchung war.

Daneben kam es vor, dass Patienten einzelne Kontrolltermine versäumten. Die Verlaufsbeobachtung blieb daher bei diesen wenigen Patienten lückenhaft.

Um die Indikation zur CRT zu stellen und die kardiale Struktur und Funktion auch im Rahmen der regelmäßigen Follow-up-Untersuchungen zu analysieren, wurden echokardiographische Parameter erhoben. Die Echokardiographie ist eine kostengünstige

Methode, deren großer Vorteil in der Non-Invasivität liegt. Ein Nachteil dieser Untersuchungsmethode ist jedoch eine gewisse Untersucherabhängigkeit. Um diese Fehlerquelle zu minimieren, wurde das echokardiographische Bildmaterial von einer einzelnen echokardiographisch erfahrenen Kardiologin akquiriert. Die durch mich aus dem echokardiographischen Bildmaterial ermittelten Ergebnisse wurden später von einem zweiten Kardiologen offline und in Unkenntnis der Patientendaten und der jeweiligen Dauer der kardialen Resynchronisationstherapie validiert.

## 5.10 Ausblick und Fazit

### 5.10.1 Ausweitung der Indikation

Neben den Versuchen, von vorneherein die Patienten zu identifizieren, die besonders gut oder gar nicht auf die CRT ansprechen, bilden auf der anderen Seite Versuche, neue Indikationen für die CRT zu identifizieren, einen aktuellen Forschungsschwerpunkt.

1. Es liegen große randomisierte Studien vor, die ergeben haben, dass bereits Patienten mit milden Herzinsuffizienzsymptomen (NYHA II) und QRS-Verbreiterung auf Grund eines Linksschenkelblocks von der CRT profitieren<sup>55,64</sup>. Für diese Patienten wird seit 2010 die Versorgung mit einem CRT-System in den Leitlinien der European Society of Cardiology empfohlen<sup>34</sup>.

2. In die Studien zur CRT wurden bisher fast ausschließlich Patienten mit Sinusrhythmus eingeschlossen. In den meisten großen randomisierten kontrollierten Studien zur CRT stellte Vorhofflimmern ein Ausschlusskriterium dar<sup>19</sup>.

Dabei ist Vorhofflimmern bei Patienten mit Herzinsuffizienz häufig und mit einer schlechteren Prognose assoziiert. Die Prävalenz von Vorhofflimmern liegt bei 25-50% der Patienten in NYHA-Klasse III-IV<sup>40,67</sup>. Bereits jetzt werden ca. 20 % aller CRT Implantationen bei Patienten mit chronischem Vorhofflimmern durchgeführt<sup>34</sup>.

Die aktuellen Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) von 2016 empfehlen für Patienten mit entsprechender linksventrikulärer Dysfunktion und einer QRS-Dauer  $\geq 130$  ms sowie Vorhofflimmern die Implantation eines CRT-Systems mit einem Empfehlungsgrad IIa und einem Evidenzgrad B:

Die CRT sollte bei trotz optimaler medikamentöser Therapie symptomatischen (NYHA III–IV) Patienten mit  $LVEF \leq 35\%$  zur Besserung der Symptomatik und zur Reduktion von Morbidität und Mortalität erwogen werden, wenn Vorhofflimmern mit einer QRS-



Dauer  $\geq 130$  ms besteht, vorausgesetzt es existiert eine Strategie, um einen hohen biventrikulären Stimulationsanteil zu gewährleisten bzw. die Konversion in den Sinusrhythmus zu erzielen<sup>74,76</sup>.

In der aktuellen nationalen Versorgungsleitlinie zur Herzinsuffizienz von 2019 sehen die Autoren in Anbetracht der weiterhin nicht eindeutigen Evidenzlage eine CRT-Indikation für Patienten mit Vorhofflimmern lediglich in Ausnahmefällen unter Beachtung der oben genannten Kriterien aus der Leitlinie der ESC (NYHA III–IV, LVEF  $\leq 35\%$ , QRS-Dauer  $\geq 130$  ms und der Sicherstellung einer nahezu vollständigen ( $\geq 99\%$ ) biventrikulären Stimulation)<sup>19</sup>.

Weitere kontrollierte randomisierte Studien sollten folgen, um bei der Versorgung von Patienten mit Vorhofflimmern mehr Klarheit zu erzielen, da der Nutzen einer kardialen Resynchronisationstherapie in dieser Patientengruppe weiterhin deutlich weniger belegt ist als bei Patienten mit Sinusrhythmus.<sup>19</sup>

### 5.10.2 CRT-Nonresponder

Wie anhand zahlreicher Studien gezeigt wurde, sprechen Patienten unterschiedlich gut oder eben manchmal auch gar nicht auf die CRT an<sup>2,38,56</sup>. Die Nonresponderrate auf die CRT liegt bei etwa 30 %<sup>1,79</sup>. Ähnliches ließ sich auch bei der hier vorgelegten Untersuchung mit einem Nonresponderanteil von 28,6 % beobachten. Bei einer invasiven und teuren Therapie wie der CRT wäre es natürlich wünschenswert, Methoden zu finden, um Nonresponder im Vorfeld identifizieren zu können. Zahlreiche Studien haben sich in den letzten Jahren mit dieser Fragestellung beschäftigt<sup>10,13,51,70</sup>. Warum das Ansprechen auf die CRT zwischen einzelnen Patienten derart variiert, ist allerdings noch weitgehend unklar.

Patienten mit ischämischer Herzkrankheit zeigten in Studien insgesamt eine geringere Verbesserung ihrer linksventrikulären Funktion als Patienten mit nichtischämischer Ätiologie. Hier scheint myokardiales Narbengewebe eine Rolle zu spielen, welches nicht zum *reverse remodeling* beitragen kann<sup>26,28,91</sup>. Außerdem zeigen Frauen häufiger als Männer ein positives Ansprechen auf die CRT<sup>3,107</sup>.

Die QRS-Breite gilt als ein wichtiger Prädiktor für ein gutes Ansprechen auf die CRT<sup>75</sup>. Aber auch die QRS-Morphologie scheint eine wichtige Rolle zu spielen. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass Patienten mit Linksschenkelblock eher ein positives Ansprechen auf die CRT zeigen als Patienten mit einer Verbreiterung des QRS-Komplexes, die nicht auf einen Linksschenkelblock zurück zu führen ist.<sup>12,22</sup> In der

Literatur wurde diskutiert, ob die QRS-Dauer oder die QRS-Morphologie der Hauptprädiktor für ein positives Ansprechen auf die CRT ist<sup>75</sup>.

Bemerkenswert ist außerdem, dass in dieser Untersuchung besonders gut auf die CRT ansprechende Patienten (**Responder 30**) bereits vor Beginn der CRT keine oder nur geringgradige Mitralklappeninsuffizienzen aufwiesen. Gleichzeitig lag bei später verstorbenen Patienten unmittelbar vor Beginn der CRT in den allermeisten Fällen eine mittel- bis höhergradige Mitralklappeninsuffizienz vor. Die Frage, ob eine nur minimale Mitralklappeninsuffizienz ( $\leq$  Grad 1) als positiver prognostischer Marker für ein gutes reverse remodeling sowie für das Langzeitüberleben angesehen werden kann, ist äußerst interessant. Ihre Klärung muss allerdings künftigen Studien vorbehalten bleiben.

Zusammenfassend sind die Ursachen für unterschiedliche CRT-Resultate noch nicht vollends verstanden. Ein Hauptaugenmerk der Forschung sollte darauf liegen, geeignete Modelle zur Vorhersage des Ansprechens auf die CRT zu finden, damit Patienten mit gutem beziehungsweise fehlendem Ansprechen auf die CRT im Vorfeld besser identifiziert werden können. Hierfür sollte nach möglichen weiteren, bislang noch unbekanntem Einflussfaktoren auf den Therapieerfolg gesucht werden. Der Einfluss bereits bekannter Faktoren (z.B. QRS-Breite und QRS-Morphologie) sollte zudem weiter evaluiert werden.

Möglicherweise wäre für die Zukunft ein Score, der unter anderem die bereits bekannten Einflussfaktoren wie QRS-Dauer, QRS-Morphologie, Ätiologie, Geschlecht, linksventrikuläre Volumina etc. und ggf. auch den Grad der Mitralklappeninsuffizienz einbezieht, geeigneter, um Nonresponder zu identifizieren, als ein bestimmter „cut-off-Wert“ eines bestimmten Parameters wie z.B. der QRS-Breite. Die Klärung dieser wichtigen Fragen muss künftigen Studien vorbehalten bleiben.

### 5.10.3 Fazit

In die hier vorgelegte Untersuchung wurden weitgehend konsekutive Patienten aus der Routine-Krankenversorgung des Universitätsklinikums Marburg eingeschlossen. Ihre Daten wurden während der Routinekontrollen prospektiv gesammelt und ausgewertet.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass ein großer Teil dieser Patienten (71,4 %) auf die CRT angesprochen hat (**Responder 30** und **Responder 15**). Das Ansprechen auf die CRT wurde als Abnahme des LVESV um mindestens 15% nach 12-monatiger CRT definiert. Bei 50% der Patienten nahm das LVESV nach 12-monatiger CRT sogar um mindestens 30 % ab (**Responder 30**). Diese Subgruppe zeichnete sich außerdem durch die besondere Beständigkeit des erreichten *reverse remodeling* über den gesamten Beobachtungszeitraum von 42 Monaten aus.

Als besondere Qualität dieser Untersuchung ist der außergewöhnlich lange Beobachtungszeitraum hervorzuheben. Für die kardialen Funktionsparameter betrug der Beobachtungszeitraum 42 Monate und für die Gesamtmortalität durchschnittlich  $68 \pm 15$  Monate ( $5,7 \pm 1,6$  Jahre). Dabei konnte zumindest in der Gruppe der **Responder 30** ein über den gesamten Beobachtungszeitraum anhaltendes eindrucksvolles *reverse remodeling* unter CRT beobachtet werden. In vergleichbaren Studien von Yu et al. und Ypenburg et al. waren die Beobachtungszeiträume mit  $23 \pm 16$  Monaten und  $22 \pm 11$  Monaten deutlich kürzer.<sup>102,104</sup>

Zudem ist hervorzuheben, dass bei den meisten Patienten mit nicht-ischämischer dilatativer Herzmuskelerkrankung kardioimmunologische Befunde zur Frage des histologischen Myokarditisnachweises sowie zur Frage der intramyokardialen Viruspersistenz in die Analyse und Interpretation der echokardiographisch ermittelten Daten zur kardialen Struktur und Funktion einbezogen wurden. Auf diese Weise konnten Spontanheilungen von Myokarditiden als eigentliche Ursache für das unter der CRT beobachtete *reverse remodeling* weitgehend ausgeschlossen werden.

Die in den großen randomisierten klinischen Studien beschriebenen Erfolge der CRT lassen sich den Ergebnissen dieser Untersuchung zufolge auch in der Routineversorgung nachvollziehen, in diesem Falle am Universitätsklinikum Marburg. Die in diese Untersuchung eingeschlossenen, weitgehend konsekutiven Patienten zeigten mindestens so häufig wie diejenigen in den bekannten multizentrischen Studien ein gutes bis sehr gutes Ansprechen auf die CRT.

Die hier vorgelegte Untersuchung ist somit eine sinnvolle Ergänzung zu den vorliegenden großen Studien. Sie konnte die Wirksamkeit einer etablierten Therapie unter „Real World“-Bedingungen in der alltäglichen Routineversorgung des Universitätsklinikums Marburg bestätigen.

## 6. Zusammenfassung

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz bestehen oft kardiale Erregungsleitungsstörungen mit negativen Auswirkungen auf die kardiale Struktur und Funktion und somit auf die Hämodynamik. Die häufigste Erregungsleitungsstörung ist der Linksschenkelblock. Der hierdurch bedingte asynchrone Kontraktionsablauf kann zu verminderter Kontraktionskraft, zur Reduktion der Ejektionsfraktion, zum Auftreten einer funktionellen Mitralklappeninsuffizienz sowie zur Verkürzung der diastolischen Füllungszeit führen („Dyssynchronopathie“, siehe Seite 16).

Die Therapie von Patienten mit Linksschenkelblock und linksventrikulärer Dysfunktion beinhaltet deshalb neben der optimalen medikamentösen Therapie (OMT) der Herzinsuffizienz die Optimierung der myokardialen Kontraktionsabläufe durch Implantation eines biventrikulär stimulierenden Schrittmacher- oder Defibrillator-Systems mit dem Ziel der kardialen Resynchronisation (cardiac resynchronization therapy = CRT). Hierdurch sollen intrakardiale Leitungsstörungen kompensiert und so vor allem der dyssynchron kontrahierende linke Ventrikel re-synchronisiert werden. Zudem sollen interventrikuläre Dyssynchronien verringert werden. Studien haben gezeigt, dass hierdurch bei einem großen Anteil der betroffenen Patienten eine deutliche Verbesserung der kardialen Funktion erreicht werden kann. Bei der Mehrzahl der Patienten kommt es unter dieser Therapie zu einer Reduktion der linksventrikulären Volumina - ein Prozess, der als *reverse remodeling* bezeichnet wird.

Die kurzfristigen Ergebnisse der CRT erscheinen vielversprechend. Die vorliegende Arbeit sollte deshalb darüber hinaus die Frage beantworten, inwieweit das Ausmaß des kardialen *reverse remodeling* nach 12 Monaten CRT das Langzeit-Ergebnis von Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz determiniert.

Hierfür wurden die echokardiographischen Daten von 42 Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz und Indikation zur kardialen Resynchronisationstherapie (CRT) vor Beginn der CRT sowie 12, 24, 30, 36, und 42 Monate danach analysiert. Es wurden die linksventrikulären enddiastolischen und endsystolischen Volumina, die Ejektionsfraktion, sowie der Grad der Mitralklappeninsuffizienz ermittelt.

Bzgl. der Daten zu Beginn der CRT sowie nach 12 und 24 Monaten wurde größtenteils auf bereits vorliegende Daten aus vorausgegangenen Dissertationsprojekten zurückgegriffen. Die Daten zu den Nachverfolgungsterminen nach 30, 36 und 42 Monaten CRT wurden – soweit vorliegend - innerhalb dieses Dissertationsprojekts aus dem bereits gespeicherten

echokardiographischen Bildmaterial gewonnen. Noch nicht vorliegendes Bildmaterial wurde während dieses Dissertationsprojekts akquiriert und analog analysiert.

Ursache der Herzinsuffizienz war bei 32 Patienten (76,2 %) eine nicht-ischämisch bedingte linksventrikuläre Dysfunktion, bei den übrigen 10 Patienten (23,8 %) eine koronare Herzkrankheit.

Um auszuschließen, dass Patienten mit spontan oder therapiebedingt ausheilender Myokarditis und der damit verbundenen Normalisierung der kardialen Struktur und Funktion das Ergebnis verfälschen, wurden die von den allermeisten Patienten mit nicht-ischämisch bedingter linksventrikulärer Dysfunktion ohnehin vorliegenden endomyokardbiptischen Befunde ausführlich analysiert. Aufgrund dieser Analyse kann ein systematischer Effekt auf die analysierten Parameter der kardialen Struktur und Funktion als sehr unwahrscheinlich angesehen werden.

Nach 12-monatiger CRT wurden die 42 Patienten in Abhängigkeit des erreichten linksventrikulären *reverse remodeling*, gemessen anhand der Reduktion des linksventrikulären endsystolischen Volumens (LVESV), in Subgruppen eingeteilt:

12 Patienten (28,6 %), bei denen nach einem Jahr CRT keine Reduktion des LVESV von  $\geq 15$  % eingetreten war, wurden als **Nonresponder** bezeichnet. 9 Patienten (21,4 %), bei denen das LVESV nach einem Jahr CRT um 15-29 % abgenommen hatte, wurden als **Responder 15** bezeichnet und 21 Patienten (50 %), bei denen das LVESV nach einem Jahr CRT um  $\geq 30$  % abgenommen hatte, wurden als **Responder 30** bezeichnet.

Es wurde deutlich, dass sich die linksventrikulären Parameter während der ersten 12 Monate der CRT ggf. stark und danach nur noch gering veränderten. Dies bedeutet, dass der Prozess des *reverse remodeling* nach 12-monatiger Therapiedauer als weitgehend abgeschlossen gelten kann.

Nach einem mittleren Beobachtungszeitraum von 68 Monaten (5,7 Jahren) waren 7 Patienten (58,3 %) aus der Gruppe der **Nonresponder** und 4 Patienten (44,4 %) aus der Gruppe der **Responder 15** verstorben. In der Gruppe der **Responder 30** verstarb dagegen im gesamten Beobachtungszeitraum nur ein einziger Patient (4,8 %). Das erreichte *reverse remodeling* nach 12 Monaten CRT ging in dieser Gruppe mit einem besonders günstigen Langzeitüberleben einher.

Die Frage, warum gerade diese Patienten besonders gut von der CRT profitierten und andere weniger gut oder gar nicht, ist mit der geringen Patientenzahl dieser Untersuchung nicht abschließend zu beantworten. Hierfür sind größere kontrollierte Studien erforderlich.

## 6. Summary

In patients with heart failure, ventricular conduction delays mostly caused by left bundle branch block (LBBB) may have a deleterious effect on pre-existing left ventricular dysfunction. The mechanical consequences of dyssynchrony include reduction of left ventricular (LV) contractile force, a reduction in ejection fraction (EF), functional mitral regurgitation and a shortened left ventricular filling time. Dyssynchronous ventricular contraction can be addressed by electrically activating both ventricles in a synchronized manner using biventricular pacing devices (cardiac resynchronization therapy = CRT) with or without defibrillator backup (CRT-P or CRT-D). Re-synchronized activation of the ventricles can improve cardiac function and reduce left ventricular end-systolic and end-diastolic volumes as well as mitral regurgitation. These effects are called “reverse remodeling”.

Short-term results of CRT appear to be promising, but there are still only few studies analyzing the long-term results of this therapy. Therefore, further studies are needed to determine, whether reverse LV remodeling leads to better long-term symptomatic and prognostic outcome. The aim of the current study was to evaluate the relation between the extent of left ventricular reverse remodeling after 12 months of cardiac resynchronization therapy and its long-term success evaluated at 42 months of CRT.

A total of 42 patients with advanced heart failure were investigated. Echocardiography was performed to measure LV volumes, to calculate left ventricular ejection fraction and to assess the severity of mitral regurgitation before onset of cardiac resynchronization therapy as well as at 12, 24, 30, 36 and 42 months thereafter. The echocardiographic data collected at baseline prior to CRT and after 12 and 24 month of CRT had already been analyzed in two preceding study projects and were kindly provided for the current project. Most of the echocardiographic data collected at the 30, 36 and 42 month follow-ups had already been stored on Magneto Optical Disks. I analyzed the echocardiographic image material and organized and supported the echocardiographic image acquisition of the remaining follow-ups. My results were reviewed and validated by an experienced cardiologist who was unaware of patient identity and therapy information.

The underlying cardiac diagnosis was dilated cardiomyopathy in 32 patients (76,2 %) and ischaemic heart disease in 10 patients (23,8 %).

Most patients with dilated cardiomyopathy have had an endomyocardial biopsy in the course of their medical history, some patients long before the beginning of CRT. The existing biopsy results were thoroughly analyzed to discriminate whether a patient's cardiac function and structure had improved because of spontaneous or therapy-associated healing myocarditis or whether cardiac function and structure had improved due to CRT. The analysis showed, that the documented improvement in cardiac function and structure in this study is very unlikely linked to spontaneous or therapy-linked healing of an underlying myocarditis.

After 12 months of CRT patients were stratified according to the extent of LV reverse remodeling, as measured by the reduction of patients' LV endsystolic volume. The magnitude of LV reverse remodeling varied significantly among patients.

Patients who showed  $\leq 15\%$  reduction in LV endsystolic volume after one year of CRT were classified as **nonresponders** (12 patients (28,6%)).

Patients with a reduction in LV endsystolic volume by 15% to 29% were classified as **responders 15** (9 patients (21,4 %)).

Patients with a reduction in LV endsystolic volume by  $\geq 30\%$  were classified as **responders 30** (21 patients (50 %)).

Later than 12 months of CRT only minor changes of LV Volumes were observed. This means that LV reverse remodeling appears to be largely completed after 12 months of CRT and that it is quite stable thereafter.

Particularly in **responder 30** patients the echocardiographic improvement of LV function persisted over the entire follow-up period of 42 months.

Mortality was assessed after a mean follow-up-time of 68 months (5,7 years). During that period of time seven patients (58,3 %) of the **nonresponder** group and four patients (44,4 %) of the **responder 15** group died.

During the entire follow-up period of 68 months only one patient (4,8 %) of the **responder 30** group died. This group differed obviously from the two other groups with respect to long-term survival.

For the **responder 30** group the extent of LV reverse remodeling after 12 months of CRT was associated with a favorable long-term survival.

The question why some patients showed extensive reverse remodeling, whereas others experienced less or no reverse remodeling, must of course remain unanswered even after this study. Further large controlled clinical trials addressing this interesting issue are needed.



## 7. Literaturverzeichnis

1. Abraham WT. *Cardiac resynchronization therapy: a review of clinical trials and criteria for identifying the appropriate patient*. Rev Cardiovasc Med 2003;4 Suppl 2:S30-7.
2. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al. *Cardiac resynchronization in chronic heart failure*. N Engl J Med 2002;346:1845-53.
3. Arshad A, Moss AJ, Foster E, et al. *Cardiac resynchronization therapy is more effective in women than in men: the MADIT-CRT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy) trial*. J Am Coll Cardiol 2011;57:813-20.
4. Askenazi J, Alexander JH, Koenigsberg DI, et al. *Alteration of left ventricular performance by left bundle branch block simulated with atrioventricular sequential pacing*. Am J Cardiol 1984;53:99-104.
5. Auger D, Ducharme A, Harel F, et al. *Patient assessment for cardiac resynchronization therapy: Past, present and future of imaging techniques*. Can J Cardiol 2010;26:27-34.
6. Auricchio A, Spinelli JC, Trautmann SI, et al. *Effect of cardiac resynchronization therapy on ventricular remodeling*. J Card Fail 2002;8:S549-55.
7. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, et al. *The Pacing Therapies for Congestive Heart Failure (PATH-CHF) study: rationale, design, and endpoints of a prospective randomized multicenter study*. Am J Cardiol 1999;83:130D-5D.

8. Baldasseroni S, Opasich C, Gorini M, et al. *Left bundle-branch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality rate in 5517 outpatients with congestive heart failure: a report from the Italian network on congestive heart failure.* Am Heart J 2002;143:398-405.
9. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. *Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure.* N Engl J Med 2005;352:225-37.
10. Bax JJ, Bleeker GB, Marwick TH, et al. *Left ventricular dyssynchrony predicts response and prognosis after cardiac resynchronization therapy.* J Am Coll Cardiol 2004;44:1834-40.
11. Becker M, Zwicker C, Kaminski M, et al. *Dependency of Cardiac Resynchronization Therapy on Myocardial Viability at the LV Lead Position.* JACC Cardiovasc Imaging 2011;4:366-74.
12. Blanc JJ, Fatemi M, Bertault V, et al. *Evaluation of left bundle branch block as a reversible cause of non-ischaemic dilated cardiomyopathy with severe heart failure. A new concept of left ventricular dyssynchrony-induced cardiomyopathy.* Europace 2005;7:604-10.
13. Bleeker GB, Schalij MJ, Boersma E, et al. *Does a gender difference in response to cardiac resynchronization therapy exist?* Pacing Clin Electrophysiol 2005;28:1271-5.
14. Bouvy ML, Heerdink ER, Leufkens HG, et al. *Predicting mortality in patients with heart failure: a pragmatic approach.* Heart 2003;89:605-9.
15. Bramlet DA, Morris KG, Coleman RE, et al. *Effect of rate-dependent left bundle branch block on global and regional left ventricular function.* Circulation 1983;67:1059-65.

16. Braunschweig F. *When cardiac function dangles on a thread of conduction: dyssynchronopathy in patients with left bundle branch block*. J Am Coll Cardiol 2013;61:1096-8.
17. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, et al. *2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA)*. Eur Heart J 2013;34:2281-329.
18. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al. *Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure*. N Engl J Med 2004;350:2140-50.
19. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). *Nationale Versorgungs Leitlinie Chronische Herzinsuffizienz – Langfassung, 3. Auflage*. 2019.
20. Butter C, Auricchio A, Stellbrink C, et al. *Effect of resynchronization therapy stimulation site on the systolic function of heart failure patients*. Circulation 2001;104:3026-9.
21. Castellant P, Fatemi M, Bertault-Valls V, et al. *Cardiac resynchronization therapy: "nonresponders" and "hyperresponders"*. Heart Rhythm 2008;5:193-7.
22. Castellant P, Fatemi M, Orhan E, et al. *Patients with non-ischaemic dilated cardiomyopathy and hyper-responders to cardiac resynchronization therapy: characteristics and long-term evolution*. Europace 2009;11:350-5.
23. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, et al. *Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay*. N Engl J Med 2001;344:873-80.

24. Cazeau S, Ritter P, Bakdach S, et al. *Four chamber pacing in dilated cardiomyopathy*. Pacing Clin Electrophysiol 1994;17:1974-9.
25. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. *The CARE-HF study (CARDiac RESynchronisation in Heart Failure study): rationale, design and end-points*. Eur J Heart Fail 2001;3:481-9.
26. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. *The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure*. N Engl J Med 2005;352:1539-49.
27. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. *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 2000;35:569-82.
28. D'Andrea A, Caso P, Scarafilo R, et al. *Effects of global longitudinal strain and total scar burden on response to cardiac resynchronization therapy in patients with ischaemic dilated cardiomyopathy*. Eur J Heart Fail 2009;11:58-67.
29. Daubert JC, Ritter P, Le Breton H, et al. *Permanent left ventricular pacing with transvenous leads inserted into the coronary veins*. Pacing Clin Electrophysiol 1998;21:239-45.
30. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. ESC Pocket Guidelines - Version 2016, European Society of Cardiology (ESC), Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK). Börm Bruckmeier Verlag GmbH 2016.

31. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. ESC Pocketguidelines Herzinsuffizienz Leitlinien für die Diagnose und Behandlung der akuten und chronischen Herzinsuffizienz, Adaptiert von ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 (European Heart Journal 2012;33:1787-1847 – doi:10.1093/eurheartj/ehs104 und European Journal of Heart Failure 2012;14:803-869). 2013.
32. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. *ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)*. Eur Heart J 2008;29:2388-442.
33. Dickstein K, Priori S, Angelo A, et al. *European cardiac resynchronization therapy survey: rationale and design*. Eur J Heart Fail 2009;11:326-30.
34. Dickstein K, Vardas PE, Auricchio A, et al. *2010 Focused Update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure: an update of the 2008 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC guidelines for cardiac and resynchronization therapy. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association and the European Heart Rhythm Association*. Eur Heart J 2010;31:2677-87.
35. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al. *Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases*. Eur Heart J 2008;29:270-6.
36. Eriksson H. *Heart failure: a growing public health problem*. J Intern Med 1995;237:135-41.

37. Ertl G, Hardt R, Herrmann-Lingen C, et al. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz – Langfassung. Version 1.2. 2009. 2009.
38. Fox DJ, Fitzpatrick AP, Davidson NC. *Optimisation of cardiac resynchronisation therapy: addressing the problem of "non-responders"*. Heart 2005;91:1000-2.
39. Funck RC, Koelsch S, Waldhans S, et al. *Marked improvement in left ventricular function and significant reverse left ventricular remodeling within 3 months of cardiac resynchronization therapy in patients with dilated cardiomyopathy*. Pacing Clin Electrophysiol 2005;28 Suppl 1:S5-7.
40. Gasparini M, Auricchio A, Metra M, et al. *Long-term survival in patients undergoing cardiac resynchronization therapy: the importance of performing atrio-ventricular junction ablation in patients with permanent atrial fibrillation*. Eur Heart J 2008;29:1644-52.
41. Gras D, Leclercq C, Tang AS, et al. *Cardiac resynchronization therapy in advanced heart failure the multicenter InSync clinical study*. Eur J Heart Fail 2002;4:311-20.
42. Grines CL, Bashore TM, Boudoulas H, et al. *Functional abnormalities in isolated left bundle branch block. The effect of interventricular asynchrony*. Circulation 1989;79:845-53.
43. Hoppe UC, Bohm M, Dietz R, et al. *[Guidelines for therapy of chronic heart failure]*. Z Kardiol 2005;94:488-509.

44. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. *2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation*. J Am Coll Cardiol 2009;53:e1-e90.
45. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, 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 2001;104:2996-3007.
46. Kindermann M, Hennen B, Jung J, et al. *Biventricular versus conventional right ventricular stimulation for patients with standard pacing indication and left ventricular dysfunction: the Homburg Biventricular Pacing Evaluation (HOBIPACE)*. J Am Coll Cardiol 2006;47:1927-37.
47. Knebel F. *Implementation of seven echocardiographic parameters of myocardial asynchrony to improve the long-term response rate of cardiac resynchronization therapy (CRT)*. Cardiovasc Ultrasound 2008.
48. Kröning AP. *Echokardiographische Analyse des kardialen reverse Remodeling während der ersten 24 Monate nach kardialer Resynchronisation bei Patienten mit idiopathischer dilatativer Kardiomyopathie und ischämisch bedingter linksventrikulärer Dysfunktion*: Philipps-Universität Marburg; 2014.
49. Kühl U, Schultheiss H. *Myocarditis - early biopsy allows for tailored regenerative treatment*. Dtsch Arzteblt Int 2012 2012.
50. Kunert/L.J.Ulbricht M. *Praktische Echokardiographie*: Deutscher Ärzteverlag; 2003.

51. Lafitte S, Reant P, Zaroui A, et al. *Validation of an echocardiographic multiparametric strategy to increase responders patients after cardiac resynchronization: a multicentre study*. Eur Heart J 2009.
52. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. *Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology*. J Am Soc Echocardiogr 2005;18:1440-63.
53. Leclercq C, Cazeau S, Lellouche D, et al. *Upgrading from single chamber right ventricular to biventricular pacing in permanently paced patients with worsening heart failure: The RD-CHF Study*. Pacing Clin Electrophysiol 2007;30 Suppl 1:S23-30.
54. Lilli A, Ricciardi G, Porciani MC, et al. *Cardiac resynchronization therapy: gender related differences in left ventricular reverse remodeling*. Pacing Clin Electrophysiol 2007;30:1349-55.
55. Linde C, Abraham WT, Gold MR, et al. *Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms*. J Am Coll Cardiol 2008;52:1834-43.
56. Linde C, Leclercq C, Rex S, 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 2002;40:111-8.
57. Maisch B. *Cardio-Immunology of Myocarditis: Focus on Immune Mechanisms and Treatment Options*. Front Cardiovasc Med 2019;6:48.
58. Maisch B, Pankuweit, S. *Inflammatory dilated cardiomyopathy*. Herz 2020.



59. Maisch B, Richter A, Sandmoller A, et al. *Inflammatory dilated cardiomyopathy (DCMI)*. Herz 2005;30:535-44.
60. Mann DL. *Mechanisms and models in heart failure: A combinatorial approach*. Circulation 1999;100:999-1008.
61. McAlister FA, Ezekowitz JA, Wiebe N, et al. *Systematic review: cardiac resynchronization in patients with symptomatic heart failure*. Ann Intern Med 2004;141:381-90.
62. Mestroni L, Maisch B, McKenna WJ, et al. *Guidelines for the study of familial dilated cardiomyopathies. Collaborative Research Group of the European Human and Capital Mobility Project on Familial Dilated Cardiomyopathy*. Eur Heart J 1999;20:93-102.
63. Middlekauff HR. *Mechanisms and implications of autonomic nervous system dysfunction in heart failure*. Curr Opin Cardiol 1997;12:265-75.
64. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. *Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events*. N Engl J Med 2009;361:1329-38.
65. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. *Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction*. N Engl J Med 2002;346:877-83.
66. Mosterd A, Hoes AW. *Clinical epidemiology of heart failure*. Heart 2007;93:1137-46.
67. Neuberger HR, Mewis C, van Veldhuisen DJ, et al. *Management of atrial fibrillation in patients with heart failure*. Eur Heart J 2007;28:2568-77.

68. Nishimura RA, Hayes DL, Holmes DR, 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 1995;25:281-8.
69. Olivetti G, Abbi R, Quaini F, et al. *Apoptosis in the failing human heart*. N Engl J Med 1997;336:1131-41.
70. Parsai C, Bijnens B, Sutherland GR, et al. *Toward understanding response to cardiac resynchronization therapy: left ventricular dyssynchrony is only one of multiple mechanisms*. Eur Heart J 2008.
71. Penicka M, Bartunek J, De Bruyne B, et al. *Improvement of left ventricular function after cardiac resynchronization therapy is predicted by tissue Doppler imaging echocardiography*. Circulation 2004;109:978-83.
72. Pfeffer MA, Braunwald E. *Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications*. Circulation 1990;81:1161-72.
73. Pflieger S MF, Haase K, Bilbal A, et al. *Kompodium Echokardiographie: Leitfaden zur Aus-, Fort- und Weiterbildung*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2003.
74. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. *2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC*. Eur Heart J 2016;37:2129-200.
75. Ponikowski P, Voors, A. *2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure*. European Heart Journal 2016;37:2129-200.
76. Ponikowski PV, A. *ESC Pocket Guidelines, European Society of Cardiology (ESC), Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK)*. 2016.

77. Prochnau D, Kuehnert H, Heinke M, et al. *Left Ventricular Lead Position and Nonspecific Conduction Delay Are Predictors of Mortality in Patients During Cardiac Resynchronization Therapy*. Can J Cardiol 2011.
78. Renz-Polster HK, S.; Braun, J. *Basislehrbuch Innere Medizin*. München: Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag; 2006.
79. Reuter S, Garrigue S, Barold SS, et al. *Comparison of characteristics in responders versus nonresponders with biventricular pacing for drug-resistant congestive heart failure*. Am J Cardiol 2002;89:346-50.
80. Ruschitzka F, Abraham WT, Singh JP, et al. *Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex*. N Engl J Med 2013;369:1395-405.
81. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, et al. *Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms*. J Am Soc Echocardiogr 1989;2:358-67.
82. Schoeller R, Andresen D, Buttner P, et al. *First- or second-degree atrioventricular block as a risk factor in idiopathic dilated cardiomyopathy*. Am J Cardiol 1993;71:720-6.
83. Senni M, Redfield MM. *Heart failure with preserved systolic function. A different natural history?* J Am Coll Cardiol 2001;38:1277-82.
84. Solomon SD, Foster E, Bourgon M, et al. *Effect of cardiac resynchronization therapy on reverse remodeling and relation to outcome: multicenter automatic defibrillator implantation trial: cardiac resynchronization therapy*. Circulation 2010;122:985-92.

85. St John Sutton MG, Plappert T, Abraham WT, et al. *Effect of cardiac resynchronization therapy on left ventricular size and function in chronic heart failure.* Circulation 2003;107:1985-90.
86. Stahlberg M, Braunschweig F, Gadler F, et al. *Three year outcome of cardiac resynchronization therapy: a single center evaluation.* Pacing Clin Electrophysiol 2005;28:1013-7.
87. Steendijk P, Tulner SA, Bax JJ, et al. *Hemodynamic effects of long-term cardiac resynchronization therapy: analysis by pressure-volume loops.* Circulation 2006;113:1295-304.
88. Steffel J, Robertson M, Singh JP, et al. *The effect of QRS duration on cardiac resynchronization therapy in patients with a narrow QRS complex: a subgroup analysis of the EchoCRT trial.* Eur Heart J 2015;36:1983-9.
89. Stellbrink C, Breithardt OA, Franke A, et al. *Impact of cardiac resynchronization therapy using hemodynamically optimized pacing on left ventricular remodeling in patients with congestive heart failure and ventricular conduction disturbances.* J Am Coll Cardiol 2001;38:1957-65.
90. Stevenson WG, Sweeney MO. *Arrhythmias and sudden death in heart failure.* Jpn Circ J 1997;61:727-40.
91. Sutton MG, Plappert T, Hilpisch KE, et al. *Sustained reverse left ventricular structural remodeling with cardiac resynchronization at one year is a function of etiology: quantitative Doppler echocardiographic evidence from the Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE).* Circulation 2006;113:266-72.
92. Sutton MG, Sharpe N. *Left ventricular remodeling after myocardial infarction: pathophysiology and therapy.* Circulation 2000;101:2981-8.

93. Tan LB, Jalil JE, Pick R, et al. *Cardiac myocyte necrosis induced by angiotensin II*. *Circ Res* 1991;69:1185-95.
94. Vardas PE, Auricchio A, Blanc JJ, et al. [*European practice guidelines on cardiac pacemakers and cardiac resynchronization therapy. Working Group of the European Society of Cardiology (ESC) on cardiac pacemakers and cardiac resynchronization therapy. Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association*]. *Rev Esp Cardiol* 2007;60:1272 e1- e51.
95. Vogt M. Auswirkungen einer zwölfmonatigen kardialen Resynchronisationstherapie bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie und Linksschenkelblock oder vorausgegangener rechtsventrikulärer Schrittmacherstimulation: Philipps-Universität Marburg; 2013.
96. Weber KT, Pick R, Silver MA, et al. *Fibrillar collagen and remodeling of dilated canine left ventricle*. *Circulation* 1990;82:1387-401.
97. WHO. *Physician Guidelines (for GPs) designed to be translated and distributed worldwide to primary care physicians*. 1995.
98. Wilensky RL, Yudelman P, Cohen AI, et al. *Serial electrocardiographic changes in idiopathic dilated cardiomyopathy confirmed at necropsy*. *Am J Cardiol* 1988;62:276-83.
99. Wyndham CR, Smith T, Meeran MK, et al. *Epicardial activation in patients with left bundle branch block*. *Circulation* 1980;61:696-703.
100. Xiao HB, Lee CH, Gibson DG. *Effect of left bundle branch block on diastolic function in dilated cardiomyopathy*. *Br Heart J* 1991;66:443-7.
101. Young JB, Abraham WT, Smith AL, et al. *Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial*. *Jama* 2003;289:2685-94.

102. Ypenburg C, van Bommel RJ, Borleffs CJ, et al. *Long-term prognosis after cardiac resynchronization therapy is related to the extent of left ventricular reverse remodeling at midterm follow-up.* J Am Coll Cardiol 2009;53:483-90.
103. Ypenburg C, van Bommel RJ, Delgado V, et al. *Optimal left ventricular lead position predicts reverse remodeling and survival after cardiac resynchronization therapy.* J Am Coll Cardiol 2008;52:1402-9.
104. Yu CM, Bleeker GB, Fung JW, et al. *Left ventricular reverse remodeling but not clinical improvement predicts long-term survival after cardiac resynchronization therapy.* Circulation 2005;112:1580-6.
105. Yu CM, Chau E, Sanderson JE, et al. *Tissue Doppler echocardiographic evidence of reverse remodeling and improved synchronicity by simultaneously delaying regional contraction after biventricular pacing therapy in heart failure.* Circulation 2002;105:438-45.
106. Yu CM, Fung WH, Lin H, et al. *Predictors of left ventricular reverse remodeling after cardiac resynchronization therapy for heart failure secondary to idiopathic dilated or ischemic cardiomyopathy.* Am J Cardiol 2003;91:684-8.
107. Zusterzeel R. S, Sanders, Stauss. *Cardiac resynchronization therapy in women: US Food and Drug Administration meta-analysis of patient-level data.* JAMA Intern Med 2014;3:327-36.

## **Verzeichnis der akademischen Lehrer**

Meine akademischen Lehrenden an der Philipps Universität Marburg waren die Damen/Herren:

Aumüller, Barth, Basler, Baum, Becker, Beyer, Bien, Cetin, Christiansen, Czubayko, Dautl, Gemsa, Gerdes, Görg, Gotzen, Gudermann, Happle, Heeg, Hertl, Hofmann, Kern, Klenk, Klingmüller, Klose, Koolman, Krause, Kroll, Kuhlmann, Kuni, Lill, Liß, Löffler, Lohoff, Maier, Maisch, Mennel, Moll, Moosdorf, Müller, Mutters, Neubauer, Oertel, Radsak, Remschmidt, Renz, Röhm, Rosenow, Rothmund, Schäfer, Schnabel, Seitz, Sommer, Steiniger, Stief, Stiletto, Siller, Suske, Vogelmeier, Vogt, Voigt, Wagner, Waldegger, Weihe, Werner, Westermann, Wulf.

## Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei den Menschen bedanken, die mich in der Zeit meiner Dissertation unterstützt haben:

Mein besonderer Dank gilt Herrn **Dr. med. Reinhard C. Funck** für die Überlassung des interessanten Themas und die Betreuung bei der Planung, Durchführung und Fertigstellung dieser Arbeit.

Nicht weniger danken möchte ich meinem Doktorvater Herrn **Prof. Dr. med. Bernhard Maisch**, für die wohlwollende Begleitung meines Promotionsverfahrens und für seine wertvollen fachlichen Anregungen und Ergänzungen.

Frau **Dr. med. Susanne Kölsch** möchte ich für die viele Zeit danken, die sie sich für die Unterstützung bei der Auswertung der Bilddaten genommen hat.

Bei Herrn **Prof. Dr. Hans-Helge Müller** möchte ich mich für die ausführliche Beratung in statistischen Fragen bedanken.

Frau **Prof. Dr. rer. physiol. Sabine Pankuweit** möchte ich ebenfalls für ihre Unterstützung danken.

Mein ganz besonderer Dank gilt meiner Familie, insbesondere meinem Mann **Konrad Trepte** und unseren Kindern **Greta** und **Leo** für ihre liebevolle Unterstützung und der mir unablässig entgegen gebrachten Geduld und Rücksicht.

Meinen Eltern **Ursula** und **Ulrich Geiger** und meinem Bruder **Christoph Geiger** möchte ich an dieser Stelle ebenfalls ganz besonders für ihre Unterstützung danken.

Meinen Freundinnen **Anna Purkl**, **Miriam Wagner**, **Lara Willenberg**, **Desirée Glanzer**, **Katja Grunert** und **Michaela Engelbrecht** danke ich für ihre offenen Ohren, wann immer ich sie gebraucht habe.