



DEUTSCHES HERZZENTRUM MÜNCHEN

KLINIK AN DER TECHNISCHEN UNIVERSITÄT MÜNCHEN

KLINIK FÜR HERZ- UND KREISLAUFERKRANKUNGEN

(DIREKTOR: PROF. DR. HERIBERT SCHUNKERT)

Abteilung für Elektrophysiologie

**Effekte der kardialen Resynchronisationstherapie auf Patienten mit  
elektrokardiografischem Linksschenkelblock und residueller Leitung**

Dr. med. univ. Christian Grebmer

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

Doktors der Medizin (Dr. med.)

genehmigten Dissertation.

**Vorsitzender:** Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

**Prüfer der Dissertation:**

1. apl. Prof. Dr. Christof Kolb
2. Prof. Dr. Karl-Ludwig Laugwitz

Die Dissertation wurde am 30.07.2020 bei der Technischen Universität München eingereicht  
und durch die Fakultät für Medizin am 16.02.2021 angenommen.

## Abstract

Aim of this thesis was to evaluate if left bundle branch block with residual conduction (rLBBB) is associated with a higher mortality after cardiac resynchronisation therapy (CRT) compared to other CRT indications.

**Methods:** All consecutive CRT implantation procedures at the German Heart Center between 2006 and 2013 were identified from the local device registry. Pre- and post-implant patient specific data were extracted from clinical records.

**Results:** A total of 690 patients were identified during the study period. Prior to CRT, 52.2 % of the patients showed electrocardiographically true left bundle branch block (LBBB) morphology. 19.1 % had a pacing-induced LBBB (pLBBB), 11.2 % a rLBBB, 0.8 % a right bundle branch block (RBBB), and 16.5 % showed nonspecific intraventricular conduction delay (IVCD). Mean age at implant was 67.5 years (standard deviation [SD] = 10.6), mean left ventricular ejection fraction (LV EF) was 25.7 % (SD = 7.9 %), and mean QRS duration was 158.4 ms (SD = 32 ms). After CRT, QRS duration was significantly reduced in the LBBB ( $p < 0.001$ ), pLBBB ( $p < 0.001$ ), rLBBB ( $p < 0.001$ ), RBBB ( $p = 0.04$ ), and IVCD groups ( $p = 0.03$ ). LV EF significantly improved in the LBBB ( $p < 0.001$ ), rLBBB ( $p = 0.002$ ), and pLBBB ( $p < 0.001$ ) groups. RBBB and IVCD groups showed no statistical significant improvement. There was no statistical significant difference in mortality between the LBBB and rLBBB cohorts. LV EF post-CRT, chronic kidney disease, hyperkalaemia, hypernatremia, and age at implant showed to be predictors of a higher mortality.

**Conclusion:** CRT in patients with rLBBB resulted in improved LV EF and similar mortality rates compared to CRT in patients with complete LBBB. Predictors of mortality post-CRT include post-CRT LV EF, presence of CKD, hyperkalaemia, hypernatremia, and older age at implant.

## Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, zu untersuchen, ob Patienten mit elektrokardiografischer Linksschenkelblock-Morphologie (LSB) und hochgradig eingeschränkter systolischer linksventrikulärer Pumpfunktion (LV EF) eine höhere Mortalität nach kardialer Resynchronisationstherapie (CRT) im Vergleich zu Patienten mit LSB und residueller Leitung (rLSB) zeigen.

**Methoden:** Alle konsekutiven CRT-Implantationen am Deutschen Herzzentrum München zwischen 2006 und 2013 wurden aus dem lokalen Register retrospektiv identifiziert. Prä- und post-implantationsspezifische Patientendaten wurden aus den klinischen Aufzeichnungen extrahiert.

**Ergebnisse:** Insgesamt wurden 690 Patienten in die Erhebung miteingeschlossen. Vor der CRT zeigten 52,2 % der Patienten elektrokardiografisch eine LSB-Morphologie, 19,1 % hatten eine durch stimulationsbedingten LSB, 11,2 % eine rLSB, 0,8 % einen Rechtsbündelblock (RSB) und 16,5 % zeigten eine unspezifische intraventrikuläre Leitungsverzögerung (IVCD). Das mittlere Alter bei der Implantation betrug 67,5 Jahre (Standardabweichung [SD] = 10,6), die mittlere LV EF betrug 25,7 % (SD = 7,9 %) und die mittlere QRS-Dauer 158,4 ms (SD = 32 ms). Nach der CRT war die QRS-Dauer in den LSB- ( $p < 0,001$ ), pLSB- ( $p < 0,001$ ), rLSB- ( $p < 0,001$ ), RSB- ( $p = 0,04$ ) und IVCD-Gruppen ( $p = 0,03$ ) signifikant reduziert. Die LV EF verbesserte sich signifikant in den LSB- ( $p < 0,001$ ), rLSB- ( $p = 0,002$ ) und pLSB- ( $p < 0,001$ ) Gruppen. Die RSB- und IVCD-Gruppen zeigten keine statistisch signifikante Verbesserung LV-EF. Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Mortalität zwischen der LSB- und der rLSB-Kohorte. LV EF nach CRT, chronische Nierenerkrankung, Hyperkaliämie, Hypernatriämie und das Alter bei der Implantation erwiesen sich als Prädiktoren für eine erhöhte Mortalität.

**Schlussfolgerung:** Die CRT bei Patienten mit rLSB führte wie bei Patienten mit

kompletter LSB zu einer verbesserten LV EF und keinen statistisch signifikanten Mortalitätsunterschieden. Zu den Prädiktoren für die Mortalität nach der CRT gehören LV-EF nach der CRT, das Vorliegen einer Niereninsuffizienz, Hyperkaliämie, Hybernatriämie und ein höheres Alter bei der Implantation.

## Danksagung

Zunächst danke ich dem gesamten Team der Abteilung für Elektrophysiologie des Deutschen Herzzentrums München, das mich während meiner Facharztausbildung in jeglicher Hinsicht unterstützt hat. Ganz besonders möchte ich jedoch meinem Doktorvater, Lehrmeister, Mentor und ehemaligen Chef Herrn Prof. Dr. med. Christof Kolb danken, der mir mit seiner fachlichen Expertise stets zur Seite stand und dem ich meinen bisherigen beruflichen Werdegang zu verdanken habe. Dem Team um Herrn Prof. Kolb – allen voran PD Dr. med. Carsten Lennerz, Amir Brkic, Severin Weigand und Claudia Schaarschmidt – danke ich ebenso für Unterstützung über all die Jahre. Die Jahre sind wie im Fluge vergangen und ich danke euch allen für jeglichen Input, der von eurer Seite aus kam.

Neben der Unterstützung während der Arbeitszeiten gilt jedoch mein größter Dank meiner Frau Carmen, die mir nicht nur mit Rat und Tat zur Seite gestanden hat (und das zu jeder Tages- und Nachtzeit), nein, sie hat es darüber hinaus immer wieder geschafft, mich weiterhin motiviert zu halten, um meine Ziele zu erreichen, und selbst hat sie sich hierfür stets zurückgenommen.

**Inhaltsverzeichnis**

Abstract I	
Zusammenfassung .....	II
Danksagung .....	IV
Inhaltsverzeichnis .....	V
Tabellenverzeichnis .....	X
Abbildungsverzeichnis .....	XII
Abkürzungsverzeichnis .....	XIII
1 Einleitung .....	1
1.1 Herzinsuffizienz .....	2
Akute Herzinsuffizienz .....	2
Chronische Herzinsuffizienz .....	3
Pathophysiologie der Herzinsuffizienz .....	3
Frank-Starling-Mechanismus .....	3
Kraft-Frequenz-Beziehung .....	4
Renin-Angiotensin-Aldosteron-System .....	5
Sympathoadrenerges System .....	5
Remodelling .....	6
Einteilung der Herzinsuffizienz .....	6
Diagnostik .....	8
Therapie der Herzinsuffizienz .....	9
Prävention .....	9

---

Medikamentöse Therapie.....	9
Weiterentwicklung der Herzinsuffizienzmedikation .....	11
1.2 Der plötzliche Herztod .....	11
Ursachen .....	12
Risikostratifizierung.....	13
Therapie und Prophylaxe des plötzlichen Herztodes.....	15
Sekundärprophylaxe des plötzlichen Herztodes .....	15
Primärprophylaxe des plötzlichen Herztodes.....	15
Konservative Therapie .....	16
1.3 Die kardiale Resynchronisationstherapie (CRT).....	17
Hintergrund der CRT .....	17
Indikationen der CRT .....	17
Prädiktoren des Ansprechens auf die CRT (Response).....	19
Non-Responder .....	19
Echokardiografie als Bildgebung der ersten Wahl und der ersten Stunde.....	20
Lage der linksventrikulären Sonde .....	21
Ventrikuläre Erregungsausbreitungsstörungen.....	21
Der Schenkelblock.....	21
Kompletter Rechtsschenkelblock (RSB).....	22
Kompletter Linksschenkelblock (LSB) .....	23
Unspezifische Erregungsausbreitungsstörungen/non specific intraventricular conduction delay (IVCD).....	25

---

Stimulationsbedingtes Blockbild bei permanenter RV-Stimulation. ....	25
LSB mit residueller Leitung (rLSB) .....	26
1.4 Ziel der Arbeit .....	27
2 Material und Methodik.....	28
2.1 Studiendesign .....	28
2.2 Patientekollektiv und Datenerhebung .....	28
2.3 Implantation und Programmierung der CRT-Systeme.....	30
2.4 Elektrokardiogramm.....	32
2.5 Echokardiografie .....	32
2.6 CRT-Optimierung .....	32
2.7 AV-Optimierung nach Oberflächen-EKG.....	33
2.8 Medikation vor CRT .....	33
2.9 Response bei Patienten mit LSB und rLSB .....	33
2.10 Statistische Analyse.....	35
2.11 Studienziele und Hypothesen .....	36
3 Ergebnisse .....	37
3.1 Patientencharakteristika.....	37
3.2 Häufigkeiten nach Indikationen .....	38
3.3 Überleben bis 2017.....	39
3.4 Auswirkungen der CRT auf die LV-F- und QRS-Dauer .....	45
Veränderung der QRS-Dauer und LV-Funktion durch die CRT.....	45
Veränderungen der QRS-Dauer und LV-Funktion durch die CRT bei LSB.....	45

---

Veränderungen der QRS-Dauer und LV-Funktion durch die CRT bei rLSB. ....	46
Veränderungen der QRS-Dauer und LV-Funktion durch die CRT bei einem Kriterium des rLSB. ....	47
Veränderungen der QRS-Dauer und der LV-Funktion durch die CRT pLSB.....	48
Veränderungen der QRS-Dauer und der LV-Funktion durch die CRT bei RSB und IVCD >/< 120ms. ....	49
3.5 CRT bei Hyper- und Hyponatriämie. ....	51
CRT bei Hyper- und Hypokaliämie.....	53
Vorhofflimmern und CRT. ....	55
Veränderungen der EF und des QRS-Komplexes bei Patienten mit AV-Block I°.....	55
Prognosen der CRT.....	56
4 Diskussion .....	58
4.1 Patientenkollektiv .....	58
4.2 Hypothesen.....	58
4.3 Patientencharakteristika.....	60
4.4 Häufigkeit nach Indikationen .....	61
4.5 Überleben bis 2017.....	62
4.6 Auswirkungen der CRT auf die LV-F- und QRS-Dauer .....	62
4.7 CRT bei Hypernatriämie .....	65
4.8 CRT bei Hyperkaliämie.....	65
4.9 Limitationen .....	66
5 Schlussfolgerungen .....	68

---

5.1 Zusammenfassung .....	68
Quellen .....	70
Eigene Publikationen und Kongressbeiträge im Zusammenhang mit dieser Dissertation.....	88

**Tabellenverzeichnis**

<b>Tabelle 1.</b> NYHA-Stadieneinteilung nach AHA/ESC.....	8
<b>Tabelle 2.</b> EF-Einteilung nach AHA/ESC.....	8
<b>Tabelle 3.</b> Baselinecharakteristika.....	38
<b>Tabelle 4.</b> Demografische und andere relevante Kennwerte der einzelnen Gruppen.....	38
<b>Tabelle 5.</b> QRS-Morphologie vor CRT.....	39
<b>Tabelle 6.</b> Mortalität nach QRS-Komplex bis zum Stichtag 31.12.2017.....	40
<b>Tabelle 7.</b> Mortalität nach QRS-Komplex.....	42
<b>Tabelle 8.</b> Mittlere Überlebenszeit.....	42
<b>Tabelle 9.</b> QRS-Dauer und LV-Funktion nach CRT.....	45
<b>Tabelle 10.</b> QRS-Dauer und LV-Funktion nach CRT bei LSB-Patienten.....	46
<b>Tabelle 12.</b> QRS-Dauer und LV-Funktion nach CRT bei rLSB-Patienten.....	46
<b>Tabelle 12.</b> QRS-Dauer und LV-Funktion nach CRT bei Patienten mit einem Kriterium einer residuellen Leitung.....	47
<b>Tabelle 13.</b> QRS-Dauer und LV-Funktion nach CRT bei LBBB-Patienten.....	48
<b>Tabelle 14.</b> QRS-Dauer und LV-Funktion nach CRT bei Patienten mit stimulationsbedingtem LSB.....	49
<b>Tabelle 15.</b> QRS-Dauer und LV-Funktion nach CRT bei RSB.....	50
<b>Tabelle 16.</b> QRS-Dauer und LV-Funktion nach CRT bei IVCD > 120 ms.....	50
<b>Tabelle 17.</b> QRS-Dauer und LV-Funktion nach CRT bei IVCD < 120 ms.....	51
<b>Tabelle 18.</b> CRT bei Hyponatriämie.....	52
<b>Tabelle 19.</b> CRT bei Hypernatriämie.....	52
<b>Tabelle 20.</b> CRT bei Hyperkaliämie.....	54
<b>Tabelle 21.</b> CRT bei Hypokaliämie.....	54
<b>Tabelle 22.</b> QRS-Dauer und LV-Funktion nach CRT bei vorbestehendem AV Block I°.....	56

---

<b>Tabelle 23.</b> EF und Alter nach Implantation .....	57
---	----

**Abbildungsverzeichnis**

<b>Abbildung 1.</b> Frank-Starling-Mechanismus.....	4
<b>Abbildung 2.</b> Frank-Starling-Mechanismus II. ....	5
<b>Abbildung 3.</b> EF Bestimmung nach Lang et al. ....	6
<b>Abbildung 4.</b> Ursachen des PHT.....	13
<b>Abbildung 5.</b> Risiko für PHT... ..	14
<b>Abbildung 6.</b> ICD-Indikationen nach ESC. ....	16
<b>Abbildung 7.</b> ESC-Leitlinien zur CRT-Therapie. ....	18
<b>Abbildung 8.</b> Rechtsschenkelblock.....	22
<b>Abbildung 9.</b> Linksschenkelblock.....	23
<b>Abbildung 10.</b> LSB mit residueller Leitung nach Perrin et al. 2012.....	24
<b>Abbildung 11.</b> pLSB. ....	26
<b>Abbildung 12.</b> EKG-Lineal der Fa. St. Jude Medical/Abott.....	29
<b>Abbildung 13.</b> Digitale Messung mit der Software von Schiller Medizintechnik AG, Feldkirchen Deutschland.....	30
<b>Abbildung 14.</b> Prinzip der CRT, Röntgen-Thorax nach CRT-Implantation.....	31
<b>Abbildung 15.</b> Kontrastmitteldarstellung des Sinus coronarius.....	31
<b>Abbildung 16.</b> Kaplan-Meier-Kurve: 10-Jahres-Überleben.....	43
<b>Abbildung 17.</b> Kaplan-Meier-Kurve: 5-Jahres-Überleben.....	44
<b>Abbildung 18.</b> Mortalitätsunterschiede zwischen LSB und rLSB.....	44
<b>Abbildung 19.</b> Kaplan-Meier-Überlebenskurve nach CRT nach Natriumspiegel.....	53
<b>Abbildung 20.</b> Kaplan-Meier-Überlebenskurve Hyper vs. Hypokaliämie.....	55

**Abkürzungsverzeichnis**

ARVC	arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie
CRT	kardiale Resynchronisationstherapie
EF	Ejektionsfraktion
EDV	enddiastolisches Volumen
ESV	endsystolisches Volumen
HOCM	Hypertroph-obstruktive Kardiomyopathie
HZV	Herzzeitvolumen
ICD	implantierbarer Cardioverter-Defibrillator
IVCD	interventrikuläre Erregungsausbreitungsstörung
KHK	koronare Herzerkrankung
LSB	Linksschenkelblock
LV-F	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
PHT	plötzlicher Herztod
pLSB	stimulationsbedingter Linksschenkelblock
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
rLSB	Linksschenkelblock mit residueller Leitung
RSB	Rechtsschenkelblock
STEMI/NSTEMI	ST-Hebungsinfarkt/Nicht-ST-Hebungsinfarkt
VF	Kammerflimmern
VT	ventrikuläre Tachykardie
WHO	World Health Organization

## 1 Einleitung

Kardiovaskuläre Erkrankungen und im Speziellen die Herzinsuffizienz sind nach wie vor die häufigste Todesursache in Deutschland [1]. In den letzten Jahrzehnten konnte diese Zahl zwar deutlich gesenkt werden, dennoch wird es als Aufgabe der modernen Medizin gesehen, die bestehende Therapie zu verbessern. Herzinsuffizienz ist zumeist eine chronische, progrediente Erkrankung, die ebenso einer dauerhaften medikamentösen Therapie bedarf und mit einer hohen Mortalität (5-Jahres-Überlebensrate: 55,8 % bei Männern und 49,5 % bei Frauen [2]) einhergeht. In den vorangehenden Jahren konnten bestimmte Prädiktoren für ein erhöhtes Mortalitätsrisiko – insbesondere des plötzlichen Herztodes – identifiziert werden. MADIT I, II [3], DINAMIT [4] und CASH [5] konnten als eine der ersten Studien bestätigen, dass ein Implantierbarer Cardioverter-Defibrillator (ICD) bei Patienten mit eingeschränkter Pumpfunktion ( $LV-F \leq 35\%$ ) oder nach plötzlichem Herztod (PHT) einen signifikanten Überlebensvorteil im Vergleich zur rein medikamentösen Therapie zeigt. Neben der Optimierung der medikamentösen Therapie konnte zusätzlich nachgewiesen werden, dass Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz und einer elektro- sowie echokardiografisch nachgewiesenen Asynchronie (im Sinne eines Linksschenkelblocks) zu einem großen Prozentsatz von einer kardialen Resynchronisationstherapie profitieren [6, 7]. Da es Patienten gibt, denen eine kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) zu keiner klinischen und objektivierbaren Verbesserung der Herzinsuffizienz verhilft [8] (Non-Responder), ist die strenge Indikationsstellung zur CRT wichtig, um das Maximum an möglichen Respondern zu erreichen. Es ist bekannt, dass Patienten umso mehr von einer CRT profitieren, je breiter der QRS-Komplex im Elektrokardiogramm ist [9]. Umgekehrt zeigte sich, dass eine QRS-Dauer von unter 130 ms einen gegenteiligen Effekt auf die Symptomatik/Herzinsuffizienz/Asynchronie haben kann [10, 11]. Die Leitlinien wurden im Verlauf dahingehend angepasst [12]. Eine Subgruppenanalyse, die im Rahmen einer Studie

zur Erhebung der Korrelation von linksventrikulären-Narbenarealen und CRT-Response (PREDICT Study [13]) erfolgte, untersuchte das eingeschlossene Patientenkollektiv hinsichtlich elektrokardiografischer QRS-Morphologie. Hierbei wurden explizit jene Patienten mit elektrokardiografischer Linksschenkelblockmorphologie und residueller Leitung (rLSB) untersucht [13]. Es konnte gezeigt werden, dass Patienten mit rLSB, was einer erhaltenen linksventrikulären, septalen Erregungsausbreitung entspricht, weniger von einer CRT profitieren als jenes Kollektiv mit komplettem LSB [13, 14]. Aufgrund der Tatsache, dass es sich um ein sehr kleines Patientenkollektiv handelte, bedarf es einer größeren Kohorte, um weitere Aussagen treffen zu können.

### **1.1 Herzinsuffizienz**

Die Herzinsuffizienz ist per pathophysiologischer Definition eine Störung der myokardialen Funktion mit daraus resultierendem, herabgesetztem Herzzeitvolumen. Aufgrund abnormer Herzstruktur oder -funktion ist somit eine adäquate Versorgung des Organismus mit Sauerstoff/Blut nicht möglich [15, 16].

#### **Akute Herzinsuffizienz**

Die akute Herzinsuffizienz begründet sich aus einem akut vorhergegangenen Ereignis (z. B. akuter Myokardinfarkt, wonach größere Teile des Myokards (wie z. B. im Rahmen eines Vorderwandinfarktes) nicht perfundiert wurden und somit im weitesten Sinn ein Funktionsverlust des Myokards eingetreten ist. Im Rahmen dessen kommt es zu einer akuten Hypoperfusion der nachgeschalteten Organe (sog. kardiogener Schock) mit Notwendigkeit einer sofortigen invasiven oder auch nicht invasiven Intervention (Katecholamine, extrakorporale Membranoxygenierung).

Typische klinische Symptome der Herzinsuffizienz sind neben Abgeschlagenheit und Müdigkeit auch periphere Ödeme, Dyspnoe, erhöhter zentralvenöser Druck mit konsekutiver

Hepatomegalie [15, 16]. Je nach betroffenem Ventrikel zeigt sich ein unterschiedliches klinisches Erscheinungsbild der Patienten (führend Rechts- oder Linksherzinsuffizienz).

### **Chronische Herzinsuffizienz**

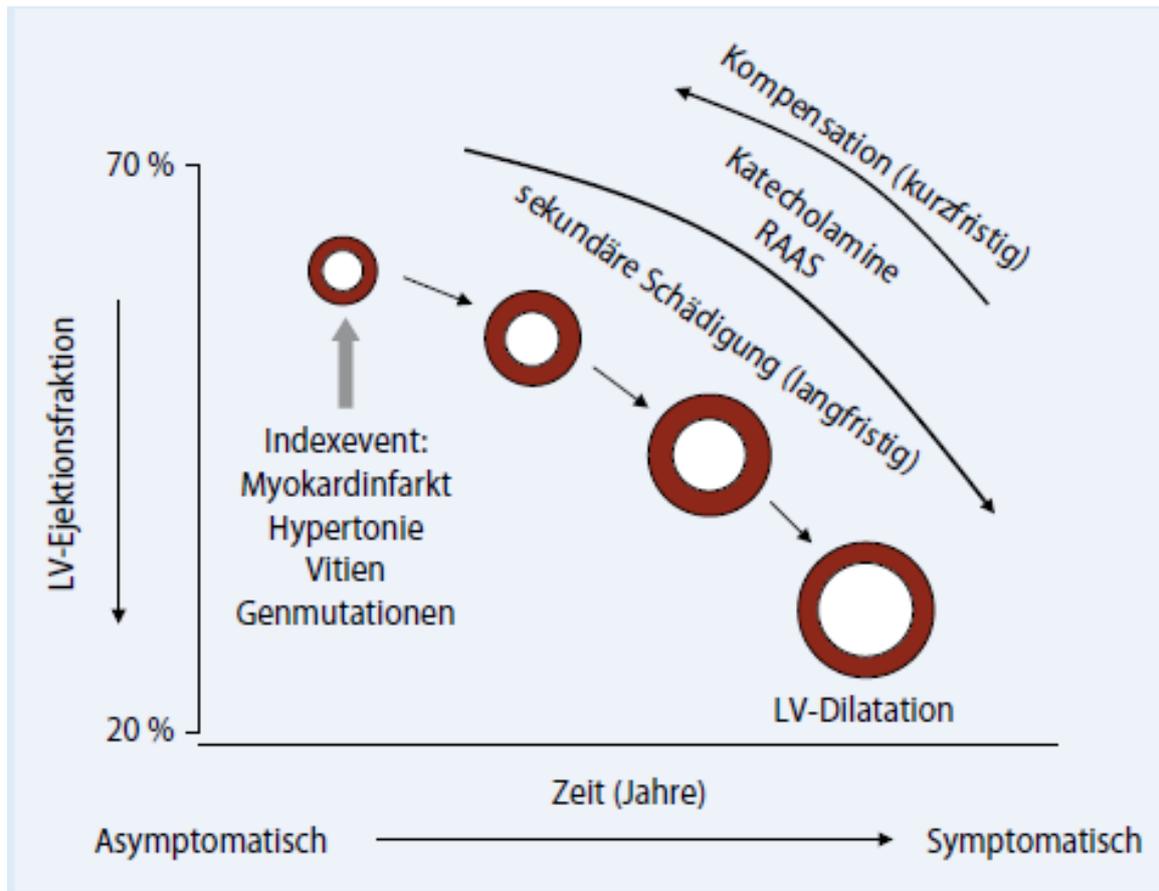
Von Jackson et al. wird die Herzinsuffizienz als Multisystemerkrankung beschrieben, wonach neurohumorale Mechanismen sowie Stimuli des sympathischen Nervensystems diese kardiale Dysfunktionen zu kompensieren versuchen [17].

### **Pathophysiologie der Herzinsuffizienz**

Die Prävalenz der Herzinsuffizienz in Europa bzw. in den Industrieländern liegt bei 1–2 % und steigt mit dem Alter (> 70 Jahre) auf über 10 % an [18, 19]. Wie beim plötzlichen Herztod gibt es auch bei der chronischen Herzinsuffizienz unterschiedliche Ätiologien. In den Industrieländern stellt die koronare Herzkrankheit bei etwa 2/3 aller herzinsuffizienten Patienten die Grunderkrankung dar. Weitere Ursachen stellen idiopathische Kardiomyopathien, abgelaufene Myokarditiden, kongenitale Kardiomyopathien/Vitien, Alkoholmissbrauch und/oder stattgehabte Chemotherapien dar [16, 20]. Zur Aufrechterhaltung einer adäquaten Organperfusion regelt der Organismus das Herzzeitvolumen über unterschiedliche Mechanismen [15].

### **Frank-Starling-Mechanismus**

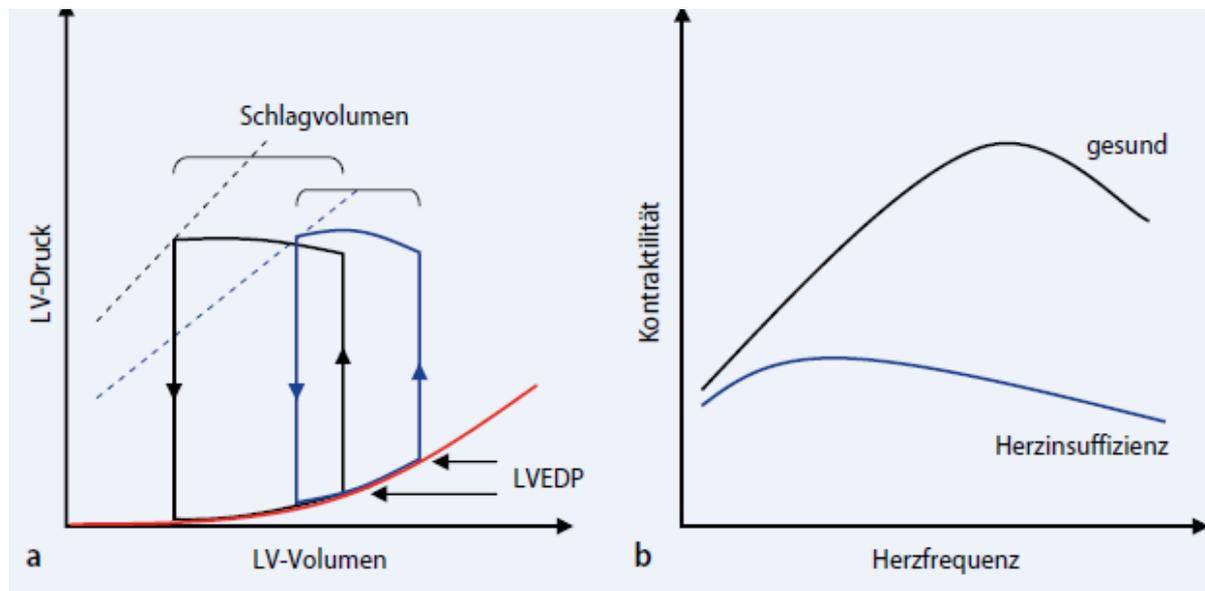
Dieser Mechanismus beschreibt die Abhängigkeit der kardialen Kontraktilität von der Vordehnung (Vorlast), das bedeutet, dass das Herz je nach linksventrikulärer Dehnung versucht, die Kontraktilität zu steigern [21].

**Abbildung 1.** Frank-Starling-Mechanismus.

*Anmerkung.* Abbildung von Kempf et al., 2007 [21] übernommen.

### Kraft-Frequenz-Beziehung

Beim Gesunden bewirkt die physiologische Zunahme der Kontraktilität gemeinsam mit einer Erhöhung der Herzfrequenz eine Steigerung des Herzzeitvolumens. Bei herzinsuffizienten Patienten kann diese Kraft-Frequenz-Beziehung sogar gegenteilig wirken und eine Abnahme des HZV bei Anstieg der Herzfrequenz bewirken [21, 22].

**Abbildung 2.** Frank-Starling-Mechanismus II.

Anmerkung. Abbildung von Kempf et al., 2007 [21] übernommen.

### Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

Die gesteigerte Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) führt bei chronischer Herzinsuffizienz zu negativen Veränderungen im Sinne einer kardialen Hypertrophie oder Fibrose. Denn das RAAS verursacht sowohl eine Erhöhung des peripheren Widerstands mit konsekutivem Anstieg des arteriellen Blutdruckes durch Vasokonstriktion als auch eine Erhöhung des intravasalen Volumens (Erhöhung der Vorlast) durch eine gesteigerte renale Natriumrestriktion [21, 23].

### Sympathoadrenerges System

Körperliche Belastung bewirkt eine Aktivierung des sympathoadrenergen Systems und eine kurzzeitige Steigerung der Herzfrequenz und der Kontraktilität. Bei Herzinsuffizienz wiederum wird dieser Mechanismus chronisch aktiviert und kann zu einem Progress der Grunderkrankung führen [21, 24].

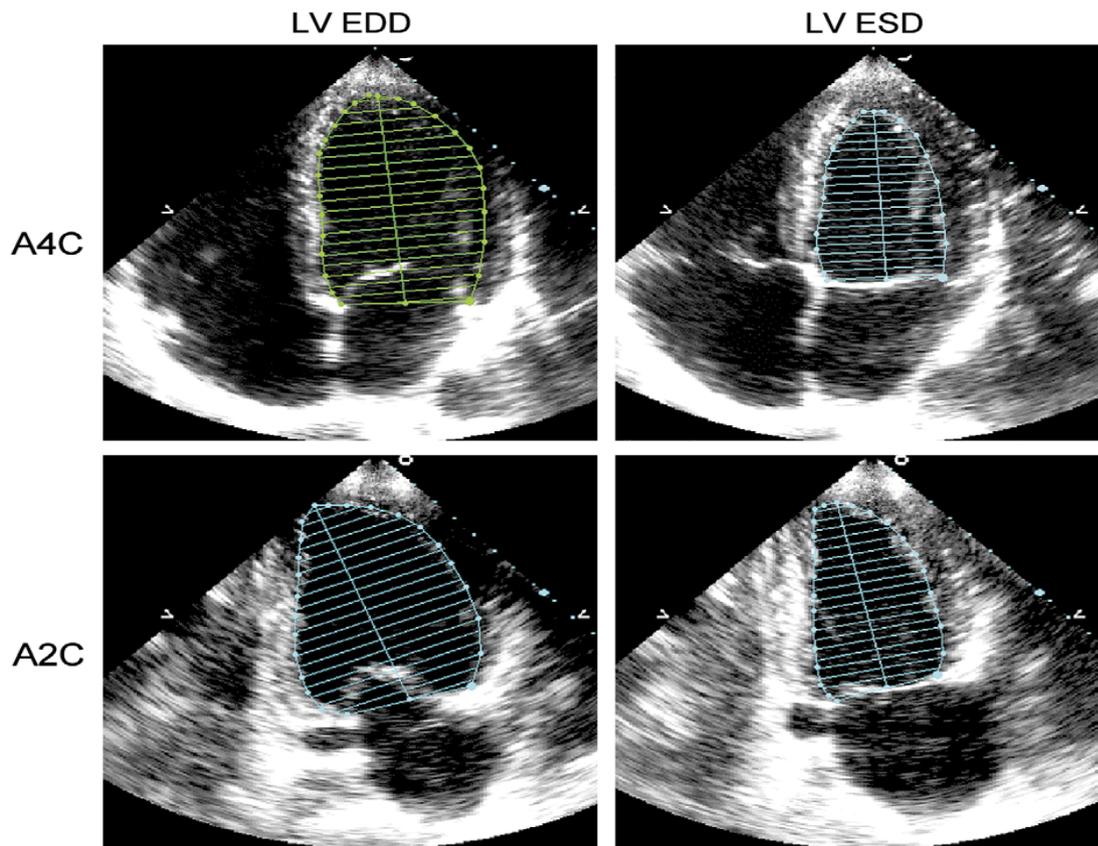
## Remodelling

Die oben genannten Mechanismen zur Aufrechterhaltung des HZV führen bei chronischer Herzinsuffizienz zusätzlich zu Veränderungen des myokardialen Kontraktionsmusters sowie der Größe sowie der kardialen Diameter. Im Tiermodell konnte das sogenannte Remodelling erstmalig beschrieben werden. Es kommt zu einer Vergrößerung der Ventrikel mit zunehmender Wandversteifung als Folge der dauerhaften Belastung der verbleibenden, funktionsfähigen Myozyten. Im Mikroskop zeigt sich hier eine vermehrte Umwandlung von Myozyten zu Kollagen [25].

## Einteilung der Herzinsuffizienz

Die Einteilung der Herzinsuffizienz erfolgt sowohl klinisch als auch mittels unterschiedlichster laborchemischer und/oder echokardiografischer Messverfahren. Nach den aktuellen Leitlinien der europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) unterscheidet man zwischen Patienten mit normaler systolischer LV-Funktion, also mit einer Ejektionsfraktion ( $EF > 50\%$ ), einer eingeschränkten systolischen LV-Funktion ( $EF < 40\%$ ) und/oder Patienten mit mittelgradig eingeschränkter systolischer LV-Funktion ( $EF 40\text{--}50\%$ ) [16]. Am häufigsten erfolgt eine echokardiografische Einteilung nach ESC (normale LV-EF, leichtgradig eingeschränkte LV-EF, mittelgradig eingeschränkte LV-EF und hochgradig eingeschränkte LV-EF, siehe Tabelle 2 [26, 27]). Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion dient als objektiver Messwert zur Quantifizierung des Schweregrades der Herzinsuffizienz. Hierbei wird das kardiale Schlagvolumen im Verhältnis zum Gesamtvolumen der Ventrikel berechnet. Die EF ist also der Anteil des Schlagvolumens am enddiastolischen Volumen ( $= \text{EDV} - \text{ESV} / \text{EDV}$ ). Mittel der Wahl zur EF-Bestimmung stellt die Echokardiografie dar, diese kann jedoch auch im Rahmen einer Herzkatheteruntersuchung (sog. Lävokardiografie), einer kardialen Kernspinuntersuchung oder nuklearmedizinisch bestimmt werden.

**Abbildung 3.** EF-Bestimmung nach Lang et al.



*Anmerkung.* Abbildung von Lang et al., 2006 [27] übernommen. LVEDD = enddiastolische Diameter, LVESD = endsystolische Diameter, A4C = Vierkammerblick, A2C = Zweikammerblick.

Neben laborchemischen Parametern, wie zum Beispiel der Plasmakonzentration, gibt es die so genannten Brain Natriuretic Peptide (BNP), die ein Hormon darstellen, das bei starker ventrikulärer Dehnung von den Kardiomyozyten freigesetzt wird und eine potente diuretische Wirkung besitzt.

Die klinische Einteilung der Herzinsuffizienz erfolgt nach der sogenannten New York Heart Association-Klassifizierung (NYHA-Klassifizierung). Die Einteilung reicht von I bis IV (siehe Tabelle 1) und bezeichnet eine objektivierbare Herzinsuffizienz bzw. deren Symptomatik. Patienten mit NYHA I sind somit asymptomatisch, wohingegen Patienten mit NYHA IV bereits an ausgeprägten Symptomen wie Orthopnoe oder massiven peripheren

Ödemen leiden [15, 16].

**Tabelle 1.** NYHA-Stadieneinteilung nach AHA/ESC

NYHA-Stadium	Klinik des Patienten
I	beschwerdefrei
II	Dyspnoe und vorzeitige Erschöpfung bei normaler Belastung
III	Dyspnoe und vorzeitige Erschöpfung bei leichter Belastung
IV	Beschwerden und Dyspnoe bei jeglicher Alltagsaktivität

*Anmerkung.* Stadieneinteilung nach ESC-Leitlinien 2016 [16].

## Diagnostik

In den meisten Fällen ist die Diagnose der Herzinsuffizienz eine klinische; hierbei zeigen sich folglich typische Symptome als Folge einer kardialen Malfunktion. Zur Objektivierung der Symptomatik werden unter anderem elektrokardiografische, radiologische (Röntgen-Thorax), laborchemische (BNP, proBNP) sowie echokardiografische Marker bestimmt [16].

Zusätzlich dient auch eine Ergometrie der weiteren Objektivierung und Einteilung der Herzinsuffizienz. Die o. g. Echokardiografie stellt die wichtigste, nicht invasive Methode zum Nachweis bzw. zur Graduierung der Herzinsuffizienz dar [15]. Hiermit besteht die Möglichkeit, die Herzgröße, die Diameter, die Klappenfunktion, die Kontraktilität und daraus folgend die globale Pumpfunktion (EF) zu bestimmen. Je nach gemessener Ejektionsfraktion wird die Einschränkung in unterschiedliche Schweregrade (siehe Tabelle 2) eingeteilt – diese Graduierung ist für das weitere Prozedere und die Therapie von großer Relevanz. Elektrokardiografische Marker – also Erregungsausbreitungszeiten oder Pathologien (wie z. B. ein Linksschenkelblock) – haben ebenso Auswirkungen auf die weitere Therapieempfehlung. Ist die Diagnose einer Herzinsuffizienz einmal gestellt, sollte die

**Tabelle 2.** EF-Einteilung nach AHA/ESC

Ejektionsfraktion	Beschreibung
> 55 %	normale systolische LV-EF
45–54 %	leichtgradig eingeschränkte systolische LV-EF
35–44 %	mittelgradig eingeschränkte systolische LV-EF
< 35 %	hochgradig eingeschränkte systolische LV-EF

*Anmerkung.* EF = Ejektionsfraktion, Einteilung nach ESC/AHA sowie nach Lang et al. 2005 [26], [27]

Genese der Herzschwäche eruiert werden. Die häufigste Ursache einer Herzinsuffizienz ist nach wie vor die koronare Herzerkrankung mit deren Folgen – aus diesem Grund ist eine invasive Diagnostik mittels Koronarangiografie und im Falle eines Ausschlusses einer koronaren Herzerkrankung bzw. bei weiterhin unklarer Genese eine weitere kardiale Bildgebung mittels Magnetresonanztomografie indiziert [16, 28].

### **Therapie der Herzinsuffizienz**

**Prävention.** Das Fortschreiten der Herzinsuffizienz kann mittels unterschiedlicher Maßnahmen gestoppt oder verlangsamt werden. Hierbei empfiehlt man den Patienten präventiv eine Therapie der kardiovaskulären Risikofaktoren. Sekundärpräventiv sollten die Ursachen wie z. B. bei einer Myokardischämie mittels Revaskularisierung behandelt werden.

**Medikamentöse Therapie.** Die „Säulen der (medikamentösen) Herzinsuffizienztherapie“ stellen die Basis einer adäquaten Behandlung dar. Erst wenn diese Therapie optimal dosiert ist, besteht die Indikation zur weiteren, invasiven Therapie der Herzinsuffizienz. Studien haben gezeigt, dass vor allem die Medikamentengruppe der neurohumoralen Inhibitoren (ACE-Hemmer, AT-2 Blocker, Betablocker und Aldosteronantagonisten) einen deutlichen Vorteil hinsichtlich der Morbidität und Mortalität

zeigen konnten. Ergänzend zeigte eine zusätzliche Einnahme von Digitalis eine Reduktion der Hospitalisationsrate [16]. Zwischenzeitlich wurde ein neues Präparat zugelassen, das ebenso neurohumorale Einflüsse im Zusammenhang mit der chronischen Herzinsuffizienz beeinflusst – das LCZ696 ist ein Kombinationspräparat aus einem Angiotensin-Rezeptor-Blocker und Sacubitril, einem Wirkstoff, der bei der Spaltung natriuretischer Peptide eine wichtige Rolle spielt [29]. Als Basis der angepassten, medikamentösen Therapie dienen einige im letzten Jahrtausend publizierte Studien, die eine Verbesserung der Lebensqualität, eine Reduktion der Mortalität sowie eine Reduktion der Hospitalisierung des Patientenkollektivs bestätigen konnten. Bezug nehmend auf die Medikamentengruppe der ACE-Hemmer waren es wegweisende Studien wie der CONSENSUS- und SOLVD-Trial, die o. g. Wirkung bestätigten [30, 31].

Die zweite Säule der medikamentösen Herzinsuffizienztherapie beinhaltet neben der Gruppe der ACE-Hemmer/ARBs die Ergänzung der Medikation um einen Betablocker, der ebenso zu einer nachweislich signifikanten Reduktion der Mortalität und der notwendigen Krankenhauseinweisungen wegen kardialer Dekompensation geführt hat [32–37].

Die dritte Säule der Herzinsuffizienztherapie beinhaltet die Therapie mit einem Aldosteron-Rezeptor-Antagonisten wie z. B. Spironolacton oder Eplerenon. Bei Herzinsuffizienz mit entsprechender Symptomatik konnte diese Medikation ebenso im Rahmen großer randomisierter Studien einen Vorteil hinsichtlich der Mortalität nachweisen [38, 39]. Bei klinischen Stauungszeichen können zusätzlich – unter Berücksichtigung des Elektrolythaushaltes – Diuretika zur Linderung der Symptomatik verabreicht werden [16].

**Weiterentwicklung der Herzinsuffizienzmedikation.** Die medikamentöse Herzinsuffizienztherapie erweiterte sich mit der Neuerung der Leitlinien zur Therapie der akuten und chronischen Herzinsuffizienz im Jahr 2016 um ein neues Medikament (Kombipräparat) – nämlich Sacubitril/Valsartan [16]. Die Ergebnisse zeigten signifikante Unterschiede im Vergleich zur konventionellen Therapie, weshalb die o. g. Medikation in die Leitlinien aufgenommen wurde und klinisch – bei guter Verträglichkeit der Patienten – eine signifikante Reduktion der Rehospitalisierungsrate sowie Mortalität nachweisen konnte [29]. Hypotonie sowie initial eingeschränkte Nierenfunktion stellen eine Kontraindikation für die Sacubitril-/Valsartantherapie dar. Die Therapie war zum Zeitpunkt der CRT beim vorliegenden Patientenkollektiv noch nicht zugelassen.

Um optimale Grundvoraussetzungen für eine effektive CRT zu schaffen, gibt es ein klar definiertes Zielgefäß für die finale Platzierung der linksventrikulären Sonde – nämlich ein (wenn vorhanden) posterolateraler Seitast des Sinus coronarius. Sollte dieser aufgrund der anatomischen Verhältnisse oder wegen Phrenicusnähe (Zwerchfellzucken unter Stimulation) nicht infrage kommen, so muss eine alternative Position (wenn möglich lateral) gefunden werden.

**Nicht medikamentöse Therapie/Devicetherapie.** Bei Patienten mit erhöhtem Risiko für maligne Arrhythmien und solchen nach stattgehabten Arrhythmien bzw. überlebtem plötzlichem Herztod zeigten sich deutliche Vorteile hinsichtlich der Mortalität nach primär- und sekundärprophylaktischer ICD-Implantation. Die Indikationen zur ICD-Implantation werden im Folgenden in Abbildung 6 ausführlich beschrieben.

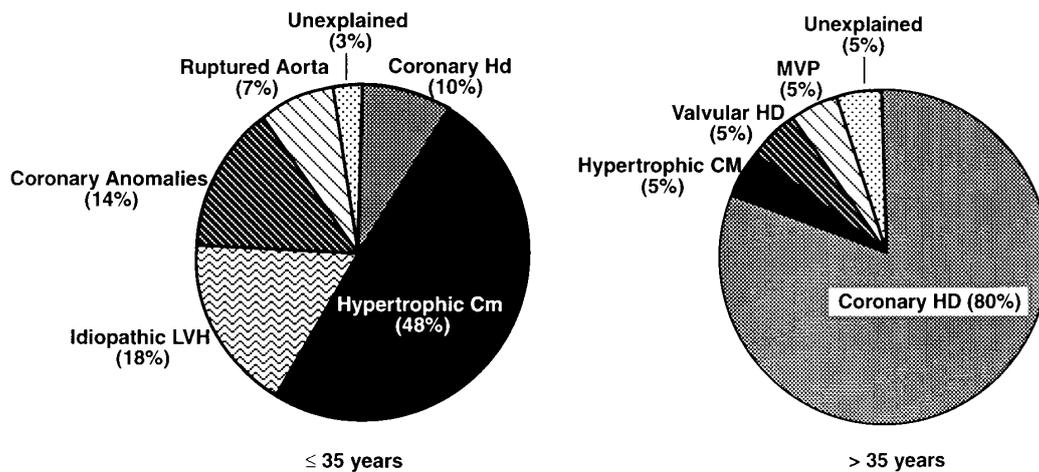
## 1.2 Der plötzliche Herztod

Der plötzliche Herztod (PHT) ist nach Definition der World Health Organization (WHO) ein akut auftretendes Ereignis oder der Tod kardialer Genese, der innerhalb von einer

bis 24 Stunden abrupt nach Symptombeginn bei Patienten/Patientinnen mit bekannter oder unbekannter Herzerkrankung auftritt. Die Inzidenz des PHT in Deutschland variiert wegen komplexer demografischer Erhebungen und wird mit 18,6 bis 128/100.000/Jahr beziffert [40]. Herz-Kreislauf-Erkrankungen – allen voran die koronare Herzerkrankung – befand sich laut den Angaben des Statistischen Bundesamtes Deutschland an erster Stelle der Todesursachen in Deutschland im Jahre 2014. Aufgrund ständiger Verbesserung der medizinischen Versorgung und Entwicklung unterschiedlicher Präventionsmodelle ist eine stetige Reduktion der Mortalität beziehungsweise (bzw.) der Inzidenz PHT erzielt worden.

### **Ursachen**

Durch ventrikuläre Arrhythmien, also ventrikuläre Tachykardien (VT) oder Kammerflimmern (VF), kommt es beim sog. plötzlichen Herztod zu einem funktionellen Herzstillstand, weshalb Patienten entsprechend symptomatisch werden (Verlust des Bewusstseins). Die Grunderkrankungen, auf die diese ventrikulären Arrhythmien zurückzuführen sind, sind sowohl hereditäre als auch erworbene kardiale Erkrankungen – wie zum Beispiel (z. B.) Kardiomyopathien auf dem Boden einer koronaren Herzerkrankung und/oder dilatative Kardiomyopathien oder auch kongenitale Kardiomyopathien. Was die zugrundeliegende Ursache bzw. kardiale Erkrankung betrifft, wird zwischen jungen (< 35 Jahren) und älteren (> 35 Jahren) Patientinnen und Patienten unterschieden. Bei Patienten unter 35 Jahren dominieren kongenitale kardiale Erkrankungen wie z. B. die hypertrophe/obstruktive Kardiomyopathie (HOCM), die arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVC) oder aber auch unterschiedliche Koronaranomalien, wohingegen bei Patienten über 35 Jahren die koronare Herzerkrankung als Ursache des PHT dominiert [41].

**Abbildung 4.** Ursachen des PHT.

*Anmerkung.* Abbildung von Maron et al., 1996 [41] übernommen. HD = Herzerkrankung, Cm = Kardiomyopathie, LVH = linksventrikuläre Hypertrophie. MVP = Mitralklappenprolaps

Andere, seltene und auch reversible Ursachen können Elektrolytentgleisungen, Hypoxien, metabolische oder respiratorische Azidosen sowie die Einnahme von Antiarrhythmika sein.

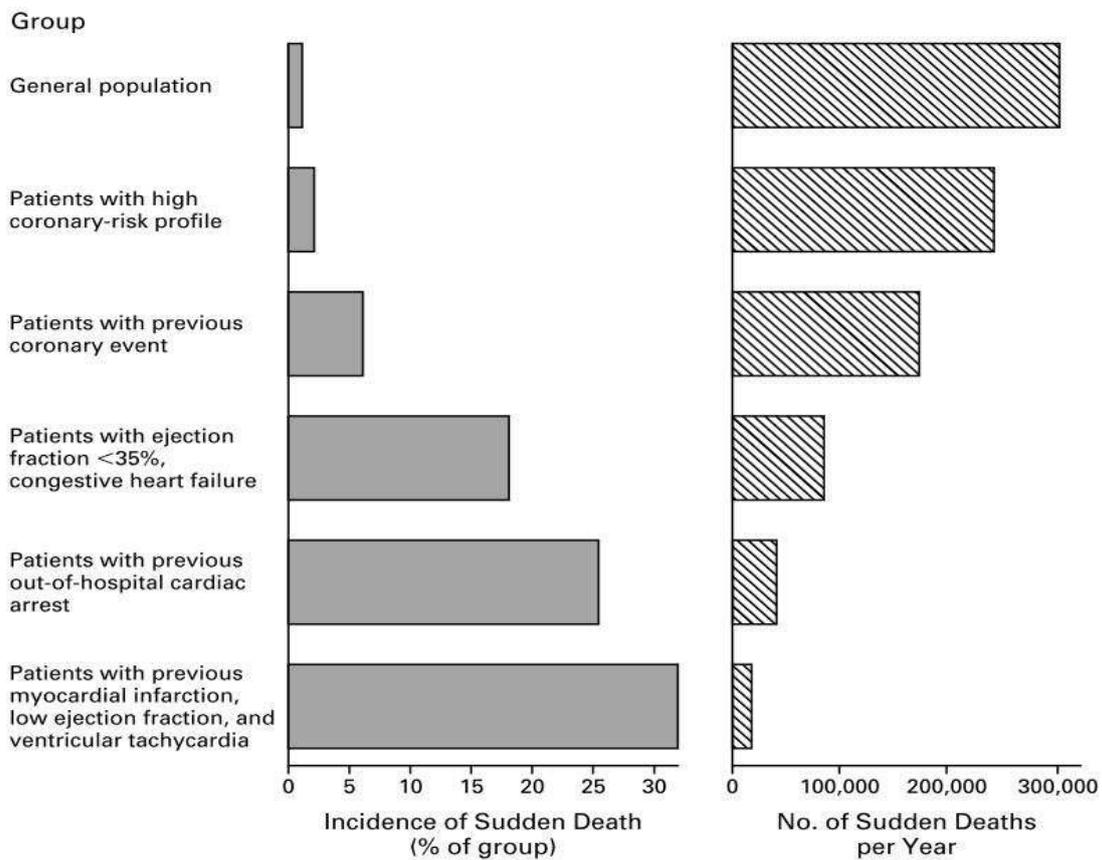
### Risikostratifizierung

Da der PHT nicht selten die Erstmanifestation einer kardialen Grunderkrankung ist, fällt die Identifizierung des individuellen Risikos umso schwieriger. Viele ältere Studien konnten bereits multiple Risikofaktoren für den PHT identifizieren: erhöhtes Lebensalter, männliches Geschlecht, familiäre Prädisposition hinsichtlich plötzlichem Herztod und koronarer Herzkrankheit (KHK), erhöhte LDL-Cholesterinwerte, arterielle Hypertonie, Nikotinabusus sowie Diabetes mellitus [42–45] – im Grunde also all jene Risikofaktoren, die für die koronare Herzerkrankung ebenso gelten.

Dem größten Risiko für den PHT sind Patienten/Patientinnen ausgesetzt, die bereits einen PHT, der nicht auf einer reversiblen, therapiebaren Ursache (wie o. g.) gründet, überlebt

haben. 2001 zeigten Huikuri et al. [46] im Vergleich zur Normalbevölkerung ein um 15 % erhöhtes Risiko für den PHT bei Patienten/Patientinnen nach stattgehabtem Myokardinfarkt (ST-Elevationsmyokardinfarkt/STEMI und Nicht-ST-Elevationsmyokardinfarkt/NSTEMI) und darauffolgend eingeschränkter systolischer linksventrikulärer Pumpfunktion (EF) [46], (Tabelle 2).

**Abbildung 5.** Risiko für PHT.



*Anmerkung.* Abbildung von Huikuri, 2001 [46] übernommen.

## **Therapie und Prophylaxe des plötzlichen Herztodes**

*Sekundärprophylaxe des plötzlichen Herztodes.* Bei Patienten/Patientinnen mit überlebtem PHT besteht aufgrund des Risikos eines erneuten Ereignisses die Indikation zur Implantation eines ICDs [47–49]. Mittel der ersten Wahl zur medikamentösen Therapie von malignen Arrhythmien war zunächst Amiodaron. Aufgrund nachgewiesener Unterlegenheit hinsichtlich Mortalität gegenüber der ICD-Implantation geriet diese Therapie zunehmend ins Hintertreffen [50].

*Primärprophylaxe des plötzlichen Herztodes.* Die Primärprophylaxe des plötzlichen Herztodes betrifft jene Patienten, die bisher noch keine anhaltenden ventrikulären Tachyarrhythmien im Sinne eines plötzlichen Herztodes erlitten haben, jedoch ein vergleichsweise erhöhtes Risiko aufweisen. Die ersten Studien, die zeigen konnten, dass dieses Hochrisikopatientenkollektiv von einer prophylaktischen ICD-Implantation hinsichtlich Langzeitüberleben im Vergleich zur rein medikamentösen Therapie profitieren, wurden im Rahmen von unterschiedlichen im Verlauf leitlinienbeeinflussenden Studien – allen voran MADIT I, MADIT II, MUSTT und CABG Patch [5, 51–53] – eindeutig dargelegt. Im Rahmen dessen wurde gezeigt, dass Patienten nach Myokardinfarkt mit eingeschränkter systolischer LV-Funktion  $\leq 35\%$  aufgrund des erhöhten Risikos hinsichtlich PHT von einer primärprophylaktischen Implantation eines ICDs im Vergleich zur rein medikamentösen (antiarrhythmischen) Therapie signifikant profitieren. Unabhängig davon sollte jedoch weiterhin eine medikamentöse Therapie der kardialen Grunderkrankung (auf die Herzinsuffizienzmedikation wird im Verlauf noch eingegangen) verabreicht werden. Weitere Studien bestätigten später oben beschriebene Ergebnisse [50, 54]. Deutliche Aussagen der vorliegenden Studien zur primärprophylaktischen ICD-Implantation führten schließlich im Jahre 2006 zur Aufnahme in die nach wie vor geltenden Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie als Klasse IA-Indikation [16].

**Konservative Therapie.** Diese Therapie betrifft hauptsächlich jene Patienten, die einen PHT auf dem Boden einer reversiblen Ursache überlebt haben. Hier wird der Fokus – nach Herstellung des Status quo – auf regelmäßige medizinische Verlaufskontrollen sowie eine Reduktion des kardiovaskulären Risikoprofils verlagert [42–45]. Im Zusammenhang mit dem PHT ist Sport nach wie vor skeptisch zu betrachten, da extreme körperliche Belastung eine Steigerung des Risikos für den PHT um das 2,8-fache bewirken kann [55]. Aus diesem Grund wird – vor allem Patienten mit einer stabilen kardialen Grunderkrankung – sogenannter Gesundheitssport (= moderates Training) über 30 bis 60 Minuten drei- bis sechsmal pro Woche empfohlen [56].

**Abbildung 6.** ICD-Indikationen nach ESC.

Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>
<b>Secondary prevention</b> An ICD is recommended to reduce the risk of sudden death and all-cause mortality in patients who have recovered from a ventricular arrhythmia causing haemodynamic instability, and who are expected to survive for >1 year with good functional status.	I	A
<b>Primary prevention</b> An ICD is recommended to reduce the risk of sudden death and all-cause mortality in patients with symptomatic HF (NYHA Class II–III), and an LVEF ≤35% despite ≥3 months of OMT, provided they are expected to survive substantially longer than one year with good functional status, and they have: <ul style="list-style-type: none"> <li>• IHD (unless they have had an MI in the prior 40 days – see below).</li> <li>• DCM.</li> </ul>	I	A
	I	B
ICD implantation is not recommended within 40 days of an MI as implantation at this time does not improve prognosis.	III	A
ICD therapy is not recommended in patients in NYHA Class IV with severe symptoms refractory to pharmacological therapy unless they are candidates for CRT, a ventricular assist device, or cardiac transplantation.	III	C
Patients should be carefully evaluated by an experienced cardiologist before generator replacement, because management goals and the patient's needs and clinical status may have changed.	IIa	B
A wearable ICD may be considered for patients with HF who are at risk of sudden cardiac death for a limited period or as a bridge to an implanted device.	IIb	C

*Anmerkung.* Abbildung von Priori et al. [57] übernommen.

### **1.3 Die kardiale Resynchronisationstherapie (CRT)**

Die CRT ist eine nicht medikamentöse Therapie der schweren, chronischen Herzinsuffizienz, die nicht für jeden symptomatischen Patienten infrage kommt, da nicht jeder von einer CRT profitiert. Vor allem Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz (Dyspnoe NYHA II-IV) unter optimaler Herzinsuffizienzmedikation mit hochgradig eingeschränkter systolischer LV-Funktion ( $EF \leq 35\%$ ) und elektrokardiografischer Erregungsausbreitungsstörung (z. B. LSB mit einer QRS-Dauer von  $\geq 130\text{ms}$ ) profitieren von dieser Therapie [6, 9, 57–63]. Das Prinzip der CRT beruht darauf, die Asynchronie zwischen der Kontraktion des RV und LV zu reduzieren oder im besten Fall sogar zu beseitigen.

#### **Hintergrund der CRT**

Im Gegensatz zu konventionellen Schrittmachern bzw. Defibrillatorensystemen wird bei der CRT zur Vorhof- und rechtsventrikulären Sonde eine (epikardiale) linksventrikuläre Sonde implantiert. Hierdurch wird durch die nun mögliche linksventrikuläre Stimulation die Synchronität der Kontraktion beider Ventrikel wiederhergestellt, womit nun eine Verbesserung der kardialen Funktion erzielt werden kann. Die als „reverse remodeling“ bezeichneten strukturellen und funktionellen Veränderungen des Myokards treten bei Respondern früh unter CRT auf, so zum Beispiel die Reduktion der linksventrikulären Volumina, der Mitralinsuffizienz, der QRS-Breite und die Verbesserung von LV EF, NYHA-Klasse, Symptomen und Lebensqualität [6, 31, 61, 64, 65]. Bei Patienten mit NYHA III-IV konnte zudem eine signifikante Reduktion der Mortalität und Morbidität i. S. v. Hospitalisierungen wegen dekompensierter Herzinsuffizienz nachgewiesen werden. Patienten mit NYHA II zeigten lt. Studien eine Reduktion der Morbidität – also der Herzinsuffizienzhospitalisationsrate [6, 57–61, 63, 66]

#### **Indikationen der CRT**

Wie bereits erwähnt ist, die CRT für ein bestimmtes Patientenkollektiv von Vorteil,

nämlich solche mit einer ausgeprägten elektrokardiografischen Asynchronie der Ventrikelaktion.

Nach den aktuellen Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie [68] hat die CRT-Implantation bei Patienten/Patientinnen mit Sinusrhythmus, einem LSB mit einer QRS-Dauer von  $\geq 150$  ms, einer hochgradig eingeschränkten systolischen Pumpfunktion ( $EF \leq 35\%$ ), einer klinischen Symptomatik (Dyspnoe NYHA II-IV) und unter optimaler medikamentöser Herzinsuffizienztherapie eine Klasse IA-Indikation.

Eine Klasse IB-Indikation besteht auch für Patienten mit selbiger Konstellation wie zuvor beschrieben, jedoch mit schmalerem QRS-Komplex (130–149 ms).

In den letzten Jahren kam die Empfehlung der Implantation eines CRT-Systems bei Patienten mit hohem Schrittmacherstimulationsbedarf und leicht bis mittelgradig eingeschränkter systolischer LV-Funktion ( $EF < 45\%$ ) hinzu. Durch den hohen rechtsventrikulären Stimulationsanteil mit nicht physiologischer ventrikulärer Kontraktion (Asynchronie

**Abbildung 7.** ESC-Leitlinien zur CRT Therapie.

Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>
CRT is recommended for symptomatic patients with HF in sinus rhythm with a QRS duration $\geq 150$ msec and LBBB QRS morphology and with LVEF $\leq 35\%$ despite OMT in order to improve symptoms and reduce morbidity and mortality.	I	A
CRT should be considered for symptomatic patients with HF in sinus rhythm with a QRS duration $\geq 150$ msec and non-LBBB QRS morphology and with LVEF $\leq 35\%$ despite OMT in order to improve symptoms and reduce morbidity and mortality.	IIa	B
CRT is recommended for symptomatic patients with HF in sinus rhythm with a QRS duration of 130–149 msec and LBBB QRS morphology and with LVEF $\leq 35\%$ despite OMT in order to improve symptoms and reduce morbidity and mortality.	I	B
CRT may be considered for symptomatic patients with HF in sinus rhythm with a QRS duration of 130–149 msec and non-LBBB QRS morphology and with LVEF $\leq 35\%$ despite OMT in order to improve symptoms and reduce morbidity and mortality.	IIb	B
CRT rather than RV pacing is recommended for patients with HFrEF regardless of NYHA class who have an indication for ventricular pacing and high degree AV block in order to reduce morbidity. This includes patients with AF (see Section 10.1).	I	A
CRT should be considered for patients with LVEF $\leq 35\%$ in NYHA Class III–IV <sup>d</sup> despite OMT in order to improve symptoms and reduce morbidity and mortality, if they are in AF and have a QRS duration $\geq 130$ msec provided a strategy to ensure bi-ventricular capture is in place or the patient is expected to return to sinus rhythm.	IIa	B
Patients with HFrEF who have received a conventional pacemaker or an ICD and subsequently develop worsening HF despite OMT and who have a high proportion of RV pacing may be considered for upgrade to CRT. This does not apply to patients with stable HF.	IIb	B
CRT is contra-indicated in patients with a QRS duration $< 130$ msec.	III	A

*Anmerkung.* Abbildung von Ponikowski et al. [16] übernommen.

zwischen RV und LV) kann es zu einer Verschlechterung der LV-Funktion kommen. Dies bestätigten uns große Studien wie z. B. Block-HF [69] mit einer signifikanten Verbesserung des LV-Volumenindex, was wiederum mit einer Steigerung der EF, Reduktion der Hospitalisierungsrate und Mortalität sowie der klinischen Symptomatik korreliert.

### **Prädiktoren des Ansprechens auf die CRT (Response)**

Trotz vielfacher Studien zu diesem Thema sind nach wie vor das klinische Bild und die damit verbundene Symptomatik (das NYHA-Stadium, die Ejektionsfraktion und die QRS-Dauer) die aussagekräftigsten Prädiktoren der CRT [8, 69–71].

Weitere, jedoch mit deutlich größerem Aufwand zu erhebende Prädiktoren stellten z. B. Narbengewebe im Bereich des linken Ventrikels bzw. der platzierten LV-Sonde dar [72–74]. Die echokardiografische (im 3D-Echo bestimmte) Dyssynchronie wurde in vereinzelten, kleineren Studien ebenso als ein Prädiktor für das Ansprechen der CRT bestätigt [75–78].

Aufgrund der technischen und zeitlich sehr aufwendig erhebbaren Parameter wird im klinischen Alltag hauptsächlich die QRS-Dauer und -Morphologie (LSB vs. andere) zur Indikationsstellung und auch als Marker für einen möglichen Therapieerfolg verwendet. Das Motto „the broader the better“ ist jedoch nicht unmittelbar mit einem Therapieerfolg assoziiert, zumal es auch trotz guter Grundvoraussetzungen immer wieder Patienten gibt, die nicht auf die kardiale Resynchronisationstherapie reagieren oder sich sogar hierunter insgesamt verschlechtern [80, 81]. Im Umkehrschluss gibt es aber auch (wenige) Patienten mit schmalen QRS-Komplex und einer wesentlichen Verbesserung der kardialen Pumpfunktion sowie der Symptomatik unter CRT [79–81].

### **Non-Responder**

Die sogenannten Non-Responder sind jene Patienten, die nicht von einer CRT profitieren und/oder eine klinische Verschlechterung des Zustandes wahrnehmen.

## **Echokardiografie als Bildgebung der ersten Wahl und der ersten Stunde**

Die Echokardiografie ist nach wie vor die Bildgebungsmodalität der ersten Wahl sowohl vor als auch nach CRT-Implantation [16, 56, 68]. Mit einem verbreitertem QRS-Komplex (z. B. bei LSB) ist eine pathologische Erregungsausbreitung und somit eine Asynchronie assoziiert. Hierdurch resultierendes cardiac remodelling kann schließlich echokardiografisch objektiviert werden und nach CRT-Implantation mit der Frage nach Progress der Herzinsuffizienz anhand der Voruntersuchungen verglichen werden.

Da sich die kardiale Resynchronisationstherapie genauso wie die Echokardiografie im Laufe der Jahrzehnte weiterentwickelt hat, wurden auch die unterschiedlichsten echokardiografischen Parameter hinsichtlich der Tauglichkeit als Prädiktor auf ein besseres Therapieansprechen untersucht. Im Rahmen der 2008 publizierten multizentrisch durchgeführten PROSPECT-Studie konnten keine verlässlichen echokardiografischen Prädiktoren für eine CRT-Response gefunden werden [70].

Mit der Entwicklung der 3D-Echokardiografie und mit der Verwendung von sog. Matrix-Schallköpfen bestand nun die Möglichkeit der gleichzeitigen Aufnahme von mehreren Segmenten und auch einer halbautomatischen Quantifizierung der gemessenen Parameter. Unter Zuhilfenahme dieser Technik konnte 2011 schließlich ein Prädiktor – nämlich die linksventrikuläre Dyssynchronität (sog. SDI) – gefunden werden, der in einer kleineren Studie mehr Aussagekraft als die QRS-Dauer demonstrierte [71]. In die Leitlinien ist die Bestimmung des SDI bisher jedoch noch nicht aufgenommen worden. Die Echokardiografie ist jedoch hervorragend geeignet, um das Ansprechen auf die CRT zu quantifizieren (LVEDD, LVESD, EF).

Neuere Studien zeigen zudem, dass auch die Genese der kardialen Grunderkrankung entscheidend für die CRT-Response ist. So profitieren z. B. Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie im Vergleich zu solchen mit einer dilatativen Kardiomyopathie nicht so sehr

von einer CRT wie zweitäre [72].

### **Lage der linksventrikulären Sonde**

Die finale Sondenplatzierung im Rahmen der Implantation der linksventrikulären Sonde ist von ebenso großer Relevanz für das spätere Ansprechen auf die kardiale Resynchronisationstherapie. Wird die Sonde z. B. im Bereich eines Narbenareals platziert, so ist – bei darunterliegendem Bindegewebe und fehlender Kontraktionsmöglichkeit – eine Resynchronisation eher unwahrscheinlich. Genauso ist eine Lage Nahe dem Nervus phrenicus kontraproduktiv, da eine Phrenicusstimulation für die Patienten sehr unangenehm ist. In seltenen Fällen ist eine Sondenplatzierung aufgrund der Koronarsinusanatomie nicht möglich, wonach nur mehr die epikardiale Fixierung mittels Thorakotomie eine Option darstellt. Shanks et al. konnten zeigen, dass die Zielvene einen großen Anteil zum Erfolg der CRT beiträgt – so ist zum Beispiel eine posterolateral gelegene Vene jenes Gefäß, das sehr häufig für eine erfolgreiche CRT bürgt [72].

### **Ventrikuläre Erregungsausbreitungsstörungen**

Die Dauer des elektrokardiografisch gemessenen QRS-Komplexes gibt Aufschluss über eine vorliegende ventrikuläre Erregungsausbreitungsstörung und wird zunächst in inkomplett (= QRS-Dauer < 120 ms) oder komplett (QRS-Dauer > 120 ms) unterteilt. Die weitere Diagnostik erfolgt nach Auswertung aller EKG-Ableitungen. Zur Messung wird immer jene Ableitung mit dem breitesten QRS-Komplex verwendet.

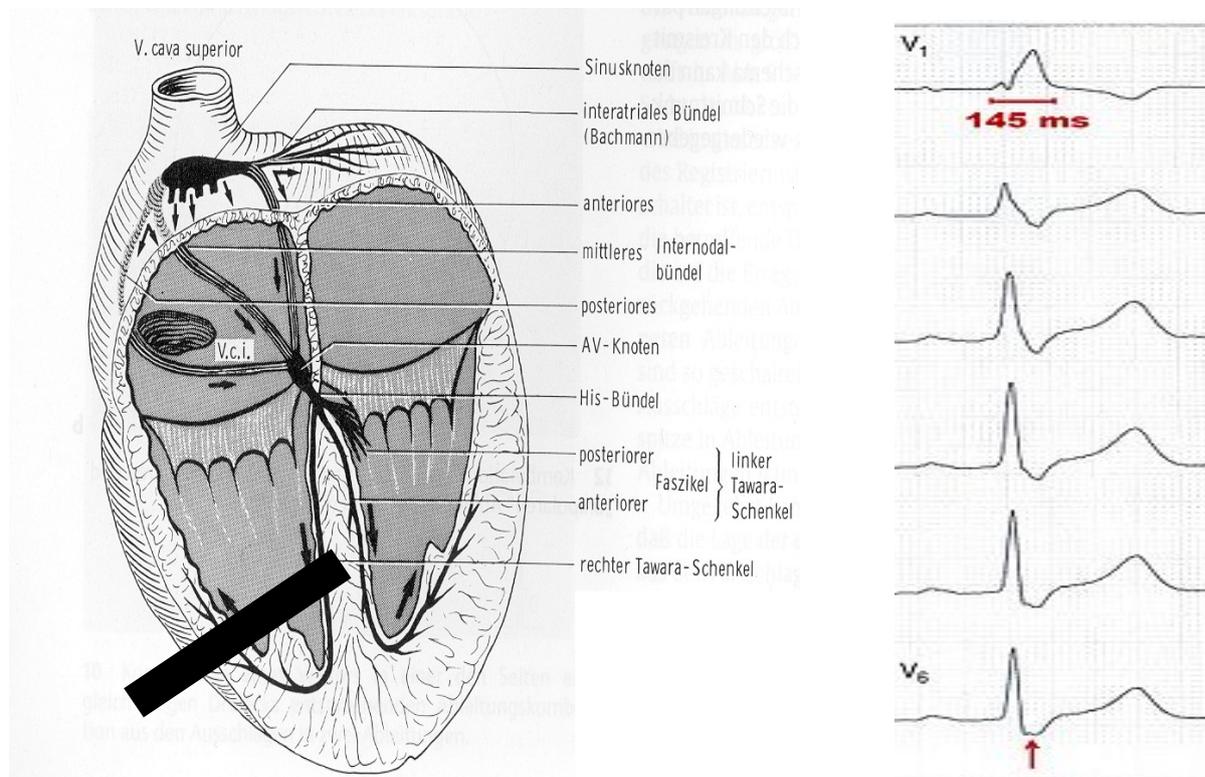
### **Der Schenkelblock**

Schenkelblock bedeutet elektrophysiologisch gesehen, dass es zu einer asymmetrischen Erregungsausbreitung über die Tawara-Schenkel kommt, da die Erregungsausbreitung in einem der Schenkel blockiert oder stark verlangsamt ist und jener Bereich nun über andere Reizleitungsbahnen zur Depolarisation und folglich Kontraktion gebracht werden muss. Die Prävalenz von Schenkelblöcken steigt mit dem Lebensalter und ist

je nach Lokalisation mit unterschiedlichen kardialen Grunderkrankungen assoziiert [84, 85].

**Kompletter Rechtsschenkelblock (RSB).** Wie vorab beschrieben ist der komplette Rechtsschenkelblock durch einen breiten QRS-Komplex und mit einer spezifischen QRS-Konfiguration im EKG gekennzeichnet (siehe Abbildung 8). Da die ventrikuläre Erregungsausbreitung verzögert erfolgt, ist die rechtsventrikuläre Erregung elektrokardiografisch gut erkennbar, und zwar in den Ableitungen V1 und aVR. Das typische Muster bzw. die typische rsR'-Konfiguration eines RSB zeigt die Abbildung 8. Klinisch sollte bei erstmaliger Dokumentation der Erregungsausbreitungsstörung eine weiterführende Abklärung hinsichtlich eventueller Rechtsherzbelastung (pulmonalarterielle Hypertonie, Cor pulmonale, Lungenarterienembolie, stattgehabter Hinterwandinfarkt) erfolgen.

**Abbildung 8.** Rechtsschenkelblock.

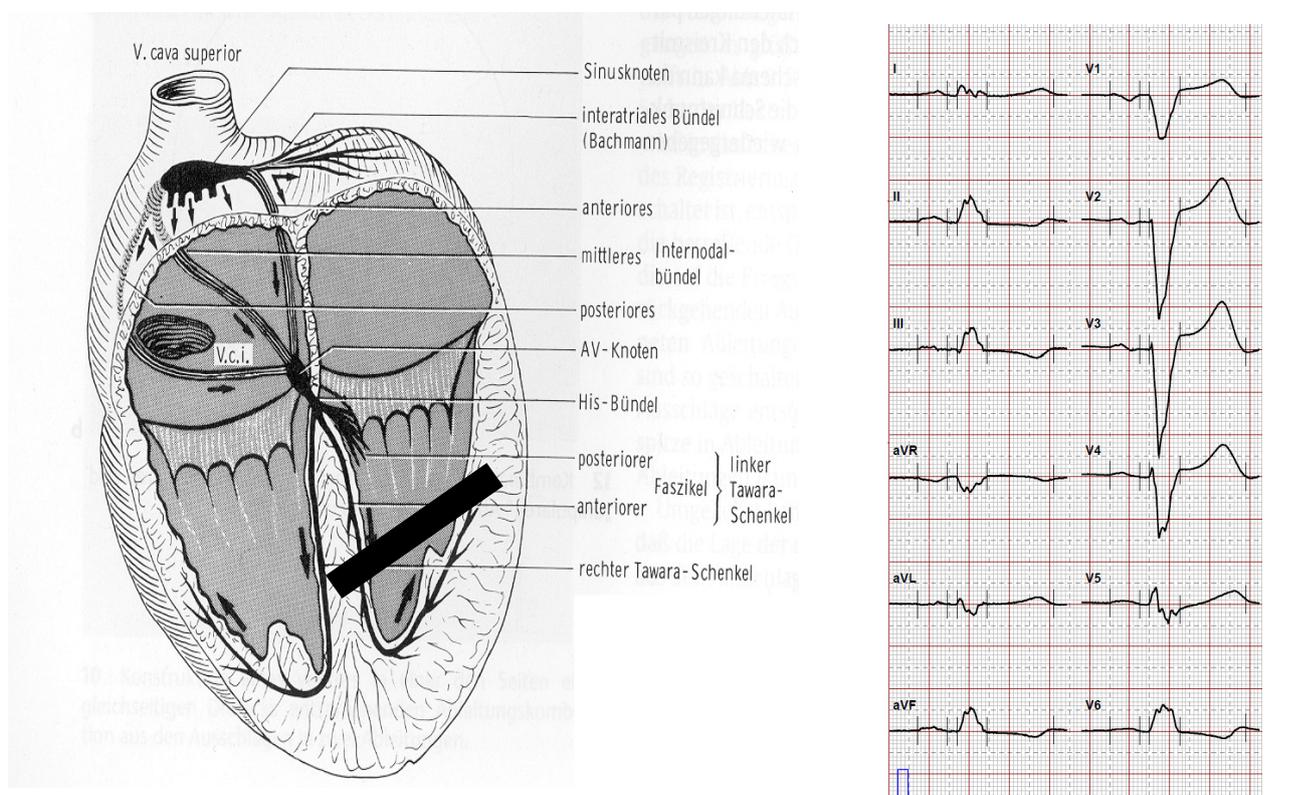


*Anmerkung.* Abbildung von Deutsches Herzzentrum München übernommen.

**Kompletter Linksschenkelblock (LSB).** Wie beim kompletten RSB so ist auch beim kompletten LSB der QRS-Komplex verbreitert (mindestens 120 ms) und vor allem elektrokardiografisch stark deformiert. Dies ist darauf zurückzuführen, dass der linke Ventrikel einen Großteil der kardialen Muskelmasse ausmacht und elektrokardiografisch entsprechend dominiert. So fällt der LSB vor allem in den Ableitungen V1–V4 mit einem langen rS-Abstand und einem plötzlichen R-S-Umschlag (positiv) in V3/V4 bzw. V5/V6 auf. Ein weiteres morphologisches Merkmal kann eine Doppelgipfeligkeit des QRS-Komplexes in V5/V6 sein.

Die Extremitätenableitungen deuten häufig auf einen überdrehten Linkstypen hin wie z. B. in der Abbildung 9. Beim LSB kommt es in Abhängigkeit der QRS-Breite zu einer

**Abbildung 9.** Linksschenkelblock.



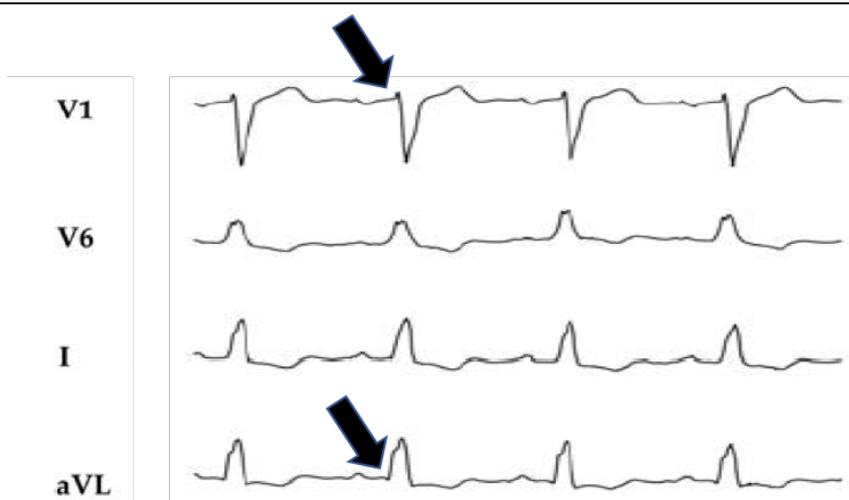
*Anmerkung.* Abbildung von Deutsches Herzzentrum München übernommen.

Asynchronie zwischen rechtem und linkem Ventrikel und auch innerhalb von diesen. Hierdurch kommt es zu einer unwirtschaftlichen Kontraktion des (gesamten) Herzens. Genauso wie beim RSB steigt die Inzidenz des LSB mit dem Lebensalter [84], tritt jedoch seltener auf als dieser, ist aber häufiger mit einer koronaren Herzkrankheit (Z. n. Myokardinfarkt) oder einer arteriellen Hypertonie assoziiert [84, 86, 87].

Hinsichtlich der Prävalenz ist die Studienlage eindeutig und sie zeigt ein häufigeres Vorkommen von Rechtsschenkelblöcken im Vergleich zum LSB (zwischen 1,62 bis 3 % im Vergleich zu 0,74 bis 2,4 %) und die bereits beschriebene Zunahme mit fortgeschrittenem Lebensalter [88–90].

Ein bestehender Linksschenkelblock ist zudem im Zusammenhang mit einer eingeschränkten kardialen Pumpfunktion mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert [91, 92]. Patienten ohne eine kardiale Grunderkrankung, jedoch mit bekanntem LSB, können im Verlauf aufgrund der bestehenden Asynchronie und somit erhöhter ventrikulärer Volumenbelastung eine Herzinsuffizienz entwickeln.

**Abbildung 10.** LSB mit residueller Leitung nach Perrin et al. 2012.



*Anmerkung.* Abbildung von Perrin et al. 2012 [14] übernommen.

**Unspezifische Erregungsausbreitungsstörungen/non specific intraventricular conduction delay (IVCD).** Im Rahmen unserer Erhebung wurde die IVCD als QRS-Komplex ohne typische Zeichen eines Links- oder Rechtsschenkelblockes (Dauer 120 ms und grösser) nach der Definition aus der MADIT-CRT-Studie festgelegt [9, 67].

All diese Studien zeigen eine signifikant schlechtere Response bei jenen Patienten mit RSB oder unspezifischer IVCD, weshalb die Empfehlung einer Erwägung zur CRT erst bei einer ausgeprägten IVCD mit einer QRS-Breite von  $\geq 150$  ms besteht [68].

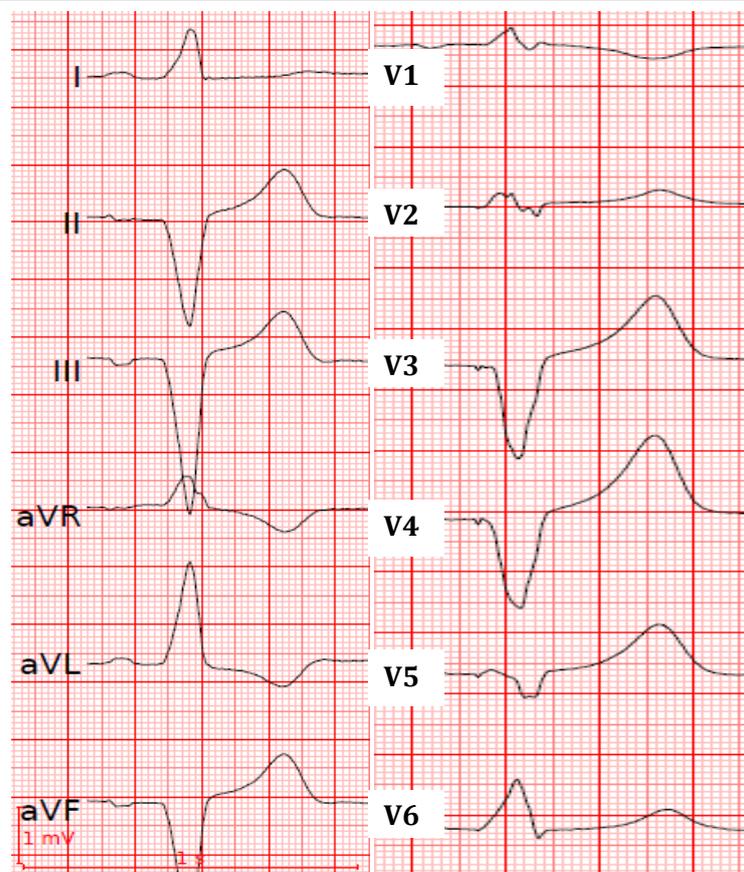
***Stimulationsbedingtes Blockbild bei permanenter RV-Stimulation.*** Eine einseitige rechtsventrikuläre Schrittmacherstimulation stellt ebenso eine unphysiologische Erregungsausbreitung dar und führt zur einem artifiziellen LSB. Die QRS-Morphologie kann aber – abhängig von der rechtsventrikulären Sondenlage – variieren. Bei rechtsventrikulärer Stimulation erfolgt die ventrikuläre Erregung vom Sondenpol (zumeist inferior/inferoseptal im rechten Ventrikel) ausgehend und läuft somit unterschiedlich zur physiologischen Erregung ab, die von den Vorhöfen ausgeht und sich wellenförmig auf die Ventrikel ausbreitet. Folglich zeigen viele Patienten mit höhergradigen AV-Blockierungen und entsprechend hohem rechtsventrikulärem Stimulationsanteil einen artifiziellen LSB/sog. stimulationsbedingten LSB (pLSB).

Dass eine dauerhafte RV-Stimulation aufgrund der hierdurch hervorgerufenen ventrikulären Asynchronie ebenso zu einer Verschlechterung der LV-Funktion führen kann, wurde in einigen Studien belegt [69, 93]. Studien zeigen jedoch auch, dass vorwiegend solche Patienten von einer CRT profitieren, die bereits eine eingeschränkte LV-Funktion aufweisen [69, 94–98].

**LSB mit residueller Leitung (rLSB).** Eine elektrokardiografische Verzögerung der linksventrikulären Erregungsausbreitung kann folgende Ursachen haben: eine Verzögerung im distalen Leitungssystem oder eine linksventrikuläre Leitungsverzögerung. Im Gegensatz zum rLSB fehlt die septale Erregungsausbreitung von links nach rechts beim kompletten LSB. Eine r-Welle in V1 und oder q-Welle in aVL deutet jedoch auch auf eine Aktivierung von links nach rechts im Septum hin, weshalb Perrin et al. postuliert haben, dass Patienten mit elektrokardiografischer rLSB-Konfiguration (r in V1 und/oder q in aVL  $> 1\text{mm}$ ) im

Vergleich zu Patienten mit komplettem LSB weniger von einer CRT profitieren. In der durchgeführten Studie mit 15 Patienten mit rLSB bestätigte sich, dass das Fehlen von Kriterien für eine rLSB mit einer besseren Response auf die CRT zusammenhängt [14].

**Abbildung 11.** pLSB



*Anmerkung.* Abbildung von Perrin et al. 2012 [14] übernommen.

#### **1.4 Ziel der Arbeit**

Im Rahmen der vorliegenden, retrospektiven Analyse wurden jene Patienten mit rLSB hinsichtlich Mortalität mit anderen Kollektiven verglichen, um die bisher publizierten Ergebnisse reproduzieren zu können, sodass die zukünftige Indikationsstellung in Anbetracht der QRS-Dauer und -Morphologie und der erwarteten Response angepasst werden kann.

## 2 Material und Methodik

### 2.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive Analyse spezifischer und CRT-relevanter Daten am Deutschen Herzzentrum München. Bei fehlenden Daten sowie zur Klärung der Frage nach Mortalität wurden die Patienten oder deren betreuende Ärzte/Ärztinnen kontaktiert. Es wurden keine zusätzlichen Daten erhoben, die nicht ohnehin im Rahmen der täglichen Routine dokumentiert werden.

Elektrokardiografische Erregungsausbreitungsstörungen wurden vorzugsweise mittels manueller Messung digitalisierter EKGs durchgeführt (SEMA Version: 2.70.1.1, Schiller Medizintechnik AG, Feldkirchen, Deutschland). Waren keine digitalen EKGs verfügbar, so erfolgte die Messung mittels EKG-Lineal (Abbildung 12), anbei eine Darstellung zur weiteren Erläuterung der digitalen Messung (Abbildung 13). Das Programm liefert automatisch generierte Mittelwerte der QRS-Dauer (siehe Abbildung 13 links unten), wobei diese nicht für vorliegende Erhebung verwendet wurden, sondern – wie im Folgenden beschrieben – (konsistent) gemessen wurden. Sofern sowohl analoge als auch digitale EKGs vorhanden waren, wurde das Ergebnis aus der digitalen Messung verwendet. Gemessen wurde von Beginn des QRS-Komplexes (Ableitung mit dem frühesten QRS-Beginn) bis zum Ende, wobei Beginn und Ende des QRS-Komplexes nicht in denselben Ableitungen sein mussten. Die hierfür erforderlichen Elektrokardiogramme wurden dem Archiv des Deutschen Herzzentrums München entnommen. Des Weiteren wurden ebenso archivierte ICD-/CRT-Kontrollen sowie prä- und postprozedurale Echokardiografien analysiert und miteinander verglichen.

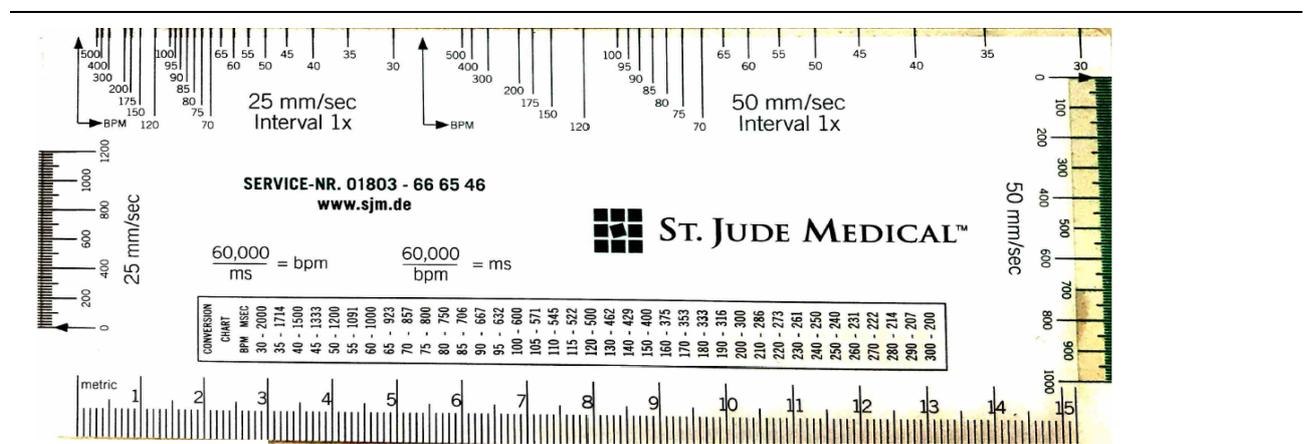
### 2.2 Patientenkollektiv und Datenerhebung

Bei den eingeschlossenen Patienten handelt es sich um Patienten, die zwischen dem

01.01.2006 und dem 31.12.2013 am Deutschen Herzzentrum München einen Implantierbaren Cardioverter-Defibrillator oder Schrittmacher zur kardialen Resynchronisationstherapie erhalten haben. Hierfür wurden die Patienten/Patientinnen im Vorfeld ausführlich über den Eingriff, die vorher notwendigen Untersuchungen sowie die Risiken von ebendiesen aufgeklärt. Die zur Analyse verwendeten Daten wurden im Rahmen der regelmäßigen Verlaufskontrollen, die sowohl ambulant als auch stationär durchgeführt wurden, erhoben. Zudem wurde bei jenen Patienten, die nicht zum Follow-up in unsere Ambulanz erschienen sind, eine weitere telefonische Nachsorge (entweder Patient, Angehörige oder betreuende Ärzte/Ärztinnen) hinsichtlich des Überlebens durchgeführt.

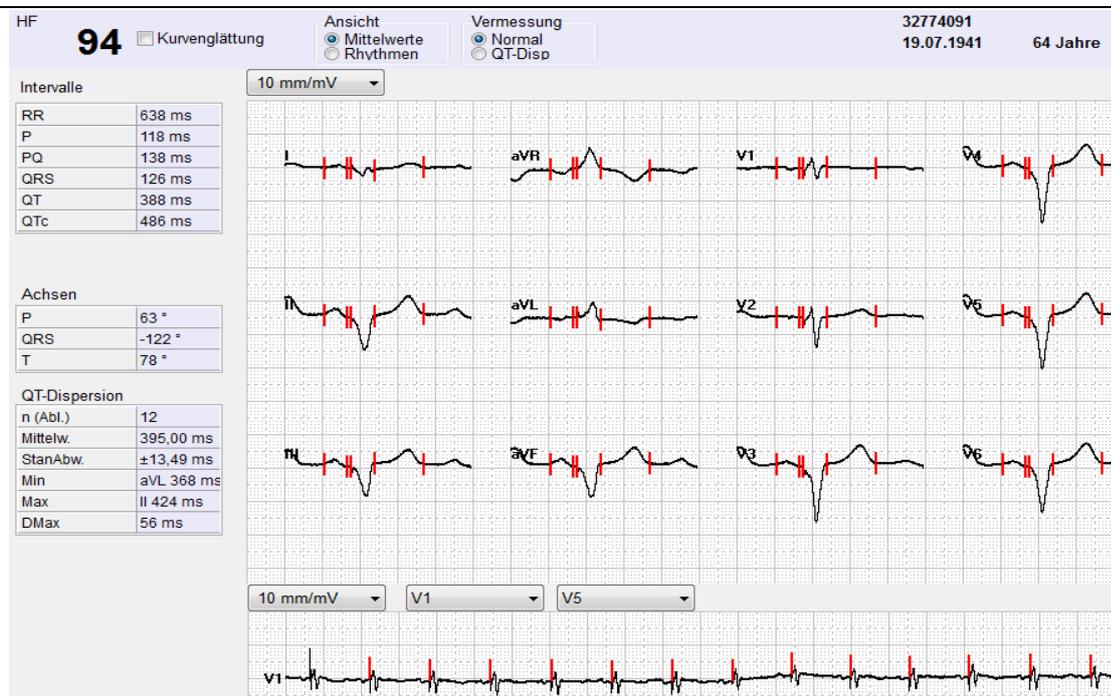
Aus den vorliegenden Daten wurden die folgenden Parameter zur weiteren Verarbeitung verwendet: Geschlecht, Alter bei Implantation, implantationsspezifische Daten (Datum, Device, Dauer, Durchleuchtungszeit), Indikation zur CRT, Ejektionsfraktion vor und nach CRT, Rhythmus zum Zeitpunkt der Implantation, atriale Arrhythmien vor CRT, kardiovaskuläre Risikofaktoren, Niereninsuffizienz, Lungengerüsterkrankung, 12-Kanal-EKG vor und nach CRT (bzw. nach Optimierung), Elektrolyte im Blut, letzte Kontrolle und/oder letzter Kontakt mit dem Patienten.

**Abbildung 12.** EKG-Lineal der Fa. St. Jude Medical/Abott.



*Anmerkung.*

**Abbildung 13.** Digitale Messung mit der Software von Schiller Medizintechnik AG, Feldkirchen Deutschland



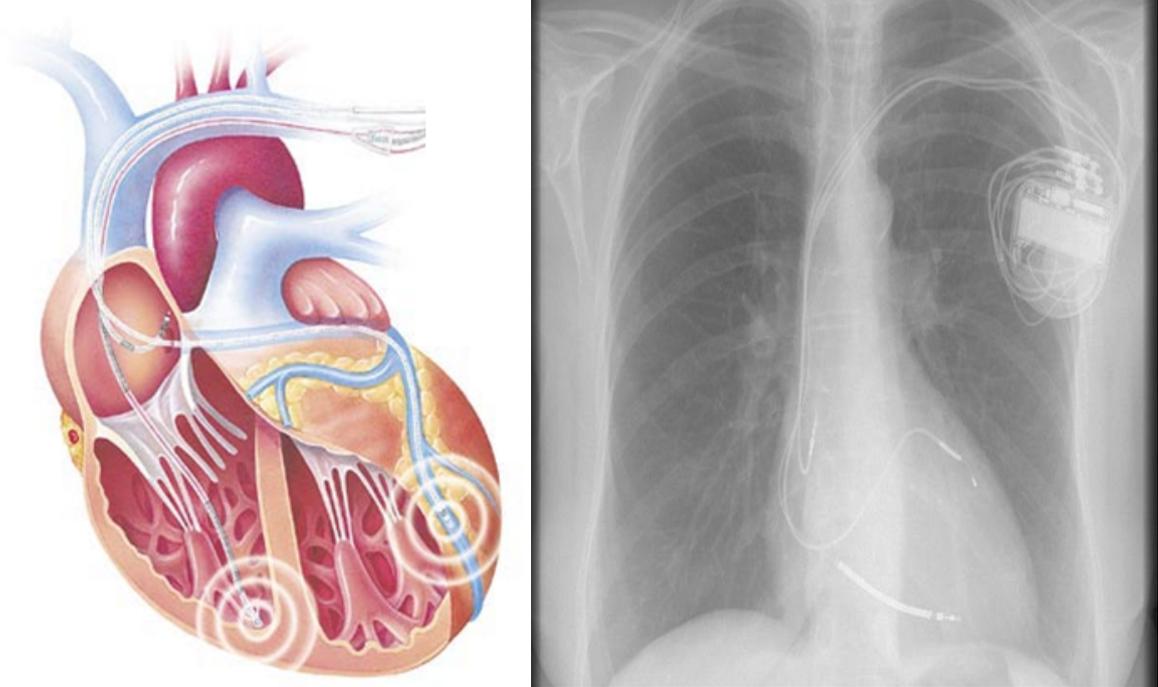
*Anmerkung.*

### 2.3 Implantation und Programmierung der CRT-Systeme

Es wurden nur Patienten mit vorliegendem 12-Kanal-EKG eingeschlossen. Allen eingeschlossenen Patienten wurden Systeme der fünf auf dem Markt befindlichen Hersteller (Medtronic, Biotronik, St. Jude Medical/Abott, Sorin ELA/Livanova, Boston Scientific) implantiert.

Die Implantation wurde gemäß den hausinternen Standards durchgeführt. Zielgefäße für die linksventrikulären Sonden waren jeweils laterale midventrikuläre oder basale Äste des Sinus coronarius. Gefäße mit Phrenicusstimulation wurden nur bei fehlenden Alternativen aufgrund der CS-Anatomie zur endgültigen Sondenplatzierung akzeptiert. Die Elektroden wurden sowohl transvenös als auch epikardial implantiert. Die rechtsatriale Sonde

**Abbildung 14.** Prinzip der CRT, Röntgen-Thorax nach CRT-Implantation.



*Anmerkung.* Abbildung von Deutsches Herzzentrum München übernommen.

**Abbildung 15.** Kontrastmitteldarstellung des Sinus coronarius.



*Anmerkung.* Abbildung von Deutsches Herzzentrum München übernommen.

wurde bevorzugt im Bereich des rechten Herzohres (RAA), die rechtsventrikuläre Sonde im Bereich des rechtsventrikulären Apex bzw. inferioren Septums fixiert. Die Lagekontrolle erfolgte radiologisch in mehreren Ebenen und Projektionen (AP, LAO, RAO) mittels C-Bogen und elektrophysiologisch über rezidivierende intraprozedurale Messung der intrakardialen Leitungsverzögerung zwischen lokalem Signal und QRS-Komplex im Oberflächen-EKG. Optimalerweise sollte das lokale (LV-) Signal im letzten Viertel des QRS-Komplexes liegen.

## **2.4 Elektrokardiogramm**

Bei allen Patienten wurde vor und nach CRT ein 12-Kanal-Oberflächen-EKG dokumentiert. Hierbei wurde vor allem auf die intraventrikulären Leitungszeiten geachtet. Im EKG vor Implantation wurden alle Patientenelektrokardiogramme hinsichtlich QRS-Morphologie (LSB, rLSB, LSB mit r-Konfiguration in V1- oder q-Konfiguration in aVL allein, Rechtsschenkelblock, stimulationsbedingter Linksschenkelblock und IVCD > 120 ms (120 ms eingeschlossen) und < 120 ms) untersucht.

## **2.5 Echokardiografie**

Die prä- und postprozeduralen Echokardiografien sowie Nachsorge-Echokardiografien wurden mit den hausinternen Ultraschallmodellen iE33 (Philips Medical Systems, Andover, MA, USA) durchgeführt. Im Rahmen der Untersuchung wurden standardmäßig LV-Funktion (EF biplan nach Simpson) und vitientypische Veränderungen dokumentiert. Enddiastolische und endsystolische Volumina wurden nicht konsistent dokumentiert.

## **2.6 CRT-Optimierung**

Nach Erstimplantation erfolgte standardmäßig eine elektrokardiografische

Optimierung der AV- sowie VV-Zeiten. Eine weitere Option zur Therapieoptimierung bietet die Echokardiografie, wobei diese Form aufgrund des Zeit- und Ressourcenaufwandes im klinischen Alltag nur selten Verwendung fand, sodass primär die elektrokardiografische Optimierung durchgeführt wurde. Aufgrund der Vielzahl an Daten bezüglich der Optimierung [99, 100] wird im klinischen Alltag häufig auf ein kurzes AV-Intervall (100–150 ms) mit anschließend biventrikulärer Stimulation gesetzt [16]. Die praktikabelste und effizienteste der CRT-Optimierungsmethode stellt nach wie vor die AV- und VV-Optimierung nach Oberflächen-EKG dar.

## **2.7 AV-Optimierung nach Oberflächen-EKG**

Patienten aus dem vorliegenden Kollektiv wurden anhand des Oberflächen-EKGs nach Koglek et al. optimiert [101]. Hierbei wird anhand des 12-Kanal-EKGs die AV-Zeit so eingestellt, dass zwischen dem Ende der P-Welle und der Spitze/des Tiefpunkts des stimulierten Kammerkomplexes 100 ms vergehen [101].

## **2.8 Medikation vor CRT**

Alle eingeschlossenen Patienten mussten vor CRT mindestens über drei Monate unter einer optimalen medikamentösen Herzinsuffizienztherapie stehen.

## **2.9 Response bei Patienten mit LSB und rLSB**

Die Herzinsuffizienz ist eine chronische Erkrankung mit Tendenz zum Progress, weshalb die Mortalität trotz enormer Behandlungsfortschritte bei über 50 % liegt [102]. Die Therapieoption der CRT eignet sich – gemessen an der Breite des QRS-Komplexes – jedoch nur für in etwa ein Drittel der symptomatischen, herzinsuffizienten Patienten [103–106].

Die nachgewiesenen Erfolge der CRT (Verringerung der Mortalität, Verbesserung der

Belastbarkeit, Verbesserung der LV-Funktion (reverse Remodelling) sowie Reduktion der Hospitalisation [6, 7]) bleiben jedoch bei ca. einem Drittel (zwischen 23 und 45 %) aus – und das trotz optimaler Voraussetzungen [76, 107].

Elektrokardiografisch wird die QRS-Morphologie rLSB als eine, dem LSB stark ähnelnde, jedoch mit Abwesenheit von q in Ableitung I sowie V5 und V6 nach QRS Morphologie definiert [108]. Der rLSB definiert sich mit einer r-Zacke in V1 ( $> 1$  mm) sowie einer q-Zacke in aVL [109], wie in Abbildung 10 gezeigt wird.

Es wird postuliert, dass beim rLSB die linksventrikulär-septale Erregung noch intakt ist und sich die Erregung im Falle einer mechanischen Blockierung des rechten Schenkels – was ansonsten zu einer kompletten AV-Blockierung führen würde – über diese Region ausbreiten kann [109]. In weiterer Folge zeigten schließlich Perrin et al. bei einem sehr kleinen Patientenkollektiv, dass jene Patienten mit einem rLSB im Vergleich zu solchen mit komplettem LSB nicht unmittelbar von einer CRT profitieren [14]. Ein möglicher Grund dafür ist nach Perrin et al. die erhaltene septale Erregungsausbreitung bei einem rLSB und die hiermit vergesellschaftete, teilweise noch erhaltene Synchronie, wohingegen bei einem kompletten LSB eine totale Asynchronie zwischen RV und LV besteht, sodass die CRT besser ansprechen kann. Ziel ist es, anhand des bisher größten Patientenkollektivs mit rLSB zu untersuchen, ob Patienten mit ebendieser EKG-Konfiguration tatsächlich deutlich weniger von einer CRT profitieren als solche mit LSB, um so die zukünftige Patientenselektion bzw. Indikationsstellung zu optimieren.

Des Weiteren soll die vorliegende Erhebung klären, ob denn die CRT bei Patienten mit rLSB eine erhöhte Mortalität im Vergleich zum Patientenkollektiv mit komplettem LSB aufweist.

## 2.10 Statistische Analyse

Die deskriptiv- und inferenzstatistischen Datenanalysen wurden mittels SPSS Statistics 22 (IBM®) für Mac OSX und Windows durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde vorab mit 5 % entsprechend der Irrtumswahrscheinlichkeit festgelegt, sodass ein Ergebnis im Rahmen der hypothesentestenden Prüfungen mit  $p < 0,05$  signifikant ist.

Für die Kennwerte metrischer Parameter wurden Mittelwert und Standardabweichung sowie Minimum und Maximum ermittelt. Zudem wurde das Lagemaß Median bei schiefer Messwertverteilung eines Parameters herangezogen. Mittels Deskriptivstatistik wurden für kategoriale Variablen die Häufigkeiten und ihre entsprechenden Anteilswerte ermittelt. Um auch den Bereich darlegen zu können, in dem der wahre Wert in der Grundgesamtheit liegt, wurde gegebenenfalls das zugehörige Konfidenzintervall [95 %-KI] ermittelt.

Im Rahmen der inferenzstatistischen Prüfungen wurden Mittelwertvergleiche metrischer Parameter anhand des T-Tests für unabhängige Stichproben durchgeführt. Als parameterfreie Alternative zum t-Test für unabhängige Stichproben wurde im Fall von schief verteilten Daten der U-Test nach Mann & Whitney angewandt. Zur Beurteilung von Zusammenhängen bei nominalskalierten Daten wurde auf Grundlage von Kreuztabellen entsprechend der Chi-Quadrat-Test herangezogen [110]. Mithilfe der Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier kann die Wahrscheinlichkeit berechnet werden, dass ein Ableben bis zu einem bestimmten Zeitpunkt eintritt. Die Kaplan-Meier-Funktion ist zum Ablesen des Eintretens spezifischer Ereignisse hilfreich. Dies ist mit der Kaplan-Meier-Methode auch dann möglich, wenn nicht alle Patienten idente Beobachtungszeiträume aufweisen, d. h. zensierte Fälle vorliegen. Sofern für einen Fall das Ereignis eingetreten ist, werden für die Nicht-Betroffenen die Wahrscheinlichkeiten neu berechnet [111]. Um die Wahrscheinlichkeiten zwischen zwei Gruppen im Rahmen der Kaplan-Meier-Funktion vergleichen zu können, wurde zudem der Log-Rang-Test herangezogen, der alle Zeitpunkte

als gleich gewichtet annimmt.

## 2.11 Studienziele und Hypothesen

Anhand unserer Annahme, dass Patienten, die mittlerweile verstorben waren, schlechter oder gar nicht auf die CRT angesprochen haben als jene, die nach wie vor am Leben sind, haben wir folgende Hypothesen aufgestellt:

**H 1:** Die Mortalität der Patienten mit LSB-Morphologie ist aufgrund des womöglich besseren Ansprechens auf die CRT geringer als bei Patienten mit rLSB, RSB, IVCD > und < 120 ms, stimulationsbedingtem LSB.

**H 2:** Die QRS-Dauer und LV-EF verkürzt bzw. verbessert sich signifikant nach CRT.

**H 3:** Es gibt keine signifikanten Unterschiede der QRS-Dauer und LV-Funktion nach CRT zwischen den verschiedenen QRS-Morphologien zum Zeitpunkt der Erstimplantation.

**H 4:** Patienten mit Vorhofflimmern bei Implantation profitieren weniger als Patienten mit SR von einer CRT.

**H 5:** Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zeigen eine schlechtere CRT-Response.

**H 6:** Patienten mit Elektrolytstörungen im Sinne von Hybernatriämie und Hyperkaliämie zeigen eine schlechtere CRT-Response.

**H 7:** Patienten mit Elektrolytstörungen im Sinne von Hyponatriämie und Hypokaliämie zeigen eine schlechtere CRT-Response.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Patientencharakteristika

Der überwiegende Teil der insgesamt 690 eingeschlossenen Patienten war männlich (79,3 %), hatte eine ischämische Kardiomyopathie als häufigste Grunderkrankung (55,3 %) und ein Durchschnittsalter von 67,5 Jahren bei Erstimplantation. Die mittlere, echokardiografisch gemessene Ejektionsfraktion vor Implantation betrug 25,7 % bei einer mittleren QRS-Dauer von 158,4 ms – unabhängig von der Morphologie. Alle Patienten waren unter suffizienter Herzinsuffizienztherapie und befanden sich im Stadium der kompensierten, chronischen Herzinsuffizienz mit Dyspnoe NYHA II–IV. Führende Indikation zur ICD-Versorgung war in 75,1 % der Fälle die Primärprophylaxe des plötzlichen Herztodes. Die führende Indikation zur CRT war eine elektrokardiografische Linksschenkelblockmorphologie in Kombination mit einer hochgradig eingeschränkten systolischen LV-Funktion. Die Empfehlungen zur CRT haben sich im Verlauf der retrospektiven Datenerhebung dahingehend verändert, als dass die Patienten, die nach 2012 eine CRT erhielten, tendenziell breitere QRS-Komplexe zeigten. Eine weitere zusätzliche Indikation wurde bei Patienten mit leichtgradig eingeschränkter systolischer LV-Funktion und hohem rechtsventrikulärem Stimulationsanteil gestellt [68]. Weitere Patientencharakteristika werden in der Tabelle 3, Baselinecharakteristika, dargestellt. Bei einem Viertel des Patientenkollektivs (24,8 %) war ein Follow-up bis zum 31.12.2017 nicht mehr möglich. Die Patienten unterschieden sich hinsichtlich ihrer Baselinecharakteristika statistisch nicht signifikant von jenen mit komplettem Follow-up.

**Tabelle 3.** Baselinecharakteristika

Variable	n (%)
gesamt	690 (100 %)
männlich	550 (79,3 %)
ICMP	375 (55,3 %)
Primärprophylaxe	577 (75,1 %)
Sekundärprophylaxe	96 (12,5 %)

*Anmerkung.* ICMP = Kardiomyopathie ischämischer Genese (KHK). *n* = Patientenzahl,

**Tabelle 4.** Demografische und andere relevante Kennwerte der einzelnen Gruppen

Variable	<i>n</i>	<i>M (SD)</i>
Alter bei CRT in Jahren	690	67,47 (10,6)
EF vor CRT	682	25,7 % (7,9 %)
QRS-Dauer vor CRT	633	158,4 ms (32,1 ms)
PQ-Intervall vor CRT	454	190,5 ms (48,9 ms)

*Anmerkung.* *n* = Patientenzahl, *SD* = Standardabweichung.

### 3.2 Häufigkeiten nach Indikationen

Elektrokardiografisch stellte bei 52,3 % (*n* = 317) der Patienten/Patientinnen ein Linksschenkelblock mit mittlerer QRS-Dauer von 159,5 ms die Indikation zur CRT. Ein rLSB mit einer mittleren QRS-Dauer von 158,1 ms wurde bei 11,2 % (*n* = 68), ein RSB mit einer QRS-Dauer von 158,8 ms bei 0,8 % (*n* = 5), ein stimulationsbedingter LSB mit einer mittleren QRS-Dauer von 182,5 ms bei 19,1 % (*n* = 116) und eine intraventrikuläre Erregungsausbreitungsstörung  $1 > 120$  ms (120 ms mit inkludiert, im Mittel 155,8 ms) und  $< 120$  ms (im Mittel 112,3 ms) bei 16,5 % (*n* = 100) dokumentiert.

**Tabelle 5.** QRS-Morphologie vor CRT

QRS-Morphologie	n	verstorben	definitiv am Leben
LSB	317 (52,3 %)	108 (34,1 %)	124 (39,1 %)
rLSB	68 (11,2 %)	31 (45,9 %)	20 (29,4 %)
stimulationsbedingter LSB	116 (19,1 %)	53 (45,7 %)	45 (38,8 %)
RSB	5 (0,8 %)	4 (80 %)	0
IVCD > 120 ms	39 (6,4 %)	20 (51,3 %)	8 (20,5 %)
IVCD < 120 ms	61 (10,1 %)	18 (29,5 %)	25 (41 %)

*Anmerkung.*  $n$  = Patientenzahl, LSB = Linksschenkelblock, rLSB = Linksschenkelblock mit residueller Leitung, IVCD = intraventrikuläre Erregungsausbreitungsstörung.

### 3.3 Überleben bis 2017

Bis zum 31.12.2017 waren noch 35,7 % ( $n = 246$ ) der Patienten am Leben, 39,6 % ( $n = 273$ ) gesichert verstorben und von weiteren 24,8 % ( $n = 171$ ) der Patienten war ein Follow-up nicht möglich. Anhand der vorliegenden Daten und bestätigten Todesdaten zeigten sich auch hier keine signifikanten Unterschiede in der Mortalität in Abhängigkeit der initialen QRS-Morphologie ( $p = 0,261$ ).

Es zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den noch Lebenden und bereits Verstorbenen beim Vergleich des Implantationsalters ( $p < 0,001$ ,  $N = 514$ ,  $F = 10,06$ ), der Ejektionsfraktion ( $p < 0,001$ ,  $N = 304$ ,  $F = 4,33$ ) und der QRS-Breite nach CRT ( $N = 460$ ,  $p = 0,001$ ,  $F = 3,76$ ).

Die mittlere CRT-Dauer jener Patienten, die bis zum 31.12.2017 noch am Leben waren, lag bei 7,54 Jahren ( $n = 246$ ,  $SD = 2,47$ ). Die Kaplan-Meier-Überlebensanalyse zeigt keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit LSB und rLSB hinsichtlich der mittleren Überlebensdauer und des Sterblichkeitsrisikos ( $p = 0,940$ ).

**Tabelle 6.** Mortalität nach QRS-Komplex bis zum Stichtag 31.12.2017

<b>Variable</b>	<b>verstorben</b>	<b>lebend</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Alter in Jahren bei CRT</b>			
<i>n</i>	271	245	
Durchschnitt	71,4	65,8	< 0,001
<i>SD</i>	8,9	10,4	
<b>OP-Dauer</b>			
<i>n</i>	269	245	
Durchschnitt	127,6 min	138 min	0,028
<i>SD</i>	51,3	24,2	
<b>EF vor CRT</b>			
<i>n</i>	270	243	
Durchschnitt	26,8 %	25,6 %	0,106
<i>SD</i>	7,3 %	8,3 %	
<b>EF nach CRT</b>			
<i>n</i>	160	146	
Durchschnitt	29,2 %	35,0%	< 0,001
<i>SD</i>	9,1 %	9,9 %	
<b>QRS-Dauer vor CRT</b>			
<i>n</i>	231	246	
Durchschnitt	158,1 ms	160,9 ms	0,345
<i>SD</i>	28,3 ms	35,9	

*Fortsetzung der Tabelle auf der nächsten Seite.*

**Fortsetzung Tabelle 6. Mortalität nach QRS-Komplex bis zum Stichtag 31.12.2017**

<b>QRS-Dauer nach CRT</b>			
<i>n</i>	234	228	
Durchschnitt	143 ms	135,2 ms	< 0,001
<i>SD</i>	26,1 ms	22,2 ms	
<b>Natrium bei CRT</b>			
<i>n</i>	253	253	
Durchschnitt	137,9 mmol/l	137,6 mmol/l	0,340
<i>SD</i>	3,8 mmol/l	2,8 mmol/l	
<b>Kalium bei CRT</b>			
<i>n</i>	253	241	
Durchschnitt	4,8 mmol/l	4,2 mmol/l	0,357
<i>SD</i>	8,4 mmol/l	0,3 mmol/l	
<b>Kreatinin bei CRT</b>			
<i>n</i>	253	241	
Durchschnitt	1,66 mg/dl	1,14	0,048
<i>SD</i>	4,11 mg/dl	0,38 mg/dl	
<b>GFR bei CRT</b>			
<i>n</i>	241	238	
Durchschnitt	40,1 ml/min	53,7 ml/min	< 0,001
<i>SD</i>	29,5 ml/min	35,3 ml/min	
<b>männlich</b>	227	187	
<b>ICMP</b>	179	132	

*Anmerkung.* *SD* = Standardabweichung, GFR = Glomeruläre Filtrationsrate, *n* = Patientenzahl

**Tabelle 7.** Mortalität nach QRS-Komplex

<b>Morphologie</b>	<b>Anzahl</b>	<b>verstorben</b>
LSB	317 (52,3 %)	108 (34,1 %)
rLSB	68 (11,2 %)	31 (45,6 %)
stimulationsbedingter LSB	116 (19,1 %)	53 (45,7 %)
RSB	5 (0,8 %)	4 (80 %)
IVCD > 120 ms	39 (6,4 %)	20 (51,3 %)
IVCD < 120 ms	61 (10,1 %)	18 (29,5 %)

*Anmerkung.*

**Tabelle 8.** Mittlere Überlebenszeit

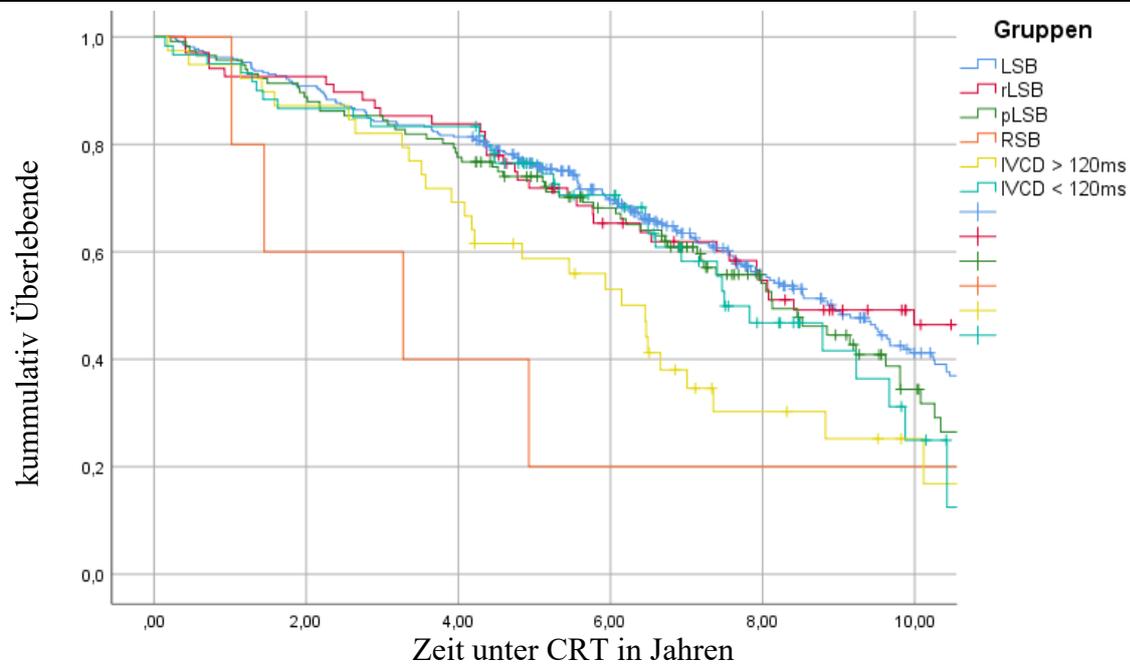
<b>QRS-Morphologie</b>	<b>mittlere Überlebenszeit in Jahren</b>	<b>95 % KI</b>
LSB	8,9	8,2– 9,5
rLSB	8,5	7,2– 9,8
stimulierter LSB	9,8	8,3–11,2
RSB	4,3	0,2– 8,3
IVCD > 120 ms	6,1	4,6–7,7
IVCD < 120 ms	10,3	9,6–10,9

*Anmerkung.*  $n$  = Patientenzahl, KI = Konfidenzintervall.

In der LSB-Gruppe waren nach 3,8 Jahren 25 %, nach 8,4 Jahren 50 % und nach 13 Jahren 75 % der Patienten verstorben. In der rLSB-Gruppe waren nach 4,4 Jahren 25 % nach 8,8 Jahren 50 % und nach 11,4 Jahren 75 % nicht mehr am Leben. Die Kaplan-Meier-Überlebensberechnung zeigt sich im direkten Vergleich zwischen der LSB- und der RSB-

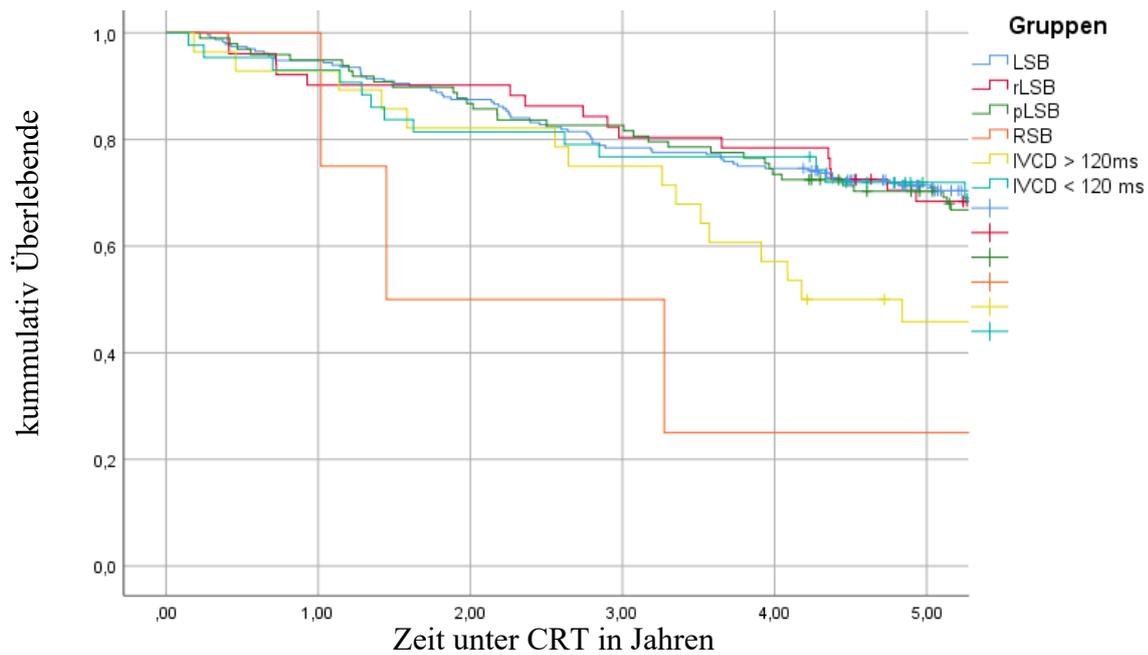
Gruppe signifikant ( $p = 0,042$ ) – ein Vergleich zwischen LSB und rLSB fällt nicht signifikant aus ( $p = 0,93$ ).

**Abbildung 16.** Kaplan-Meier-Kurve 10-Jahres-Überleben.



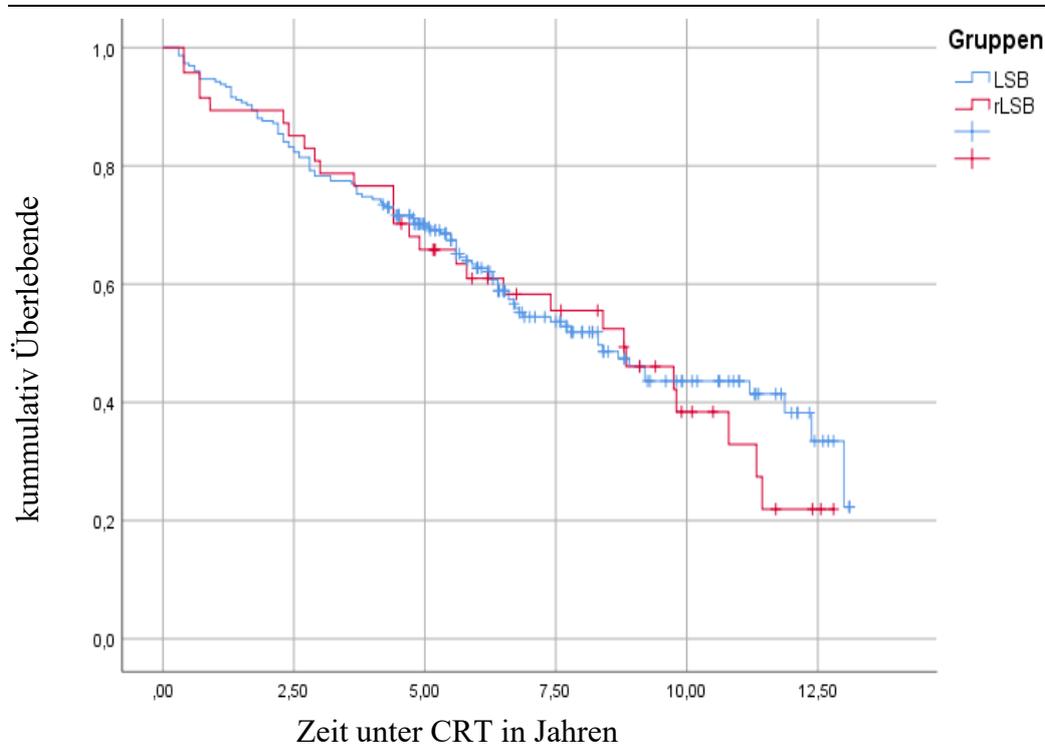
*Anmerkung.* LSB = Linksschenkelblock, rLSB = Linksschenkelblock mit residueller Leitung, pLSB = stimulationsbedingter Linksschenkelblock, RSB = Rechtsschenkelblock, IVCD = intraventrikuläre Erregungsausbreitungsstörung.

**Abbildung 17.** Kaplan-Meier-Kurve 5-Jahres-Überleben



*Anmerkung.* LSB = Linksschenkelblock, rLSB = Linksschenkelblock mit residueller Leitung, pLSB = stimulationsbedingter Linksschenkelblock, RSB = Rechtsschenkelblock, IVCD = intraventrikuläre Erregungsausbreitungsstörung.

**Abbildung 18.** Mortalitätsunterschiede zwischen LSB und rLSB



*Anmerkung.* LSB = Linksschenkelblock, rLSB = Linksschenkelblock mit residueller Leitung.

### 3.4 Auswirkungen der CRT auf die LV-F- und QRS-Dauer

#### Veränderung der QRS-Dauer und LV-Funktion durch die CRT.

Wie in Tabelle 7 dargestellt, verkürzt sich die QRS-Dauer nach kardialer Resynchronisationstherapie hochsignifikant im Vergleich zur Baseline-QRS-Dauer ( $p < 0,001$ ). Auch echokardiografisch fällt eine deutliche Verbesserung der kardialen Pumpfunktion von 26 % auf 32 % ( $p < 0,001$ ).

**Tabelle 9.** QRS-Dauer und LV-Funktion nach CRT

	vor CRT	nach CRT	<i>p</i> -Wert
<b>QRS-Dauer (n = 571)</b>			
Durchschnitt	158,5 ms	137,7 ms	< 0,001
<i>SD</i>	32,1 ms	24,6 ms	
<b>LV-Funktion (n = 373)</b>			
Durchschnitt	26 %	32 %	< 0,001
<i>SD</i>	8 %	10 %	

*Anmerkung.* *SD* = Standardabweichung, n = Patientenzahl.

#### Veränderungen der QRS-Dauer und LV-Funktion durch die CRT bei LSB.

Bei Patienten mit elektrokardiografischer Linksschenkelblockmorphologie, die mit 52,3 % die Hauptindikation zur CRT darstellt, zeigen sich sowohl bei der QRS-Dauer (QRS vor CRT 160,3 ms vs. 137,3 ms nach CRT) als auch bei der Ejektionsfraktion (EF vor CRT 25,6 % ± 8,1 % vs. 31,7 % ± 9,7 %) eine hochsignifikante Verkürzung der QRS-Dauer ( $p < 0,001$ ) sowie eine Verbesserung der LV-Funktion ( $p < 0,001$ ).

**Tabelle 10.** QRS-Dauer und LV-Funktion nach CRT bei LSB-Patienten

<b>LBBB</b>	<b>vor CRT</b>	<b>nach CRT</b>	<b>p-Wert</b>
<b>QRS-Dauer (n = 287)</b>			
Durchschnitt	160,3 ms	137,3 ms	<.001
<i>SD</i>	24,8 ms	22,8 ms	
<b>LV-Funktion (n = 248)</b>			
Durchschnitt	25,6 %	31,7 %	<.001
<i>SD</i>	8,1 %	9,7 %	

*Anmerkung.* *SD* = Standardabweichung, n = Patientenzahl.

### **Veränderungen der QRS-Dauer und LV-Funktion durch die CRT bei rLSB.**

Bei Patienten mit elektrokardiografischer QRS-Morphologie im Sinne eines Linksschenkelblocks mit residueller Leitung ( $n = 68$ ) erfolgt durch die CRT eine hochsignifikante Verkürzung der QRS-Dauer von 158,5 ms auf 137,1 ms mit gleichsam statistisch signifikanter Verbesserung der mittleren Ejektionsfraktion von 24,1 % auf 29,6 %.

**Tabelle 11.** QRS-Dauer und LV-Funktion nach CRT bei rLSB-Patienten

<b>rLSB</b>	<b>vor CRT</b>	<b>nach CRT</b>	<b>p-Wert</b>
<b>QRS-Dauer (n = 59)</b>			
Durchschnitt	158,5 ms	137,1 ms	<.001
<i>SD</i>	28,8 ms	22,4 ms	
<b>LV-Funktion (n = 35)</b>			
Durchschnitt	24,1 %	29,6 %	.001
<i>SD</i>	8,0 %	10,5 %	

*Anmerkung.* *SD* = Standardabweichung, n = Patientenzahl.

### Veränderungen der QRS-Dauer und LV-Funktion durch die CRT bei einem Kriterium des rLSB.

Nicht alle Patienten zeigten das elektrokardiografische Vollbild eines Linksschenkelblocks mit residueller Leitung (10 %). Ein Teil des Patientenkollektivs erfüllt lediglich eines von zwei Kriterien für einen rLSB. Dennoch zeigten sich sowohl bei Patienten mit einem r in der Ableitung V1 (16 %) als auch bei jenen mit einem Q in aVL (9,3 %) signifikante Verkürzungen der QRS-Dauer und Verbesserungen der LV-Funktion ( $p = 0,001$ ), wie in der Tabelle 12 dargestellt.

**Tabelle 12.** QRS-Dauer und LV-Funktion nach CRT bei Patienten mit einem Kriterium einer residuellen Leitung

<b>R in V1</b>	<b>vor CRT</b>	<b>nach CRT</b>	<b><i>p</i>-Wert</b>
<b>QRS-Dauer (n = 88)</b>			
Durchschnitt	157,7 ms	141,3 ms	< 0,001
<i>SD</i>	29,9 ms	23,6 ms	
<b>LV-Funktion (n = 52)</b>			
Durchschnitt	25,4 %	32,7 %	< 0,001
<i>SD</i>	7,9 %	9,2 %	

*Anmerkung.* *SD* = Standardabweichung, n = Patientenzahl.

**Tabelle 13.** QRS-Dauer und LV-Funktion nach CRT bei LBBB Patienten

Q in AVL	vor CRT	nach CRT	<i>p</i> -Wert
<b>QRS-Dauer (n = 55)</b>			
Durchschnitt	154,1 ms	130,2 ms	< 0,001
<i>SD</i>	30,9 ms	29,9 ms	
<b>LV-Funktion (n = 40)</b>			
Durchschnitt	23,7 %	31,1 %	< 0,001
<i>SD</i>	6,5 %	10,6 %	

*Anmerkung.* *SD* = Standardabweichung, n = Patientenzahl.

### Veränderungen der QRS-Dauer und der LV-Funktion durch die CRT pLSB.

Bei Patienten mit hohem rechtsventrikulärem Stimulationsanteil ( $n = 116$ ) und hierdurch bedingter elektrokardiografischer LSB-Morphologie zeigten sich nach CRT hochsignifikante Verkürzungen der QRS-Dauer von 181 ms auf 142,1 ms.

Echokardiografisch konnte nach CRT ebenso eine hochsignifikante Steigerung von 27,8 % auf 34,2 % beobachtet werden.

**Tabelle 14.** QRS-Dauer und LV-Funktion nach CRT bei Patienten mit stimulationsbedingtem LSB

<b>stimulationsbedingter LBBB</b>	<b>vor CRT</b>	<b>nach CRT</b>	<b><i>p</i>-Wert</b>
<b>QRS-Dauer (n = 108)</b>			
Durchschnitt	181 ms	142,1 ms	< 0,001
<i>SD</i>	32 ms	25,8 ms	
<b>LV-Funktion (n = 74)</b>			
Durchschnitt	27,8 %	34,2 %	< 0,001
<i>SD</i>	8,1 %	10,8 %	

*Anmerkung.* *SD* = Standardabweichung, n = Patientenzahl.

### **Veränderungen der QRS-Dauer und der LV-Funktion durch die CRT bei RSB und IVCD >/< 120 ms.**

Aus dem gesamten Patientenkollektiv waren es – vor allem aufgrund des Wissens, dass Patienten mit Rechtsschenkelblockmorphologie nur sehr selten von einer CRT profitieren – lediglich 5 (0,8 %) Patienten mit elektrokardiografischer Rechtsschenkelblockmorphologie, die einer CRT zugeführt wurden. Bei beschriebenem Patientenkollektiv zeigten sich echokardiografisch keine statistisch signifikanten Verbesserungen der Pumpfunktion nach CRT. Nach der CRT stieg die linksventrikuläre Ejektionsfraktion nicht signifikant von 30 % auf 33,5 %.

Das Patientenkollektiv mit unspezifischen Erregungsausbreitungsstörungen und einer nativen QRS-Dauer von mehr als 120 ms zeigte keine signifikante Verbesserung der linksventrikulären Pumpfunktion nach CRT. Die QRS-Dauer konnte jedoch knapp signifikant von 154,2 ms auf 142,5 ms verkürzt werden ( $p = 0,049$ ).

**Tabelle 15.** QRS-Dauer und LV-Funktion nach CRT bei RSB

<b>RBBB</b>	<b>vor CRT</b>	<b>nach CRT</b>	<b>p-Wert</b>
<b>QRS-Dauer (n = 6)</b>			
Durchschnitt	158,8 ms	132 ms	0,691
<i>SD</i>	11,1 ms	32,3 ms	
<b>LV-Funktion (n = 4)</b>			
Durchschnitt	30 %	33,5 %	0,630
<i>SD</i>	8,7 %	11 %	

*Anmerkung.* *SD* = Standardabweichung, n = Patientenzahl.

**Tabelle 16.** QRS-Dauer und LV-Funktion nach CRT bei IVCD > 120 ms

<b>IVCD &gt; 120ms</b>	<b>vor CRT</b>	<b>nach CRT</b>	<b>p-Wert</b>
<b>QRS-Dauer (n = 33)</b>			
Durchschnitt	154,2 ms	142,6 ms	0,049
<i>SD</i>	27,8 ms	24,5 ms	
<b>LV-Funktion (n = 21)</b>			
Durchschnitt	28,8 %	29 %	0,309
<i>SD</i>	7,6 %	6,8 %	

*Anmerkung.* *SD* = Standardabweichung, n = Patientenzahl.

Patienten mit einer unspezifischen Erregungsausbreitungsstörung und schmalem QRS-Komplex (< 120 ms) waren lediglich in den Anfangsjahren der CRT für diese Therapie vorgesehen. Hier zeigte sich ein umgekehrter Effekt, nämlich eine signifikante Verlängerung der QRS-Dauer von 112,7 ms auf 130,7 ms durch die CRT. Trotz Verlängerung der QRS-Dauer zeigte sich auch eine signifikante Verbesserung der linksventrikulären

Ejektionsfraktion von 27,2 % auf 33,3 % ( $p = 0,009$ ).

**Tabelle 17.** QRS-Dauer und LV-Funktion nach CRT bei IVCD < 120 ms

IVCD < 120ms	vor CRT	nach CRT	<i>p</i> -Wert
<b>QRS-Dauer (n = 60)</b>			
Durchschnitt	112,7 ms	130,8 ms	0,084
<i>SD</i>	25,9 ms	29,7 ms	
<b>LV-Funktion (n = 42)</b>			
Durchschnitt	27,2 %	33,3 %	0,009
<i>SD</i>	8,3 %	8,4 %	

*Anmerkung.* *SD* = Standardabweichung, n = Patientenzahl.

### 3.5 CRT bei Hyper- und Hyponatriämie

Zur Klärung der Fragestellung, ob ein veränderter Elektrolythaushalt – im Speziellen eine Hyper- und/oder Hyponatriämie – gegebenenfalls ebenso Prädiktor für ein verringertes Ansprechen auf die CRT sein könnte, erfolgte bei Patienten mit laborchemisch erhöhtem und erniedrigtem Serumnatriumspiegel (< 135 mmol/Liter & > 145mmol/Liter) ein Vergleich der QRS-Dauer und EF vor und nach CRT. Ebenso wurde bei jenem Patientenkollektiv die Mortalität mittels Kaplan-Meier-Kurve untersucht. Bei Patienten mit Hyponatriämie konnte eine signifikante Verkürzung der QRS-Dauer wie eine signifikante Verbesserung der LV-Funktion nachgewiesen werden (siehe Tabelle 18).

**Tabelle 18.** CRT bei Hyponatriämie

	<b>vor CRT</b>	<b>nach CRT</b>	<b>p-Wert</b>
<b>QRS-Dauer (n = 15)</b>			
Durchschnitt	155,4 ms	137 ms	< 0,001
<i>SD</i>	24,4 ms	32,3 ms	
<b>LV-Funktion (n = 19)</b>			
Durchschnitt	24,5 %	29,9 %	< 0,001
<i>SD</i>	8,2 %	9,7 %	

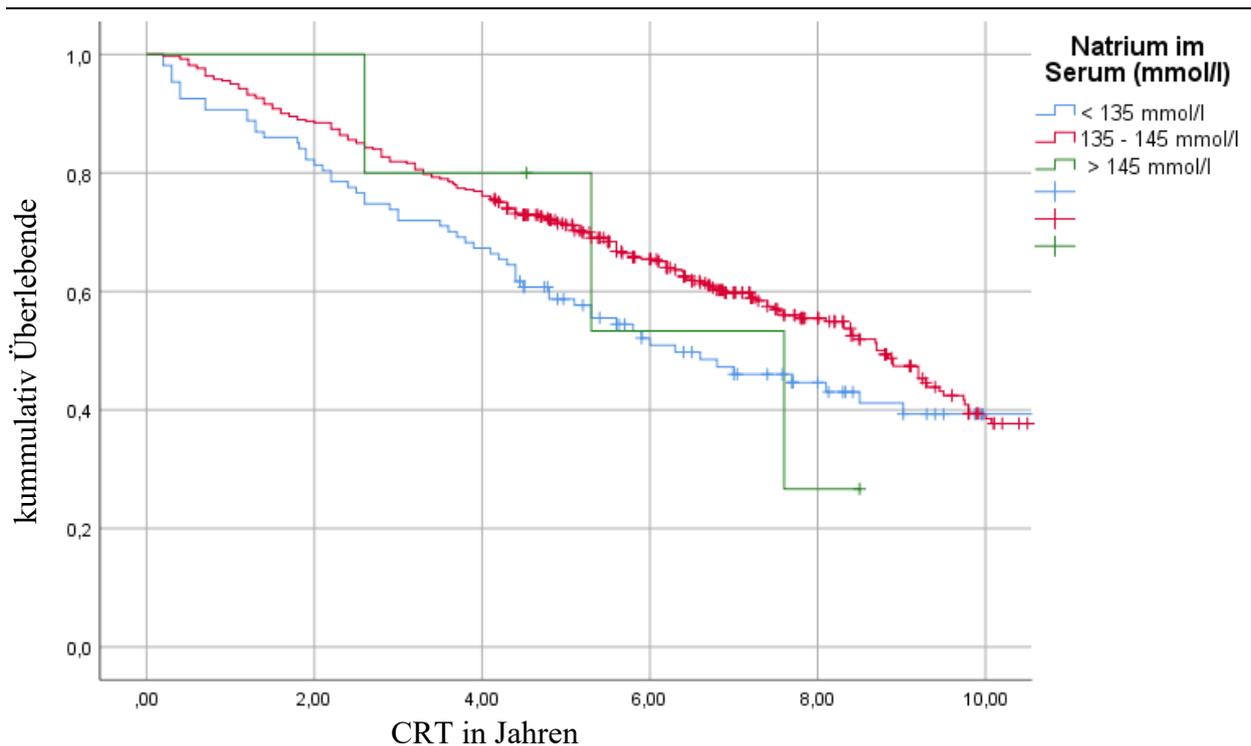
*Anmerkung.* *SD* = Standardabweichung, n = Patientenzahl

Bei Patienten mit Hypernatriämie konnte keine signifikante Verkürzung der QRS-Dauer und ebenso keine signifikante Verbesserung der LV-Funktion nachgewiesen werden (siehe Tabelle 19). Auch das mittlere Überleben nach CRT zeigte sich im Vergleich zur Hypo- und Normonatriämie (siehe Abbildung 19) mit 6,2 Jahren im Mittel signifikant reduziert ( $p = 0,04$ ).

**Tabelle 19.** CRT bei Hypernatriämie

	<b>vor CRT</b>	<b>nach CRT</b>	<b>p-Wert</b>
<b>QRS-Dauer (n = 4)</b>			
Durchschnitt	137,1 ms	120,9 ms	0,451
<i>SD</i>	20,2 ms	10,1 ms	
<b>LV-Funktion (n = 7)</b>			
Durchschnitt	34,3 %	41,8 %	0,369
<i>SD</i>	4,6 %	10,1 %	

*Anmerkung.* *SD* = Standardabweichung.

**Abbildung 19.** Kaplan-Meier-Überlebenskurve nach CRT nach Natriumspiegel

*Anmerkung.*

### CRT bei Hyper- und Hypokaliämie.

Zur Klärung der Fragestellung, ob ein veränderter Elektrolythaushalt – im Speziellen eine Hyper- (> 5 mMol/Liter) und eine Hypokaliämie (< 3,8 mMol/Liter) – ebenso Prädiktor für ein verringertes Ansprechen auf die CRT sein könnte, erfolgte ein Vergleich der QRS-Dauer und EF vor und nach CRT in Abhängigkeit des Serumkaliumspiegels. Zusätzlich wurde bei genanntem Kollektiv auch die Mortalität mittels Kaplan-Meier-Überlebenskurve berechnet. Bei Patienten mit laborchemischer Hyperkaliämie zeigte sich sowohl eine signifikante Verkürzung der QRS-Dauer (von  $156,4 \text{ ms} \pm 27,8 \text{ ms}$  vor CRT auf  $133,6 \text{ ms} \pm 21,7 \text{ ms}$ ,  $t = 4,32$ ,  $p < .001$ ,  $n = 28$ ) als auch eine Verbesserung der linksventrikulären Pumpfunktion (von  $25\% \pm 8,5 \%$  auf  $34\% \pm 11,5 \%$  nach CRT,  $t = -3,3$ ,  $p = 0,004$ ,  $n = 20$ ).

**Tabelle 20.** CRT bei Hyperkaliämie

	<b>vor CRT</b>	<b>nach CRT</b>	<b>p-Wert</b>
<b>QRS-Dauer (n = 28)</b>			
Durchschnitt	156,4 ms	133,6 ms	< 0,001
<i>SD</i>	27,8 ms	21,7 ms	
<b>LV-Funktion (n = 20)</b>			
Durchschnitt	25,0 %	34,0 %	0,004
<i>SD</i>	8,5 %	11,5 %	

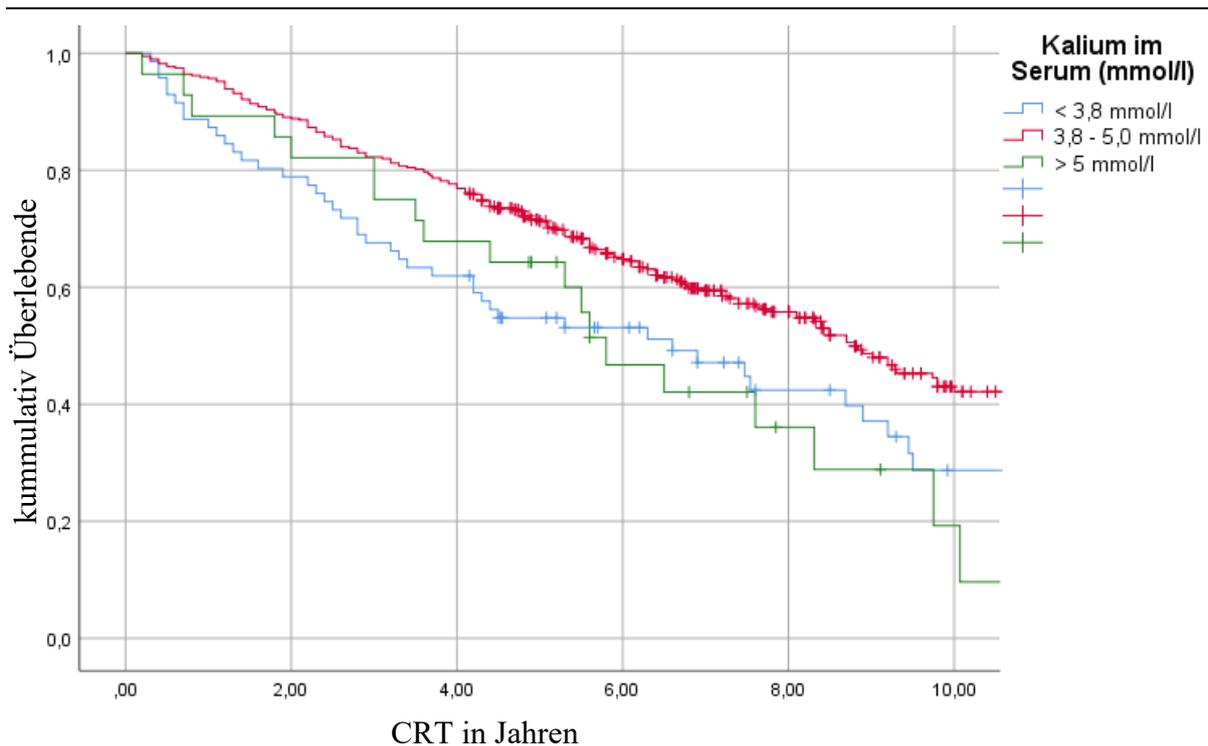
*Anmerkung.* *SD* = Standardabweichung, n = Patientenzahl.

Bei Patienten mit laborchemischer Hypokaliämie zeigte sich ebenso eine signifikante Verkürzung der QRS-Dauer (von 152,8 ms auf QRS 138,7 ms) genauso wie eine signifikante Verbesserung der linksventrikulären Pumpfunktion (von 26,5 % auf 30,5 %). Im Rahmen der Berechnung der Kaplan-Meier-Überlebenskurve zeigte sich eine signifikant erhöhte Mortalität bei Patienten mit Hyperkaliämie ( $p = 0,01$ ).

**Tabelle 21.** CRT bei Hypokaliämie

	<b>vor CRT</b>	<b>nach CRT</b>	<b>p-Wert</b>
<b>QRS-Dauer (n = 31)</b>			
Durchschnitt	152,8 ms	138,7 ms	< 0,001
<i>SD</i>	30,5 ms	25,9 ms	
<b>LV-Funktion (n = 22)</b>			
Durchschnitt	26,5 %	30,5 %	< 0,001
<i>SD</i>	7,7 %	9,0 %	

*Anmerkung.* *SD* = Standardabweichung, n = Patientenzahl.

**Abbildung 20.** Kaplan-Meier-Überlebenskurve Hyper- vs. Hypokaliämie

Anmerkung.

### Vorhofflimmern und CRT.

Ziel der CRT ist eine 100%ige biventrikuläre Stimulation. Bei etwa einem Viertel aller Patienten (23,62 %) bestand zum Zeitpunkt der CRT Vorhofflimmern. Auch bei diesem Patientenkollektiv zeigten sich signifikante Verkürzungen der QRS-Dauer ( $158,1 \text{ ms} \pm 35,2 \text{ ms}$  auf  $138,8 \text{ ms} \pm 27,1 \text{ ms}$   $p < 0,001$ ,  $n = 136$ ) sowie signifikante Verbesserungen der linksventrikulären Ejektionsfraktion (27 % auf 32,6 %). Der Vergleich zwischen Patienten mit Vorhofflimmern zum Zeitpunkt der CRT und jenen mit Sinusrhythmus hinsichtlich einer Verbesserung der EF ( $p = 0,711$ ) und Veränderung der QRS-Dauer ( $p = 0,450$ ) zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

### Veränderungen der EF und des QRS-Komplexes bei Patienten mit AV-Block I°.

Es zeigte sich erneut eine hochsignifikante Verkürzung der QR-Dauer von 158,6 ms

auf 141,1 ms und eine ebenso hochsignifikante Steigerung der EF von 26,2 % auf 31,6 % ( $t = -5,19, p < 0,001, n = 99$ ).

**Tabelle 22.** QRS-Dauer und LV-Funktion nach CRT bei vorbestehendem AV-Block I°

	vor CRT	nach CRT	<i>p</i> -Wert
<b>QRS-Dauer (n = 166)</b>			
Durchschnitt	158,6 ms	141,1 ms	< 0,001
<i>SD</i>	29,2 ms	23,2 ms	
<b>LV Funktion (n = 99)</b>			
Durchschnitt	26,2 %	31,6 %	0,021
<i>SD</i>	8,3 %	10,1 %	

*Anmerkung.* *SD* = Standardabweichung, n = Patientenzahl.

### Prognosen der CRT.

Zeigt sich die linksventrikuläre Ejektionsfraktion nach Implantation nicht gesteigert, so sinkt die relative Wahrscheinlichkeit des Überlebens um 13 % in einem Beobachtungszeitraum von elf Jahren. Zudem steigt die relative Wahrscheinlichkeit des Überlebens mit jüngerem Patientenalter ebenso um 13 %.

Vergleicht man schließlich die mittlere EF und das mittlere Alter bei Implantation der verstorbenen Patienten mit jenem der noch lebenden, so zeigen sich signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen ( $p < 0,001$ ) – siehe Tabelle 23.

**Tabelle 23.** EF und Alter nach Implantation

<b>Prognose</b>	<b>am Leben</b>	<b>verstorben</b>	<b><i>p</i>-Wert</b>
<b>EF nach CRT</b>			
<i>n</i>	146	160	
Durchschnitt	35 %	28,2 %	< 0,001
<i>SD</i>	10 %	9,1 %	
<b>Alter bei CRT</b>			
<i>n</i>	271	245	
Durchschnitt	65,8 a	71,4 a	< 0,001
<i>SD</i>	10,4 a	8,9 a	

*Anmerkung.* *SD* = Standardabweichung, *n* = Patientenzahl, a = Jahre.

## 4 Diskussion

### 4.1 Patientenkollektiv

Die Patienten entsprachen zu den jeweiligen Zeitpunkten den typischen Kandidaten für die CRT und wurden erst nach eindeutiger Indikationsstellung ebendieser Therapie zugeführt. Alle waren trotz optimaler medikamentöser Herzinsuffizienztherapie noch symptomatisch, sodass die CRT die einzig verbleibende Therapieoption darstellte. Die Baselinecharakteristika ähnelten jenen aus den leitlinienweisenden Studien wie MADIT und/oder CARE-HF [68]. Die Indikation zur CRT wurde anhand der jeweils aktuellen Leitlinien gestellt [16, 68]. In der Literatur waren es Perrin et al., welche die QRS-Morphologie des rLSB hinsichtlich CRT Response erstmalig jedoch mit einem deutlich kleineren Patientenkollektiv als in der vorliegenden Datenerhebung untersucht haben [14]. Das vorliegende Kollektiv beinhaltet die bisher größte in der Literatur beschriebene Patientenkohorte mit rLSB.

### 4.2 Hypothesen

**H1.:** In Zusammenschau der erhobenen Daten ergibt sich kein Hinweis für eine signifikant niedrigere Mortalität der Patienten mit elektrokardiografischer LSB-Morphologie. Die Daten zeigen sowohl im Hinblick auf die Mortalität als auch auf das mittlere Überleben unter CRT keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem LSB- und rLSB-Patientenkollektiv.

**H 2/H3:** Alle QRS-Morphologien bis auf den RSB sowie den  $IVCD < 120$  ms zeigen signifikante Verkürzungen der QRS-Morphologie sowie Steigerungen der LV-Funktion. Patienten mit einer  $IVCD < 120$  ms zeigten paradoxerweise ebenso eine Verbesserung der echokardiografischen LV-Funktion. Dies ist jedoch auch darauf zurückzuführen, dass es sich bei jenem Patientenkollektiv zu einem großen Teil um Patienten gehandelt hat, bei denen eine

CRT vor einer weiteren Intervention zur Optimierung der Herzinsuffizienztherapie wie z. B. eine AV-Knoten-Ablation (mit anschließender Notwendigkeit zur biventrikulären Stimulation) oder ein AV-Block I° mit Intention zur AV-Synchronisierung durch trifokale Stimulation (Verkürzung der PQ-Zeit) indiziert war.

**H 4:** Patienten mit Vorhofflimmern bei Implantation unterscheiden sich bezüglich der Verkürzung der QRS-Dauer und der Verbesserung der LV-Funktion nicht vom Patientenkollektiv ohne Vorhofflimmern. Sofern Patienten unter adäquater Frequenzkontrolle stehen und der linksventrikuläre Stimulationsanteil zwischen 95 und 99 (100 %) ist, so zeigt sich auch in der Literatur kein Unterschied in der Mortalität zwischen den Patientenkollektiven [68].

**H 5:** Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion vor CRT zeigen eine erhöhte Mortalität im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion. Die Nierenfunktion zeigt sich als Prädiktor für die zukünftige Response und Mortalität. Dass ebendieses Patientenkollektiv eine erhöhte Mortalität aufweist, beruht auch auf der Tatsache, dass jene Patienten wirklich multimorbid sind und neben der Herz- und Niereninsuffizienz mit den entsprechenden Folgen dieser Erkrankungen leben. Neben ggf. Dialysepflichtigkeit, endokrinologischen Störungen oder Elektrolytentgleisungen ist auch das Risiko für Systeminfektionen und Gefäßkomplikationen deutlich erhöht [112, 113].

**H 6:** Sowohl die Hypernatriämie als auch die Hyperkaliämie zeigen sich als beeinflussende Faktoren im Rahmen der CRT, da beide Elektrolytstörungen eine erhöhte Mortalität unter CRT bestätigen. Es handelt sich jedoch hierbei größtenteils um Patienten, die tendenziell mehrere Begleiterkrankungen (Niereninsuffizienz, Dialyse, Diabetes mellitus, hepatorenales Syndrom, terminale Herzinsuffizienz) aufweisen. Ein Ergebnis, das weiterer Forschung bedarf, ist die Tatsache, dass Patienten mit Hyperkaliämie eine erhöhte Mortalität zeigten – jedoch gleichzeitig eine signifikante Verbesserung der LV-Funktion und eine

signifikante Reduktion der QRS-Dauer. Den vorliegenden Ergebnissen zufolge stellt dies jedoch ebenso einen Prädiktor für die Response bzw. Mortalität dar. Interessant wäre es, bei jenem Kollektiv zu evaluieren, ob jene Patienten signifikant häufiger an den extrakardialen Folgen der Grunderkrankung verstorben sind.

**H 7:** Patienten mit Elektrolytstörungen im Sinne von Hyponatriämie und Hypokaliämie zeigen in unserer Erhebung keine signifikant schlechtere CRT-Response. Eine bestehende Hypokaliämie beeinflusste den Effekt der CRT nicht signifikant, wobei auch ergänzend erwähnt werden muss, dass die eingeschlossenen Patienten häufig auch nur eine leichte Hypokaliämie aufwiesen und aufgrund der Herzinsuffizienz ebenso entsprechend diuretisch therapiert werden mussten. Patienten mit laborchemischer Hyponatriämie zeigten ebenso eine signifikante Verkürzung der QRS-Dauer und der LV-Funktion. Da beide Elektrolytmangelzustände häufig mit einer chronischen Niereninsuffizienz einhergehen, hätte man bei dieser Fragestellung jedoch signifikante Ergebnisse erwartet. Selbst bei der Untersuchung zwischen verstorbenen und noch lebenden Patienten fiel kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Natrium- und Kaliummittelwerten der Patienten auf.

### **4.3 Patientencharakteristika**

Die Patientencharakteristika und Indikationen zur CRT der vorliegenden Erhebung entsprechen jenen Patientenkollektiven aus den großen, leitlinienbeeinflussenden Studien zur kardialen Resynchronisationstherapie [16]. Es ist jedoch zu beachten, dass die Patienten lediglich hinsichtlich ischämischer und nichtischämischer Kardiomyopathie untersucht wurden und nicht zwischen dilatativer Kardiomyopathie oder anderen Grunderkrankungen unterschieden wurde.

#### 4.4 Häufigkeit nach Indikationen

Die QRS-Morphologie und -Dauer ist neben der Ejektionsfraktion der wichtigste Parameter zur Indikationsstellung der CRT. Viele Studien haben sich im Vorfeld daran versucht, verlässliche Prädiktoren für ein adäquates Ansprechen der CRT zu identifizieren: mit dem Ergebnis, dass es aus klinischer Sicht am praktikabelsten ist, die QRS-Dauer zu messen und je nach QRS-Morphologie neben den klinischen Beschwerden und der Echokardiografie die weitere Therapie festzulegen [8, 70, 76]. Tatsache ist jedoch, dass schmale QRS-Komplexe  $< 120$  ms und RSB ein geringes Ansprechen auf die CRT prophezeien [82]. Dass in der vorliegenden Analyse der QRS-Komplex  $< 120$  ms keine signifikante schlechte Response zeigte, ist am ehesten darauf zurückzuführen, dass es sich hierbei größtenteils um Patienten handelte, die im Verlauf einen hohen rechtsventrikulären Stimulationsanteil zu erwarten hatten (geplante AV-Knoten Ablation, His-nahe VES mit geplanter Ablation, hochdosiert Antiarrhythmika).

Die Hauptindikation zur CRT stellte die LSB-Morphologie in Kombination mit einer hochgradig eingeschränkten systolischen LV-Funktion (52,1 %). Der rLSB war die dritthäufigste Indikation (11,2 %) direkt nach dem stimulationsbedingten LSB (19,1 %). Wie man anhand des vorliegenden Patientenkollektivs sehen kann, ist der rLSB keine absolute Rarität, weshalb die Differenzierung der elektrokardiografischen Merkmale vor allem nach den vorliegenden Untersuchungsergebnissen klinisch relevant ist. Ein verhältnismäßig großer Anteil an Patienten (10,1 %) mit einem schmalen QRS-Komplex (IVCD  $< 120$  ms) wurde der CRT zugeführt – bei einem Großteil jenes Patientenkollektivs war im Anschluss an die CRT entweder eine AV-Knoten-Ablation vorgesehen oder es bestand eine Schrittmacherempfehlung mit Indikation zur CRT (kurze AV-Zeit mit hohem rechtsventrikulärem Stimulationsanteil).

#### 4.5 Überleben bis 2017

Wie in anderen großen Studien zeigte sich die 5-Jahres-Überlebensrate unter CRT bei 65 %. Mit 39,6 % an gesichert verstorbenen Patienten ist die vorliegende Erhebung deutlich unter den Ergebnissen einer Erhebung von Gaspari et al. [66]. Nimmt man nur jene Patienten, von denen ein Überleben/Tod gesichert ist, so liegt die potenzielle Mortalität unter CRT bei 54 %. Dieses Ergebnis wiederum kommt den vorliegenden Studiendaten sehr nahe. Dieses Ergebnis ist aber auch mitunter auf die Patientenauswahl zurückzuführen.

#### 4.6 Auswirkungen der CRT auf die LV-F- und QRS-Dauer

Bei optimaler Patientenauswahl und entsprechender elektrokardiografischer Verzögerung bzw. intraventrikulärer Erregungsausbreitung ist mit einer Verkürzung der QRS-Dauer zu rechnen, zumal dies – neben der Verbesserung der Belastbarkeit und LV-Funktion – Sinn der CRT ist. Durch eine Synchronisierung zwischen RV- und LV-Kontraktion kommt es zu einer Verbesserung der LV-Funktion und im weiteren Verlauf zum kardialen Remodelling. Zeigt sich nach CRT keine deutliche Verbesserung der LV-Funktion, so ist im klinischen Alltag nicht umgehend mit einer Verbesserung im weiteren langfristigen Verlauf zu rechnen, da aufgrund einer fortgeschritteneren (chronischen) Herzinsuffizienz ein Remodelling nicht mehr möglich zu sein scheint. Ein Großteil ebendieser Patienten verspürt paradoxerweise sogar eine weitere Verschlechterung der Symptomatik unter CRT [114].

Der LSB, der die am häufigsten gestellte Indikation zur CRT in unserem Patientenkollektiv darstellte, zeigte signifikante Verbesserungen der LV-Funktion mit einer ebenso signifikanten Reduktion der QRS-Dauer. Durch die Limitation der retrospektiven Datenerhebung konnten keine weiteren Herzinsuffizienzparameter bestimmt werden, um weitere Unterschiede im Vergleich zur den anderen QRS-Morphologien zu identifizieren. Es zeigte sich jedoch im Vergleich zur elektrokardiografischen rLSB-Morphologie kein

signifikanter Unterschied in der Mortalität. Dieses Ergebnis steht im Widerspruch mit den bisher publizierten Daten von Perrin et al., die im Grunde davon abraten, Patienten mit rLSB einer CRT zuzuführen. Die vorliegenden Daten zeigen im Grunde das Gegenteil, nämlich, dass Patienten mit rLSB – trotz kleinem Patientenkollektiv – in ähnlicher Weise von einer CRT profitieren wie Patienten mit LSB. Eine mögliche Erklärung hierfür ist genau dieselbe Erklärung, die Perrin verwendet hat, um die möglicherweise schlechtere Response in seiner Erhebung zu erklären: nämlich die (erhaltene) septale Erregungsausbreitung, die auch unter LV-Stimulation die Asynchronie reduziert und durch die erhaltene Leitfähigkeit des linken Schenkels die Kontraktion des ventrikulären Myokards steigert.

Die zweihäufigste Indikation zur CRT waren stimulationsbedingte LSB-Morphologien, die bei hohem rechtsventrikulärem Stimulationsanteil und vergesellschaftet eingeschränkter systolischer LV-Funktion ebenso zu einer Verschlechterung der Pumpfunktion führen können und laut Studienlage deutlich von einer Synchronisierung profitieren [69]. Dieses Patientenkollektiv zeigte im Durchschnitt die größte Verzögerung der Erregungsausbreitung mit 182 ms QRS-Breite. Dass jene Patienten nachweislich deutlich von der CRT profitieren und eine entsprechende Verkürzung der QRS-Dauer und der LV-Funktion zeigten, ist mit den leitlinienbeeinflussenden Studien vergleichbar [68]. Patienten einer RSB-Morphologie profitieren bekanntermaßen nicht von einer CRT, was sich neben der geringen Anzahl an Patienten im vorliegenden Kollektiv auch bei der Response und Mortalität widerspiegelte [115].

Bei Patienten mit einer unspezifischen IVCD  $> 120$  ms besteht ab einer QRS-Breite von  $> 150$  ms die Indikation zur CRT – vor dem Hintergrund, dass dieses Patientenkollektiv umso mehr von einer CRT profitiert, je breiter der QRS-Komplex ist. Beim untersuchten Kollektiv liegt die mittlere QRS-Dauer bei 156 ms und es zeigen sich eine signifikante Verbesserung der LV-Funktion und eine Verkürzung der QRS-Dauer nach CRT. Am Ende

des Beobachtungszeitraumes waren 71,8 % der (nachsorgbaren) Patienten gesichert verstorben. Diese Tatsache und das mittlere Überleben unter CRT gehen mit den vorangegangenen Studien einher, sodass eine effektive CRT bei diesem Patientenkollektiv tendenziell schwer zu erzielen ist.

Patienten mit schmalem QRS-Komplex stellten einen verhältnismäßig großen Anteil am Patientenkollektiv der vorliegenden Studie dar. Dies beruhte jedoch hauptsächlich auf der Tatsache, dass diese Patienten entweder an permanentem Vorhofflimmern oder AV-Blöcken I° mit langer PQ-Zeit mit zukünftig hohem RV-Stimulationsanteil litten, sodass eine CRT indiziert war.

Vorhofflimmern und ventrikuläre Extrasystolen wirken sich negativ auf die Effektivität der CRT aus, da es z. B. bei tachykard übergeleitetem Vorhofflimmern vermehrt zu intrinsischer Überleitung kommt und entsprechend die intrinsische (ventrikuläre) Erregungsausbreitung überwiegt, was wiederum zu einer verminderten biventrikulären Stimulationsrate bzw. Response führen kann. Ist dies der Fall und/oder ist die Überleitung auf die Ventrikel bei Vorhofflimmern nicht adäquat medikamentös zu verlangsamen (Frequenzkontrolle), so besteht neben der Katheterablation von Vorhofflimmern noch die Möglichkeit einer kompletten AV-Knoten Ablation [68].

Im Rahmen der Erhebung konnten wir mit dem Alter bei Implantation und einer Steigerung der LV-Funktion unabhängige Prädiktoren für ein Überleben nach CRT identifizieren. Wider Erwarten war weder die QRS-Dauer noch die -Morphologie ein statistisch signifikanter bzw. relevanter Prädiktor.

Im Wesentlichen bestätigte sich nach Auswertung der vorliegenden Daten die Effektivität der CRT – gemessen anhand der vorliegenden Daten. Anders als im Rahmen der Arbeit von Mark Jonathan Perrin et al. [14] dargestellt, zeigt sich bei unserem Patientenkollektiv kein signifikanter Unterschied hinsichtlich Mortalität zwischen Patienten

mit LSB und LSB mit residueller Leitung [14]. Tendenziell fiel sogar ein knapp nicht signifikanter Trend zum längeren Überleben bei Patienten mit rLSB nach CRT auf.

#### **4.7 CRT bei Hypernatriämie**

Hypernatriämie ist bei Patienten mit rezidivierenden Diarrhoen sowie älteren exsikkierten Patienten möglich. Sie kann jedoch auch bei Patienten mit schlecht eingestelltem Diabetes mellitus Typ II auftreten oder aus anderen endokrinologischen Gründen auftreten. Zumeist ist die Ursache multifaktoriell bei multimorbidem Patientenkollektiv – unabhängig davon lässt sich die Hypernatriämie als ein Prädiktor sowohl für die Response als auch für die Mortalität der CRT identifizieren.

#### **4.8 CRT bei Hyperkaliämie**

Im Unterschied zu Patienten mit Hypernatriämie führt die CRT bei Patienten mit Hyperkaliämie zu einer signifikanten Verbesserung der LV-Funktion und einer signifikanten Reduktion der QRS-Dauer. In der Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier bestätigte sich jedoch eine signifikante erhöhte Mortalität unter CRT bei Patienten mit Hyperkaliämie im Vergleich zur Normo- bzw. Hypokaliämie.

Vor allem die diuretische Herzinsuffizienzmedikation kann Hyperkaliämien (z. B. durch Aldosteronantagonisten) verursachen [116]. Häufig ist diese Elektrolytdysbalance auch bei (terminal) niereninsuffizienten Patienten zu finden, was Rückschlüsse auf die Multimorbidität des Patientenkollektives zulässt. Erstaunlich ist jedoch die Tatsache, dass sich bei jenem Patientenkollektiv – wie bei jenem, das von einer CRT profitiert – die LV-Funktion signifikant verbessert und die Dauer des QRS-Komplexes zeitgleich signifikant reduziert. In den bisherigen Untersuchungen zeigte sich eine fehlende Verbesserung der LV-Funktion ohne Verringerung der QRS-Dauer (ausgenommen Patienten mit IVCD < 120 ms)

mit einer erhöhten Mortalität korrelierend. Effekte der CRT.

Die vorliegenden Daten zeigten signifikante Verkürzungen der QRS-Dauer bei allen QRS-Morphologien außer den Erregungsausbreitungsstörungen < 120 ms. Hier zeigt sich paradoxerweise eine Verlängerung der QRS-Dauer, was jedoch auf die initiale Indikation (geplante AV-Knoten Ablation, langer AV-Block mit hohem RV-Stimulationsanteil) zurückzuführen ist. Auch die linksventrikuläre Ejektionsfraktion zeigte sich bei jeder der zugrunde liegenden Erregungsausbreitungsstörungen mit Ausnahme des Rechtsschenkelblocks gebessert. Bei Vorhofflimmern ist zudem die Limitation der echokardiografischen (biplanen) Bestimmung der LV-Funktion zu erwähnen, denn einerseits ist ebendiese unter atrialen oder ventrikulären Arrhythmien (Vorhofflimmern/Vorhofflattern/SVES, VES) nicht eindeutig bestimmbar und andererseits ist diese Untersuchung sowohl erfahrungs- als auch (stark) untersucherabhängig. Die Messgenauigkeit der EF hat eine hohe Intra- und Interobserver-Variabilität [117]. Tendenziell ist jedoch eine Verbesserung der LV-Funktion zu erkennen.

#### **4.9 Limitationen**

Da es sich in der vorliegenden Arbeit um eine retrospektive Erhebung der Daten handelt, konnten ein strukturiertes Follow-up sowie eine Dokumentation aller für diese Erhebung relevanten Parameter nicht gewährleistet werden. Zudem wurde ein Teil der Patienten explizit aus anderen Kliniken oder auch aus dem Ausland zur CRT an das Deutsche Herzzentrum München verlegt und im Anschluss wieder in die initial behandelnde Klinik zurücküberwiesen, sodass die Patienten nicht mehr nachversorgt werden konnten.

Die Hohe Drop-out-Quote ist eine große Limitation der vorliegenden Arbeit, da durch das retrospektive Studiendesign kein durchgehend konsistentes Follow-up erfolgen konnte.

Die im Rahmen der Verlaufskontrollen und präoperativen Diagnostik durchgeführten

Echokardiografien wurden von unterschiedlichen Untersuchern durchgeführt, was ebenfalls eine Limitation darstellt, denn die Messgenauigkeit der EF kann sowohl innerhalb der Untersucher hinweg als auch schnitt- und arrhythmiebedingt deutlich variieren.

Die vorliegende Arbeit ist das Resultat einer retrospektiven Datenerhebung und dementsprechend im Vergleich zu einer randomisierten prospektiven Studie von schwächerer Aussagekraft bezüglich des zukünftigen Patientenscreenings. Dennoch sind die vorliegenden klinischen Daten von klinischer Relevanz, zumal sich elektrokardiografisch die rLSB-Morphologie nicht – wie durch Perrin et al. postuliert – als negativer Prädiktor für die CRT-Response zeigt, sondern eher ein Prädiktor für ein tendenziell längeres Überleben im Vergleich zu den anderen Morphologien zu sein scheint. Auch dieses Ergebnis gilt es, weiterführend zu hinterfragen, denn anders als Perrin et al. postulierten, zeigt das rLSB-Patientenkollektiv kein schlechteres Outcome im Vergleich zum LSB-Kollektiv. Gründe für das tendenziell (jedoch nicht signifikant) längere Überleben dieser Kohorte könnte eine geringere Asynchronie bei erhaltener intrinsischer Erregungsausbreitung sein. Die Areale mit erhaltener Erregungsleitung sind zudem auch vitaler als nicht erregbares Myokard (i. S. einer Blockierung), was das Remodelling ebenso begünstigen könnte. Diese Fragen gilt es, im Rahmen weiterer Erhebungen noch zu klären, jedoch bedarf es hierfür einer multizentrischen, randomisierten Studie.

## 5 Schlussfolgerungen

Den vorliegenden Daten ist zu entnehmen, dass Patienten mit rLSB nicht – wie zuvor postuliert – schlechter von einer CRT profitieren, sondern keine signifikant schlechtere Response/Mortalität unter CRT zeigen als Patienten mit LSB unter CRT. Es ist somit nicht den Empfehlungen von Perrin et al. Folge zu leisten und aufgrund fehlender Response solchen Patienten eine CRT vorzuenthalten. Da die Indikationsstellung zur CRT im klinischen Alltag nicht ständig von elektrophysiologisch erfahrenem ärztlichem Personal gestellt wird, die mit den Kriterien eines rLSB vertraut sind, empfiehlt es sich, weiterhin den Überbegriff eines LSB zu benutzen. Zudem konnten wir zeigen, dass sowohl Patienten mit Hypernatriämie als auch Hyperkaliämie eine erhöhte Mortalität unter CRT aufweisen. Dies lässt jedoch auch auf die Multimorbidität des Patientenkollektivs schließen. Anhand der vorliegenden Daten kann jedoch die Aussage getroffen werden, dass die Response der Patienten schlechter ausfällt, wenn sich unter CRT weder der QRS-Komplex verkürzt noch die LV-Funktion verbessern lässt.

### 5.1 Zusammenfassung

Die CRT bei Patienten mit rLSB zeigt im Vergleich zu Patienten mit LSB keine signifikant höhere Mortalität bzw. Response. Zudem ist der rLSB kein Prädiktor für eine schlechte Response unter CRT, wie zuvor anhand eines deutlich kleineren Patientenkollektivs postuliert wurde. Zeigt sich jedoch nach CRT die LV-Funktion nicht gebessert, so erhöht sich die Mortalität. Selbiges gilt auch für das Alter bei Erstimplantation. Elektrolytstörungen im Sinne einer Hypernatri- und Kaliämie sind ebenso Prädiktoren für eine schlechtere CRT-Response.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, zu widerlegen, dass Patienten mit eingeschränkter systolischer LV-Funktion und Linksschenkelblock mit residueller Leitung im Vergleich zum

Patientenkollektiv mit komplettem Linksschenkelblock und ansonsten gleicher Konstellation eine höhere Mortalität unter kardialer Resynchronisationstherapie zeigen. Hierfür wurden CRT-Implantationsverfahren am deutschen Herzzentrum München zwischen 2006 und 2013 retrospektiv hinsichtlich Mortalität, QRS-Dauer sowie Morphologie und LV-Funktion untersucht. Unter den insgesamt 690 Patienten zeigte sich der Linksschenkelblock mit 52,2 % als häufigste CRT-Indikation, gefolgt vom stimulationsbedingtem LSB (19,1 %). Weitere 11,2 % der Patienten erfüllten die elektrokardiografischen Kriterien für einen rLSB. Das mittlere Alter bei der Implantation betrug 67,5 Jahre, die mittlere LV EF 25,7 % und die mittlere QRS-Dauer 158,4 ms. Durch die CRT konnte QRS-Dauer vor allem bei Patienten mit LSB, LSB und rLSB ebenso statistisch signifikant verkürzt werden. Die LV EF verbesserte sich ebenso statistisch signifikant innerhalb dieser Gruppen. Betreffend der Hauptfragestellung der vorliegenden Arbeit konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit LSB und rLSB unter CRT bestätigt werden. Fehlende Verbesserung der LV EF nach CRT, chronische Nierenerkrankung, Hyperkaliämie, Hybernatriämie und das Alter zu Beginn der CRT erwiesen sich als Prädiktoren für eine höhere Mortalität.

Die CRT bei Patienten mit rLSB zeigt im Vergleich zu Patienten mit LSB also keine signifikante höhere Mortalität. Zudem ist der rLSB kein Prädiktor für eine schlechtere oder fehlende Response unter CRT, wie zuvor anhand eines deutlich kleineren Patientenkollektivs postuliert wurde. Um eine optimale, möglichst hohe Rate an CRT-Respondern zu erhalten, ist die optimale Indikationsstellung von höchster Priorität, was uns die vorliegende Arbeit erneut bestätigt. Die von Perrin et al. postulierte schlechtere Response bei Patienten mit rLSB konnte jedoch nicht bestätigt werden, weshalb bei genanntem Patientenkollektiv weiterhin eine CRT-Indikation besteht und dieses nach der entsprechenden Datenlage keinen signifikant schlechteren Verlauf unter CRT nachweist als das Hauptindikationskollektiv mit LSB.

**Quellen**

- [1] S. Bundesamt, 'Todesursachen: Die 10 häufigsten Todesfälle durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen', 2017.
- [2] M. A. Mamas, M. Sperrin, M. C. Watson, A. Coutts, K. Wilde, C. Burton, U. T. Kadam, C.S. Kwok, A. B. Clark, P. Murchie, I. Buchan, P. C. Hannaford, P.K. Myrint., 'Do patients have worse outcomes in heart failure than in cancer? A primary care-based cohort study with 10-year follow-up in Scotland', *Eur. J. Heart Fail.*, vol. 19, no. 9, pp. 1095–1104, 2017.
- [3] A. J. Moss, 'MADIT-I and MADIT-II', in *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 2003, vol. 14, no. 9 SUPPL.
- [4] S. H. Hohnloser, K. H. Kuck, P. Dorian, R. S. Roberts, J. R. Hampton, and R. Hatala, 'Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction', vol. 351, pp. 2481–2488, 2004.
- [5] K.-H. Kuck, R. Cappato, J. Siebels, and R. Ruppel, 'Randomized Comparison of Antiarrhythmic Drug Therapy With Implantable Defibrillators in Patients Resuscitated From Cardiac Arrest', *Circulation*, vol. 102, no. 7, pp. 748 LP–754, Aug. 2000.
- [6] J. Cleland and J. Daubert, 'The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure', ... *Engl. J. ...*, pp. 1539–1549, 2005.
- [7] T. V Salukhe, K. Dimopoulos, and D. Francis, 'Cardiac resynchronisation may reduce all-cause mortality: meta-analysis of preliminary COMPANION data with CONTA-CD, InSync ICD, MIRACLE and MUSTIC.', *Int. J. Cardiol.*, vol. 93, no. 2–3, pp. 101–3, Feb. 2004.
- [8] J. C. Hsu, S. D. Solomon, M. Bourgon, S. McNitt, I. Goldenberg, H. Klein, A. J. Moss, 'Predictors of super-response to cardiac resynchronization therapy and associated improvement in clinical outcome: The MADIT-CRT (Multicenter Automatic

- Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy) study', *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 59, no. 25, pp. 2366–2373, 2012.
- [9] A. J. Moss, 'Effectiveness of Cardiac Resynchronization Therapy by QRS Morphology in the Multicenter Automatic Defibrillator', 2011.
- [10] F. Ruschitzka, W. T. Abraham, J. P. Singh, J. J. Bax, J. S. Borer, J. Brugada, K. Dickstein, I. Ford, J. Gorcsan 3<sup>rd</sup>, D. Gras, H. Krum, P. Sogaard, J. Holzmeister, Echo CRT Study Group, 'Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex.', *N. Engl. J. Med.*, vol. 369, no. 15, pp. 1395–405, 2013.
- [11] I. Sipahi, T. P. Carrigan, D. Y. Rowland, B. S. Stambler, and J. C. Fang, 'Impact of QRS duration on clinical event reduction with cardiac resynchronization therapy: Meta-analysis of randomized controlled trials', *Arch. Intern. Med.*, vol. 171, no. 16, pp. 1454–1462, 2011.
- [12] M. L. T. Cossio, G. Montalescot, U. Sechtem, S. Achenbach, F. Andreotti, C. Arden, A. Budaj, R. Bugiardini, F. Crea, T. Cuisset, C. Di Mario, J. R. Ferreira, B. J. Gersh, A. K. Gitt, J. S. Hulot, N. Marx, L. H. Opi, M. Pfisterer, E. Prescott, F. Ruschitzka, M. Sabaté, R. Senior, D. P. Taggart, E. E. van der Wal, C. J. Vrints, J. L. Zamorano, H. Baumgartner, J. J. Bax, H. Bueno, V. Dean, C. Deaton, C. Erol, R. Fagard, R. Ferrari, D. Hasdai, A. W. Hoes, P. Kirchhof, J. Knuuti, P. Kolh, P. Lancellotti, A. Linhart, P. Nihoyannopoulos, M. F. Piepoli, P. Ponikowski, P.A. Sirnes, J. L. Tamargo, M. Tendera, A. Torbicki, W. Wijns, S. Windecker; J. Knuuti, M. Valgimigli, M. J. Claeys, N. Donner-Banzhoff, C. Erol, H. Frank, C. Funck-Brentano, O. Gaemperli, J. R. Gonzalez-Juanatey, M. Hamilos, S. Husted, S. K. James, K. Kervinen, S. D. Kristensen, A. P. Maggioni, M. F. Piepoli, A. R. Pries, F. Rome, L. Rydén, M.L.Simoons, P. A. Sirnes, P. G. **Steg**, A. Timmis, W. Wijns, A. Yildirim A, J. L.

- Zamorano, '2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease', *Eur. Heart J.*, vol. 34, no. 38, pp. 2949–3003, 2013.
- [13] D. Birnie, R. A. DeKemp, T. D. Ruddy, A. S. Tang, A. guo, K. Williams, R. Wassenaar, M. Lalonde, R. S. Beanlands, 'Effect of lateral wall scar on reverse remodeling with cardiac resynchronization therapy', *Hear. Rhythm*, vol. 6, no. 12, pp. 1721–1726, 2009.
- [14] M. J. Perrin, M. S. Green, C. J. Redpath, P. B. Nery, A. Keren, R. S. Beanlands, D. H. Birnie, 'Greater response to cardiac resynchronization therapy in patients with true complete left bundle branch block: A PREDICT substudy', *Europace*, vol. 14, no. 5, pp. 690–695, 2012.
- [15] U. C. Hoppe, M. Böhm, R. Dietz, P. Hanrath, H. K. Kroemer, A. Osterspey, A. A. Schmaltz, E. Erdmann, 'Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz', *Z. Kardiol.*, vol. 94, no. 8, pp. 488–509, 2005.
- [16] P. Ponikowski, A. A. Voors, S. D. Anker, H. Bueno, J. G. F. Cleland, A. J. S. Coats, V. Falk, J. R. Gonzalez-Juanatey, V. P. Harjola, E. A. Jankowska, M. Jessup, C. Linde, P. Nihoyannopoulos, J. T. Parissis, B. Pieske, J. P. Riley, G. M. C. Rosano, L. M. Ruilope, F. Ruschitzka, F. H. Rutten, P. van der Meer, '2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure', *Eur. Heart J.*, vol. 37, no. 27, pp. 2129–2200m, 2016.
- [17] G. Jackson, C. R. Gibbs, M. K. Davies, and G. Y. H. Lip, 'Pathophysiology', *BMJ*, vol. 320, no. 7228, pp. 167–170, 2000.
- [18] K. K. L. Ho, J. L. Pinsky, W. B. Kannel, and D. Levy, 'The epidemiology of heart failure: The Framingham Study', *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 22, no. 4 Supplement 1, p. A6 LP-A13, Oct. 1993.
- [19] A. Mosterd and A. W. Hoes, 'Clinical epidemiology of heart failure', *Heart*, vol. 93, no. 9, pp. 1137–1146, 2007.

- [20] M. J. Ackerman, S. G. Priori, S. Willems, C. Berul, R. Brugada, H. Calkins, A. J. Camm, P. T. Ellinor, M. Gollob, R. Hamilton, R. E. Hershberger, D. P. Judge, H. Le Marec, W. J. Kenna, E. Schulze-Bahr, C. Semsarian, J. A. Towbin, H. Watkins, A. Wilde, C. Wolpert, D. P. Zipes, 'HRS/EHRA Expert Consensus Statement on the State of Genetic Testing for the Channelopathies and Cardiomyopathies', *Hear. Rhythm*, vol. 8, no. 8, pp. 1308–1339, Aug. 2011.
- [21] T. Kempf, H. Drexler, and K. C. Wollert, 'Pathophysiologie der Herzinsuffizienz', *Internist (Berl.)*, vol. 48, no. 9, pp. 899–908, Sep. 2007.
- [22] B. Pieske, B. Kretschmann, M. Meyer, C. Holubarsch, J. Weirich, H. Posival, K. Minami, H. Just, G. Hasenfuss, 'Alterations in Intracellular Calcium Handling Associated With the Inverse Force-Frequency Relation in Human Dilated Cardiomyopathy', *Circulation*, vol. 92, no. 5, pp. 1169 LP–1178, Sep. 1995.
- [23] R. M. Carey and H. M. Siragy, 'Newly recognized components of the renin-angiotensin system: Potential roles in cardiovascular and renal regulation', *Endocr. Rev.*, vol. 24, no. 3, pp. 261–271, 2003.
- [24] A. Lymperopoulos, G. Rengo, H. Funakoshi, A. D. Eckhart, and W. J. Koch, 'Adrenal GRK2 upregulation mediates sympathetic overdrive in heart failure', *Nat. Med.*, vol. 13, p. 315, Feb. 2007.
- [25] M. A. Konstam, D. G. Kramer, A. R. Patel, M. S. Maron, and J. E. Udelson, 'Left Ventricular Remodeling in Heart Failure: Current Concepts in Clinical Significance and Assessment', *JACC Cardiovasc. Imaging*, vol. 4, no. 1, pp. 98–108, 2011.
- [26] R. M. Lang, M. Bierig, R. B. Devereux, F. A. Flachskampf, E. Foster, P. A. Pelikka, M. H. Picard, M. J. Roman, J. Seward, J. S. Shanewise, S. D. Solomon, K. T. Spencer, M. St. J. Sutton, W. J. Stewart, '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', *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, vol. 18, no. 12, pp. 1440–1463, Dec. 2005.
- [27] R. M. Lang, M. Bierig, R. B. Devereux, F. A. Flachskampf, E. Foster, P. A. Pellikka, M. H. Picard, M. J. Roman, J. Seward, J. Shanewise, S. Solomon, K. T. Spencer, M. St. J. Sutton, W. Stewart, 'Recommendations for chamber quantification', *Eur. J. Echocardiogr.*, vol. 7, no. 2, pp. 79–108, 2006.
- [28] S. V. Raman and O. P. Simonetti, 'The CMR Examination in Heart Failure', *Heart Fail. Clin.*, vol. 5, no. 3, pp. 283–300, 2009.
- [29] J. J. V. McMurray, M. Packer, a. S. Desai, J. Gong, M. P. Lefkowitz, A. R. Rizkala, J. L. Rouleau, V. C. Shi, S. D. Solomon, K. Swedberg, M. R. Zile, 'Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure', *N. Engl. J. Med.*, vol. 371, no. 11, pp. 993–1004, 2014.
- [30] K. Swedberg and J. Kjekshus, 'Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS)', *Am. J. Cardiol.*, vol. 62, no. 2, pp. 60A–66A, Jan. 1988.
- [31] M. St John Sutton, D. Lee, J. L. Rouleau, S. Goldmann, T. Plappert, E. Braunwald, M. A. Pfeffer, 'Left Ventricular Remodeling and Ventricular Arrhythmias After Myocardial Infarction', *Circulation*, vol. 107, no. 20, pp. 2577–2582, 2003.
- [32] M. Packer, M. R. Bristow, J. N. Cohn, W. S. Colucci, M. B. Fowler, E. M. Gilbert, N. H. Shusterman 'The Effect of Carvedilol on Morbidity and Mortality in Patients with Chronic Heart Failure', *N. Engl. J. Med.*, vol. 334, no. 21, pp. 1349–1355, 1996.
- [33] M. Packer, A. J. S. Coats, M. B. Fowler, H. A. Katus, H. Krum, P. Mohacsi, J. L. Rouleau, M. Tendera, A. Castaigne, E. V. Roecker, M. K. Schultz, C. Staiger, E. L. Curtin, D. L. DeMets, 'Effect of Carvedilol on Survival in Severe Chronic Heart

- Failure', *N. Engl. J. Med.*, vol. 344, no. 22, pp. 1651–1658, 2001.
- [34] M. Packer, M. B. Fowler, E. B. Roecker, A. J. S. Coats, H. A. Katus, H. Krum, P. Mohacsi, J. L. Rouleau, M. Tendera, C. Staiger, T. L. Holcsclaw, I. Amann-Zalan, D. L DeMets, 'Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: Results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study', *Circulation*, vol. 106, no. 17, pp. 2194–2199, 2002.
- [35] MERIT-HF Study Group, 'Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF)', *Lancet*, vol. 353, no. 9169, pp. 2001–7, 1999.
- [36] 'The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial', *Lancet*, vol. 353, no. 9146, pp. 9–13, Jan. 1999.
- [37] M. D. Flather, 'Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS)', *Eur. Heart J.*, vol. 26, no. 3, pp. 215–225, 2004.
- [38] F. Zannad, J. J. V. McMurray, H. Krum, D. J. van Veldhuisen, K. Swedberg, H. Shi, J. Vincent, S. J. Pocock, B. Pitt, 'Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms', *N. Engl. J. Med.*, vol. 364, no. 1, pp. 11–21, 2011.
- [39] B. Pitt, W. Remme, F. Zannad, J. Neaton, F. Martinez, B. Roniker, R. Bittmann, S. Hurley, J. Kleiman, M. Gatlin, 'Eplerenone, a Selective Aldosterone Blocker, in Patients with Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction', *N. Engl. J. Med.*, vol. 348, no. 14, pp. 1309–1321, 2003.
- [40] E. Martens, M. F. Sinner, J. Siebermair, C. Raufhake, B. Beckmann, S. Veith, D. Düvel, G. Steinbeck, S. Käab, 'Incidence of sudden cardiac death in Germany: results from an emergency medical service registry in Lower Saxony.', *Europace*, vol. 16, no. 12, pp. 1752–1758, 2014.

- [41] B. Maron, J. Shirani, L. Poliac, R. Mathenge, W. C. Roberts, and F. O. Mueller, 'Sudden Death in Young Competitive Athletes', *Jama*, vol. 276, no. 3, pp. 199–204, 1996.
- [42] W. B. Kannel, D. R. Gagnon, and L. A. Cupples, 'Epidemiology of sudden coronary death: population at risk', *Can. J. Cardiol.*, vol. 6, no. 10, p. 439–444, 1990.
- [43] G. Wannamethee, A. G. Shaper, P. W. Macfarlane, and M. Walker, 'Risk Factors for Sudden Cardiac Death in Middle-Aged British Men', *Circulation*, vol. 91, no. 6, pp. 1749 LP–1756, Mar. 1995.
- [44] L. G. Escobedo and M. M. Zack, 'Comparison of Sudden and Nonsudden Coronary Deaths in the United States', *Circulation*, vol. 93, no. 11, pp. 2033 LP–2036, Jun. 1996.
- [45] X. Jouven, M. Desnos, C. Guerot, and P. Ducimetière, 'Predicting Sudden Death in the Population', *Circulation*, vol. 99, no. 15, pp. 1978 LP–1983, Apr. 1999.
- [46] H. V. Huikuri, A. Castellanos, and R. J. Myerburg, 'Sudden Death Due to Cardiac Arrhythmias', *N. Engl. J. Med.*, vol. 345, no. 20, pp. 1473–1482, 2001.
- [47] S. J. Connolly, A. P. Hallstrom, R. Cappato, E. B. Schron, K. H. Kuck, D. P. Zipes, H. L. Greene, S. Boczor, M. Domanski, D. Follmann, M. Gent, R. S. Roberts, 'Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study. Cardiac Arrest Study Hamburg. Canadian Implantable Defibrillator Study.', *Eur. Heart J.*, vol. 21, no. 24, pp. 2071–8, 2000.
- [48] D. G. Wyse, P. L. Friedman, and A. E. Epstein, 'A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias', 1997.
- [49] K.-H. Kuck, R. Cappato, J. Siebels, and R. Ruppel, 'Randomized Comparison of

- Antiarrhythmic Drug Therapy With Implantable Defibrillators in Patients Resuscitated From Cardiac Arrest', *Circulation*, vol. 102, pp. 748–755, 2000.
- [50] M. Piepoli, G. Q. Villani, P. Ponikowski, A. Wright, M. D. Flather, and A. J. Coats, 'Overview and meta-analysis of randomised trials of amiodarone in chronic heart failure.', *Int. J. Cardiol.*, vol. 66, no. 1, pp. 1–10, 1998.
- [51] H. U. Klein and S. Reek, 'The MUSTT study: Evaluating, testing and treatment', *J. Interv. Card. Electrophysiol.*, vol. 4, no. SUPPL. 1, pp. 45–50, 2000.
- [52] M. Block, 'Defibrillator and Primary Prevention of Sudden Death: The Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial and the Coronary Artery Bypass Graft ( CABG ) – Patch Trial', vol. 9149, no. 99, 1999.
- [53] S. H. Hohnloser, K. H. Kuck, P. Dorian, R. S. Roberts, J. R. Hampton, R. Hatala, E. Fain, M. Gent, S. J. Connolly, 'Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction.', *NEJM*, vol. 351, no. 24, pp. 2481–8, 2004.
- [54] L. Kober, 'Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure', *N. Engl. J. Med.*, vol. 358, pp. 2678–2687, 2008.
- [55] B. J. Maron and A. Pelliccia, 'The heart of trained athletes: Cardiac remodeling and the risks of sports, including sudden death', *Circulation*, vol. 114, no. 15, pp. 1633–1644, 2006.
- [56] A. Kindermann, W., Dickhuth, H.-H., Nieß, A., Röcker, K., Urhausen, *Sportkardiologie Körperliche Aktivität bei Herzerkrankungen*. 2007.
- [57] S. G. Priori, C. Blomström-Lundqvist, A. Mazzanti, N. Blom, M. Borggrefe, J. Camm, P. M. Elliott, D. Fitzsimons, R. Hatala, G. Hindricks, P. Kirchhof, K. Kjeldsen, K. H. Kuck, A. Hernandez-Madrid, N. Nikolaou, T. M. Norekval, C. Spaulding, D. J. Van Veldhuisen, '2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular

- arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death', *Eur. Heart J.*, vol. 36, no. 41, pp. 2793–2867, 2015.
- [58] C. Linde, C. Leclercq, S. Rex, S. Garrigue, T. Lavergne, S. Cazeau, W. McKenna, M. Fitzgerald, J-C. Deharo, C. Alonso, S. Walker, F. Braunschweig, C. Bailleul, J-C. Daubert, 'Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: Results from the MUltisite STimulation In Cardiomyopathy (MUSTIC) study', *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 40, no. 1, pp. 111–118, 2002.
- [59] A. Auricchio, C. Stellbrink, C. Butter, S. Sack, J. Vogt, A. R. Misier, D. Böcker, M. Block, H. H. Kirkels, A. Kramer, E. Huvelle, 'Clinical Efficacy of Cardiac Resynchronization Therapy Using Left Ventricular Pacing in Heart Failure Patients Stratified by Severity of Ventricular Conduction Delay', *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 42, no. 12, pp. 2109–2116, 2003.
- [60] W. T. Abraham, W. G. Fisher, A. L. Smith, D. B. Delurgio, A. R. Leon, E. Loh, D. Z. Kocovic, M. Packer, A. L. Clavell, D. L. Hayes, M. Ellestad, R. J. Trupp, J. Underwood, F. Pickering, C. Truex, P. McAtee, J. Messenger 'Cardiac Resynchronization in Chronic Heart Failure', *N. Engl. J. Med.*, vol. 346, no. 24, pp. 1845–1853, 2002.
- [61] S. L. Higgins, J. D. Hummel, I. K. Niazi, M. G. Giudici, S. J. Worley, L. A. Saxon, J. P. Boehmer, M. B. Higginbotham, T. De Marco, E. Foster, P. G. Yong, 'Cardiac Resynchronization Therapy for the Treatment of Heart Failure in Patients with Intraventricular Conduction Delay and Malignant Ventricular Tachyarrhythmias', *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 42, no. 8, pp. 1454–1459, 2003.
- [62] M. R. Bristow, L. A. Saxon, J. Boehmer, S. Krueger, D. A. Krass, T. DeMarco. P. Carson, L. DiCarlo, D. McMets, B. G. White, D. W. DeVries, A. Feldman, 'Cardiac-Resynchronization Therapy with or without an Implantable Defibrillator in Advanced

- Chronic Heart Failure’, *N. Engl. J. Med.*, vol. 350, no. 21, pp. 2140–2150, 2004.
- [63] C. Linde, C. Leclercq, S. Rex, S. Garrigue, T. Lacergne, S. Cazeau, W. McKenna, M. Fitzgerald, J-C. Deharo, C. Alonso, S. Walker, F. Braunschweig, C. Bailleul, J-C. Daubert, ‘Reverse mechanical remodeling by biventricular pacing in congestive heart failure: one-year results from patients in atrial fibrillation in the MUSTIC (MULTIsite STimulation in Cardiomyopathy) study’, *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 39, no. 1, p. 124, 2002.
- [64] A. S. L. Tang, G. A. Wells, M. Talajic, M. O. Arnold, R. Sheldon, S. Connolly, S. H. Hohnloser, G. Nichol, D. H. Birnie, J. L. Sapp, R. Yee, J. S. Healey, J. L. Rouleau, ‘Cardiac-Resynchronization Therapy for Mild-to-Moderate Heart Failure’, *N. Engl. J. Med.*, vol. 363, no. 25, pp. 2385–2395, 2010.
- [65] S. Frey, ‘Nachhaltiges „reverse remodeling“ in Patienten mit kardialer Resynchronisationstherapie: Schweizer Langzeit-Daten’, 2013.
- [66] M. Gasparini, C. Leclercq, C-M. Yu, A. Auricchio, J. S. Steinberg, B. Lamp, C. Lersy, F. Leyva, ‘Absolute survival after cardiac resynchronization therapy according to baseline QRS duration: A multinational 10-year experience: Data from the Multicenter International CRT Study’, *Am. Heart J.*, vol. 167, no. 2, pp. 203–209.e1, 2014.
- [67] W. Zareba, H. Klein, I. Cygankiewicz, W. J. Hall, S. McNitt, M. Brown, D. Cannom, J. P. Daubert, M. Eldar, M. R. Gold, J. J. Goldberger, I. Goldenberg, E. Lichtsteinm, H. Pitschner, M. Rashtian, S. Solomin, S. Viskin, P. Wang, A. J. Moss, ‘Effectiveness of cardiac resynchronization therapy by QRS morphology in the multicenter automatic defibrillator implantation trial-cardiac resynchronization therapy (MADIT-CRT)’, *Circulation*, vol. 123, no. 10, pp. 1061–1072, 2011.
- [68] M. Brignole, M. Brignole, A. Auricchio, G. Baron-Esquivias, P. Bordachar, G. Boriani, O-A. Breithardt, J. Cleland, J-C Deharo, V. Delgado, P. M. Elliott, B. Gorenek, C. W.

- Israel, C. Leclercq, C. Linde, L. Mont, L. Padeletti, R. Sutton, P. E. Vardas, '2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy', *Eur. Heart J.*, vol. 15, no. 8, pp. 1070–1118, 2013.
- [69] A. B. Curtis, S. J. Worley, P. B. Adamson, E. S. Chung, I. Niazi, L. Sherfese, T. Shinn, M. St. J. Sutton, 'Biventricular pacing for atrioventricular block and systolic dysfunction.', *N. Engl. J. Med.*, vol. 368, no. 17, pp. 1585–93, 2013.
- [70] E. S. Chung, A. R. Leon, L. Tavazzi, J-P. Sun, P. Nihoyannopoulos, J. Merlino, W. T. Abraham, S. Ghio, C. Leclercq, J. J. Bax, C-M. Yu, J. Gorcsanlll, M. St. J. Sutton, J. Murillo, 'Results of the predictors of response to crt (prospect) trial', *Circulation*, vol. 117, no. 20, pp. 2608–2616, 2008.
- [71] S. Kapetanakis, A. Bhan, F. Murgatroyd, M. T. Kearney, N. Gall, Q. Zhang, C-M. Yu, M. J. Monaghan, 'Real-time 3D echo in patient selection for cardiac resynchronization therapy', *JACC Cardiovasc. Imaging*, vol. 4, no. 1, pp. 16–26, 2011.
- [72] M. Shanks, V. Delgado, A. C. T. Ng, D. Auger, E. A. Q. Mooyaart, M. Bertini, N. A. Marsan, R. J. van Bommel, E. R. Holman, D. Poldermans, M. J. Schalij, J. J. Bax, 'Clinical and echocardiographic predictors of nonresponse to cardiac resynchronization therapy', *Am. Heart J.*, vol. 161, no. 3, pp. 552–557, 2011.
- [73] G. B. Bleeker, T. A. M. Kandorp, H. J. Lamb, E. Boersma, P. Steendijk, A. de Ross, E. E. van der Wall, M. J. Schalij, J. J. Bax, 'Effect of posterolateral scar tissue on clinical and echocardiographic improvement after cardiac resynchronization therapy', *Circulation*, vol. 113, no. 7, pp. 969–976, 2006.
- [74] J. P. Hummel, J. R. Lindner, T. Belcik, J. D. Ferguson, J. M. Mangrum, J. D. Bergin, D. E. Haines, D- E- Lake, J. P. DiMarco, P. Mounsey, 'Extent of myocardial viability predicts response to biventricular pacing in ischemic cardiomyopathy', *Hear. Rhythm*, vol. 2, no. 11, pp. 1211–1217, Nov. 2005.

- [75] C. Ypenburg, M. J. Schalij, G. B. Bleeker, P. Steendijk, E. Boersma, P. Dibbets-Schneider, M. P. M. Stokkel, E. E. van der Wall, J. J. Bax, 'Impact of viability and scar tissue on response to cardiac resynchronization therapy in ischaemic heart failure patients', *Eur. Heart J.*, vol. 28, no. 1, pp. 33–41, 2007.
- [76] J. J. Bax, G. B. Bleeker, T. H. Marwick, S. G. Molhoek, E. Boersma, P. Steendijk, E. van der Wall, M. J. Schalij, 'Left ventricular dyssynchrony predicts response and prognosis after cardiac resynchronization therapy', *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 44, no. 9, pp. 1834–1840, 2004.
- [77] M. Penicka, J. Bartunek, B. De Bruyne, M. Vanderheyden, M. Goethals, M. De Zutter, P. Brugada, Peter Geelen, 'Improvement of Left Ventricular Function after Cardiac Resynchronization Therapy Is Predicted by Tissue Doppler Imaging Echocardiography', *Circulation*, vol. 109, no. 8, pp. 978–983, 2004.
- [78] M. V. Pitzalis, M. Iacoviello, R. Romito, F. Massari, B. Rizzon, G. Luzzi, P. Guida, A. Andriani, F. Mastropasqua, P. Rizzon, 'Cardiac resynchronization therapy tailored by echocardiographic evaluation of ventricular asynchrony', *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 40, no. 9, pp. 1615–1622, 2002.
- [79] C. M. Yu, J. Wing-Hong Fung, Q. Zhang, C.-K. Chan, Y.-S. Chan, H. Lin, L. C. C. Kum, S.-L. Kong, Y. Zhang, J. E. Sanderson, 'Tissue Doppler imaging is superior to strain rate imaging and postsystolic shortening on the prediction of reverse remodeling in both ischemic and nonischemic heart failure after cardiac resynchronization therapy', *Circulation*, vol. 110, no. 1, pp. 66–73, 2004.
- [80] F. W. Prinzen and A. Auricchio, 'Is echocardiographic assessment of dyssynchrony useful to select candidates for cardiac resynchronization therapy? Echocardiography is not useful before cardiac resynchronization therapy if QRS duration is available.', *Circ. Cardiovasc. Imaging*, vol. 1, no. 1, pp. 70–78, 2008.

- [81] A. Auricchio, C. Fantoni, F. Regoli, C. Carbucicchio, A. Goette, C. Geller, M. Kloss, H. Klein, 'With Heart Failure and Left Bundle-Branch Block', no. Lv, 2004.
- [82] G. B. Bleeker, E. R. Holman, P. Steendijk, E. Boersma, E. E. van der Wall, M. J. Schalij, J. J. Bax, 'Cardiac Resynchronization Therapy in Patients With a Narrow QRS Complex', *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 48, no. 11, pp. 2243–2250, 2006.
- [83] C. M. Yu, Y.-S. Chan, Q. Zhang, G. W. K. Yip, C.-K. Chan, L. C.C. Kum, L. Wu, A. P.-W. Lee, Y.-Y. Lam, J. W.-H. Fung, 'Benefits of Cardiac Resynchronization Therapy for Heart Failure Patients With Narrow QRS Complexes and Coexisting Systolic Asynchrony by Echocardiography', *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 48, no. 11, pp. 2251–2257, 2006.
- [84] G. V Chow, 'Epidemiology of Arrhythmias and Conduction Disorder in Older Adults', *Clin Geriatr Med*, vol. 28, no. 4, pp. 539–553, 2012.
- [85] H. Hayashi, Q. Wu, and M. Horie, 'Association between progressive intraventricular conduction disturbance and cardiovascular events', *PLoS One*, vol. 11, no. 7, pp. 1–12, 2016.
- [86] M. Lev, P. N. Unger, K. M. Rosen, and S. Bharati, 'The Anatomic Substrate of Complete Left Bundle Branch Block', *Circulation*, vol. 50, no. 3, pp. 479–486, 1974.
- [87] S. Toyama and K. Suzuki, 'Left bundle branch block', *Nippon rinsho. Japanese J. Clin. Med.*, vol. 31, pp. 2739–2753, 1973.
- [88] L. D. Ostrander, R. L. Brandt, M. O. Kjelsberg, and F. H. Epstein, 'Electrocardiographic Findings Among the Adult Population of a Total Natural Community, Tecumseh, Michigan', *Circulation*, vol. 31, no. 6, pp. 888–898, 1965.
- [89] P. Eriksson, P.-O. Hansson, H. Eriksson, M. Dellborg, 'Current Perspective: Bundle Branch Block in a General Male Population', *Circulation.*, pp. 2494- 2500, 1998.
- [90] B. Hesse, L. A. Diaz, C. E. Snader, E. H. Blackstone, and M. S. Lauer, 'Complete

- bundle branch block as an independent predictor of all-cause mortality: report of 7,073 patients referred for nuclear exercise testing', *Am. J. Med.*, vol. 110, no. 4, pp. 253–259, Mar. 2001.
- [91] N. Bouqata, J. Kheyi, F. Miftah, H. Sabor, A. Bouziane, A. Chaib, A. Benyass, A. Moustaghfir, 'Epidemiological and evolutionary characteristics of heart failure in patients with left bundle branch block – A Moroccan center-based study', pp. 1–9, 2014.
- [92] S. Baldasseroni, A. Gentile, M. Gorini, N. Marchionni, M. Marini, G. Masotti, M. Porcu, A. P. Maggioni, 'Intraventricular conduction defects in patients with congestive heart failure: left but not right bundle branch block is an independent predictor of prognosis. A report from the Italian Network on Congestive Heart Failure (IN-CHF database)', *Ital. Heart J.*, vol. 4, no. 9, p. 607—613, Sep. 2003.
- [93] M. M. Filho, S. F. de Siqueira, R. Costa, O. T. Greco, L. F. Moreira, A. D'Avila, E. K. Heist, 'Conventional Versus Biventricular Pacing in Heart Failure and Bradyarrhythmia: The COMBAT Study', *J. Card. Fail.*, vol. 16, no. 4, pp. 293–300, Apr. 2010.
- [94] A. E. Albertsen, J. C. Nielsen, S. H. Poulson, P. T. Mortensen, A. K. Pedersen, P. S. Hansen, H. K. Jensen, H. Egelblad, 'Biventricular pacing preserves left ventricular performance in patients with high-grade atrio-ventricular block: A randomized comparison with DDD(R) pacing in 50 consecutive patients', *Europace*, vol. 10, no. 3, pp. 314–320, 2008.
- [95] S. Cazeau, C. Leclercq, T. Lavergne, S. Walker, C. Varma, C. Linde, S. Garrigue, L. Kappenberger, G. A. Haywood, M. Santini, C. Bailleul, P. Mabo, A. Lazarus, P. Ritter, T. Levy, W. McKenna, J.- C. Deharo, 'Effects of Multisite Biventricular Pacing in Patients with Heart Failure and Intraventricular Conduction Delay', *N. Engl. J. Med.*,

- vol. 344, no. 12, pp. 873–880, 2001.
- [96] Q. Zhang, D. Ph, R. Omar, and J. W. Fung, ‘Biventricular Pacing in Patients with Bradycardia and Normal Ejection Fraction’, pp. 2123–2134, 2009.
- [97] M. Kindermann, B. Hennen, J. Jung, J. Geisel, M. Böhm, and G. Fröhlig, ‘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.*, vol. 47, no. 10, pp. 1927–1937, 2006.
- [98] J. Y. S. Chan, F. Fang, Q. Zhang, J. W.- H. Fung, O. Razali, H. Azlan, K.- H. Lam, H. C.- K. Chan, C.- M. Yu, ‘Biventricular pacing is superior to right ventricular pacing in bradycardia patients with preserved systolic function: 2-year results of the PACE trial’, *Eur. Heart J.*, vol. 32, no. 20, pp. 2533–2540, 2011.
- [99] G. Boriani, M. Biffi, C. P. Mueller, K.- H. Seidl, R. Grove, J. Vogt, W. Danschel, A. Schuchert, J.- C. Deharo, T. Becker, E. Boulogne, H. J. Trappe, ‘A Prospective Randomized Evaluation of VV Delay Optimization in CRT-D Recipients: Echocardiographic Observations from the RHYTHM II ICD Study’, *Pacing Clin. Electrophysiol.*, vol. 32, no. s1, pp. S120–S125, 209AD.
- [100] W. W. Brabham and M. R. Gold, ‘The role of AV and VV optimization for CRT’, *J. Arrhythmia*, vol. 29, no. 3, pp. 153–161, 2013.
- [101] W. Koglek, W. Kranig, M. Kowalski, E. Stammwitz, A. Oberbichler, and R. Grove, ‘Eine einfache Methode zur Bestimmung des AV-Intervalls bei 2-Kammerschrittmachern’, *Herzschrittmachertherapie & Elektrophysiologie*, vol. 32, no. Suppl 1, p. I/23-I/32, 2004.
- [102] D. Levi, ‘Long Term Trend in the incidence of and survival with heart failure’, *October*, vol. 337, no. 18, pp. 1–7, 2002.

- [103] A. Kashani and S. S. Barold, 'Significance of QRS complex duration in patients with heart failure', *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 46, no. 12, pp. 2183–2192, 2005.
- [104] M. Guglin and A. B. Curtis, 'QRS duration criteria to select patients for cardiac resynchronization therapy: Cardiac resynchronization therapy: 150 is not a magic number!', *Circ. Arrhythmia Electrophysiol.*, vol. 6, no. 2, pp. 429–435, 2013.
- [105] P. N. Peterson, M. A. Greiner, L. G. Qualls, S. M. Al-Khatib, J. P. Curtis, G. F. Fonarow, S. C. Hammill, P. A. Heidenreich, B. G. Hammill, J. P. Piccini, A. F. Hernandez, L. H. Curtis, F. A. Masoudi, 'QRS duration, bundle-branch block morphology, and outcomes among older patients with heart failure receiving cardiac resynchronization therapy.', *Jama*, vol. 310, no. 6, pp. 617–26, 2013.
- [106] S. Iuliano, S. G. Fisher, P. E. Karasik, R. D. Fletcher, and S. N. Singh, 'QRS duration and mortality in patients with congestive heart failure', *Am. Heart J.*, vol. 143, no. 6, pp. 1085–1091, Jun. 2002.
- [107] W. Abraham, 'CRT in Chronic heart failure', *Methods*, vol. 346, no. 24, pp. 785–791, 2002.
- [108] G. S. Wagner, P. Macfarlane, H. Wellens, M. Josephson, A. Gorgels, D. M. Mirvis, O. Pahlm, B. Surawicz, P. Kligfield, R. Childers, L. S. Gettes, 'AHA/ACCF/HRS Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram. Part VI: Acute Ischemia/Infarction A Scientific Statement From the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical', *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 53, no. 11, pp. 1003–1011, 2009.
- [109] B. J. Padanilam, K. E. Morris, J. A. Olson, J. S. Rippy, M. N. Walsh, N. Subramanian, A. Vidal, E. N. Prystowsky, L. A. Steinberg, 'The surface electrocardiogram predicts risk of heart block during right heart catheterization in patients with preexisting left bundle branch block: implications for the definition of complete left bundle branch

- block.’, *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, vol. 21, no. 7, pp. 781–5, Jul. 2010.
- [110] F. A., *Discovering Statistics Using SPSS*. London, 2009.
- [111] A. Ziegler, S. Lange, and R. Bender, ‘Überlebenszeitanalyse: Eigenschaften und Kaplan-Meier Methode’, *DMW - Dtsch. Medizinische Wochenschrift*, vol. 132, no. S 01, pp. e36–e38, 2007.
- [112] M. G. Bongiorno, H. Burri, J. C. Deharo, C. Starck, C. Kennergren, L. Saghy, A. Rao, C. Tascini, N. Lever, A. Kutarski, I. F. Lozano, N. Strathmore, R. Costa, L. Epstein, C. Love, C. Blomstrom- Ludqvist, ‘2018 EHRA expert consensus statement on lead extraction: Recommendations on definitions, endpoints, research trial design, and data collection requirements for clinical scientific studies and registries: Endorsed by APHRS/HRS/LAHRs’, *Europace*, vol. 20, no. 7, pp. 1217–1217j, 2018.
- [113] G. Rostand, G. Victor, and S. G. Rostand, ‘in Renal’, pp. 1053–1062.
- [114] S. L. Higgins, J. D. Hummel, I. K. Niazi, M. C. Giudici, S. J. Worley, L. A. Saxon, J. P. Boehmer, M. B. Higginbotham, T. DeMarco, E. Foster, P. G. Yong, ‘Cardiac Resynchronization Therapy for the Treatment of Heart Failure in Patients with Intraventricular Conduction Delay and Malignant Ventricular Tachyarrhythmias’, *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 42, no. 8, pp. 1454–1459, 2003.
- [115] J. L. Fleg, D. N. Das, E. G. Lakatta, ‘Right Bundle Branch Block : Long-Term Prognosis in Apparently Healthy Men’, *J. Am Coll Cardiol.*, vol. 1, no. 3, pp. 887-892, 1983.
- [116] A. S. Desai, K. Swedberg, J. J. V. McMurray, C. B. Granger, S. Yusuf, J. B. Young, M. E. Dunlap, S. D. Solomon, J. W. Hainer, B. Olofsson, E. L. Michelson, M. A. Pfeiffer, ‘Incidence and Predictors of Hyperkalemia in Patients With Heart Failure. An Analysis of the CHARM Program’, *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 50, no. 20, pp. 1959–1966, 2007.

- 
- [117] C. H. Papadopoulos, D. Oikonomidis, E. Lazaris, and P. Nihoyannopoulos,  
‘Echocardiography and cardiac arrhythmias’, *Hell. J. Cardiol.*, pp. 1–10, 2018.

**Eigene Publikationen und Kongressbeiträge im Zusammenhang mit dieser Dissertation**

- G. Von Olshausen, C. Lennerz, C. Grebmer, H. Pavaci, C. Kolb, Shock whilst gardening-implantable defibrillators & lawn mowers. *QJM*. 107(2):147-9. (2014) doi: 10.1093/qjmed/hct180. Epub 2013 Sep 9.
- M. Orban, D. Braun, C. Sonne, M. Orban, R. Thaler, C. Grebmer, H. Lesevic , A. Schömig, J. Mehilli, S. Massberg, J. Hausleiter, Dangerous liaison: successful percutaneous edge-to-edge mitral valve repair in patients with end stage systolic heart failure can cause left ventricular thrombus formation. *J.EuroIntervention*. 10(2):253-9. (2014) doi: 10.4244/EIJV10I2A41.
- C. Lennerz, H. Pavaci, C. Grebmer, G. von Olshausen, V. Semmler , A. Buiatti, T. Reents, S. Ammar, I. Deisenhofer , C. Kolb, Forces applied during transvenous implantable cardioverter defibrillator lead removal. *Biomed Res Int*. 183483. (2014) doi: 10.1155/2014/183483. Epub 2014 May 21.
- BM Kaess, S. Ammar, T. Reents, R. Dillier, C. Lennerz, V. Semmler, C. Grebmer, F. Bourier, A. Buiatti, C. Kolb, I. Deisenhofer, G. Hessling, Comparison of safety of left atrial catheter ablation procedures for atrial arrhythmias under continuous anticoagulation with apixaban versus phenprocoumon. *Am J Cardiol*. 1;115(1):47–51. (2015) doi: 10.1016/j.amjcard.2014.10.005. Epub 2014 Oct 12.
- G. Andrikopoulos, S. Tzeis, S. Asbach, V. Semmler, C. Lennerz, U. Solzbach, C. Grebmer, A. Kloppe, N. Klein, S. Pastromas, J. Biermann, C. Kolb, SPICE Study Investigators. A stepwise electrocardiographic algorithm for differentiation of mid septal vs. Apical right ventricular lead positioning: the SPICE ECG substudy. *Europace*. 17(6):915–20. (2015) doi: 10.1093/europace/ euu344. Epub 2015 Jan 8.

- T. Reents, A. Buiatti, S. Ammar, R. Dillier, V. Semmler, M. Telishevskaja, F. Bourier, C. Lennerz, C. Grebmer, B. Kaess, C. Kolb, G. Hessling, I. Deisenhofer, Catheter Ablation of Ventricular Arrhythmias using a Fluoroscopy Image Integration Module. *Pacing Clin Electrophysiol.* 38(6):700-5. (2015) doi: 10.1111/pace.12635. Epub 2015 Apr 22.
- M. Orban, D. Braun, M. Orban, C. Grebmer, D. Sibbing, R. Thaler, J. Tittus, F. Wimbauer, H. Lesevic, C. Sonne, J. Mehilli, I. Ott, M. Näbauer, S. Massberg, P. Boekstegers, J. Hausleiter, Long-term outcome of patients with severe biventricular heart failure and severe mitral regurgitation after percutaneous edge to edge mitral valve repair. *J Interv Cardiol.* 28(2):164-71. (2015) doi: 10.1111/joic.12193. Epub 2015 Apr 10.
- F. Bourier, T. Reents, S. Ammar-Busch, A. Buiatti, C. Grebmer, M. Telishevskaja, A. Brkic, V. Semmler, C. Lennerz, B. Kaess, M. Kottmaier, C. Kolb, I. Deisenhofer, G. J. Hessling, Sensor Based Electromagnetic Navigation (Mediguide): How Accurate Is It? A Phantom Model Study. *Cardiovasc Electrophysiol.* 18. (2015) doi: 10.1111/jce.12741.
- D. Scherr, H. Yarmohammadi, A. Klein, H. G. Calkins, E. Bertaglia, C. Grebmer, I. V. Deisenhofer, S. Miyazaki, Y. Iesaka, M. Manninger-Wuenschel, J. Ebner, J. E. Marine, Incidence and Predictors of Left Atrial Thrombus Prior to Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: A Multi-Center Study. (Poster Presentation, Nice, 2016)
- F. Bourier, G. Hessling, S. Ammar-Busch, M. Kottmaier, A. Buiatti, C. Grebmer, M. Telishevskaja, V. Semmler, C. Lennerz, C. Schneider, C. Kolb, I. Deisenhofer, T. Reents, Electromagnetic contact-force sensing electrophysiological catheters: How accurate is the technology? *J. cardiovasc. Electrophysiology.* 8. (2015) doi: 10.1111/jce.12886
- S. Asbach, C. Lennerz, V. Semmler, C. Grebmer, U. Solzbach, A. Kloppe, N. Klein, I. Szendey, G. Andrikopoulos, S. Tzeis, C. Bode, Kolb C, SPICE STUDY INVESTIGATORS. Impact of The Right Ventricular Lead Position on Clinical Endpoints in CRT Recipients - A Subanalysis of The Multicenter Randomized SPICE Trial. *Pacing Clin Electrophysiol.* 8.

(2015) doi: 10.1111/pace.12793

- F. Bourier, T. Reents, S. Ammar-Busch, V. Semmler, M. Telishevska, M. Kottmaier, C. Lennerz, C. Grebmer, C. Kolb, I. Deisenhofer, G. Hessling, Transseptal puncture guided by CT-derived 3D-augmented fluoroscopy: Transseptal puncture guided by 3D-fluoroscopy. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 7. (2015) doi: 10.1111/jce.1288
- F. Bourier, T. Reents, S. Ammar-Busch, A. Buiatti, M. Kottmaier, V. Semmler, M. Telishevska, A. Brkic, C. Grebmer, C. Lennerz, C. Kolb, G. Hessling, I. Deisenhofer, Evaluation of a new very low dose imaging protocol: feasibility and impact on X-ray dose levels in electrophysiology procedures. *Europace.* 20. (2015) pii: euv364.
- G. von Olshausen, C. Lennerz, V. Semmler, C. Grebmer, T. Reents, S. Ammar-Busch, A. Buiatti, F. Bourier, I. Deisenhofer, C. Kolb, Electromagnetic interference in implantable cardioverter defibrillators: present but rare. *Clin Res Card.*;105(8):657-65. (2016) doi: 10.1007/s00392-016-0965-1. Epub 2016 Jan 29.
- C. Lennerz, H. Pavaci, C. Grebmer, V. Semmler, F. Bourier, B. Haller, T. Reents, G. Hessling, I. Deisenhofer, C. Kolb, Electromagnetic Interference in Cardiac Implantable Electronic Devices: Is the Use of Smartphones Safe? *Am Coll Cardiol.* 3;69(1):108–110. (2017) doi: 10.1016/j.jacc.2016.10.046.
- M. Orban, M. Orban, H. Lesevic, D. Braun, S. Deseive, C. Sonne, L. Hutterer, C. Grebmer, A. Khandoga, J. Pache, J. Mehilli, H. Schunkert, A. Kastrati, C. Hagl, A. Bauer, S. Massberg, P. Boekstegers, M. Naebauer, I. Ott, J. Hausleiter, Predictors for long-term survival after transcatheter edge-to-edge mitral valve repair. *J Interv Cardiol.*;30(3):226–233. (2017) doi: 10.1111/joic.12376. Epub 2017 Mar 28.
- M. Kottmaier, F. Bourier, T. Reents, A. Reiter, M. Kornmayer, V. Semmler, M. Telishevska, K. Koch-Büttner, M. Deiss, S. Brooks, C. Grebmer, C. Lennerz, C. Kolb, G. Hessling, I. Deisenhofer, Safety and Feasibility of Subcutaneous Purse-String Suture of the Femoral

- Vein After Electrophysiological Procedures on Uninterrupted Oral Anticoagulation. *Am J Cardiol.* 1;119(11):1781–1784. (2017) doi: 10.1016/j.amjcard.2017.03.006. Epub 2017 Mar 16.
- M. Kottmaier, F. Bourier, V. Semmler, M. Telishevska, K. Koch-Büttner, C. Lennerz, S. Lengauer, M. Kornmayer, E. Rousseva, S. Brooks, A. Brkic, C. Grebmer, C. Kolb, G. Hessling, I. Deisenhofer, T. Reents, Catheter ablation of left atrial arrhythmias on uninterrupted oral anticoagulation with vitamin K antagonists: What is the relationship between international normalized ratio, activated clotting time, and procedure-related complications? *J Cardiovasc Electrophysiol.* 28(12):1415-1422. (2017) doi: 10.1111/jce.13314. Epub 2017 Sep 1.
- M. Kottmaier, F. Bourier, H. Pausch, T. Reents, V. Semmler, M. Telishevska, K. Koch-Büttner, C. Lennerz, S. Lengauer, M. Kornmayer, E. Rousseva, S. Brooks, A. Brkic, S. Ammar-Busch, B. Kaess, R. Dillier, C. Grebmer, C. Kolb, G. Hessling, I. Deisenhofer, Safety of Uninterrupted Periprocedural Edoxaban Versus Phenprocoumon for Patients Who Underwent Left Atrial Catheter Ablation Procedures. *Am J Cardiol.* 15;121(4):445–449. (2018) doi: 10.1016/j.amjcard.2017.11.015. Epub 2017 Nov 23.
- P. Blažek, J. Ferri-Certić, H. Vražić, C. Lennerz, C. Grebmer, K. Kaitani, M. Karch, B. Starčević, V. Semmler, C. Kolb, Pacemaker Implantation Associated Myocardial Micro-Damage: A Randomised Comparison between Active and Passive Fixation Leads. *Sci Rep.* 20;8(1):4870. (2018) doi: 10.1038/s41598-018-23209-5.
- C. Lennerz; M. Connor, L. Horlbeck, J. Michel, S. Weigand, C. Grebmer, P. Blazek, A. Brkic, V. Semmler, B. Haller, T. Reents, G. Hessling, I. Deisenhofer, P. Whittaker, M. Lienkamp, C. Kolb, Electric Cars and Electromagnetic Interference With Cardiac Implantable Electronic Devices: A Cross-sectional Evaluation. *Ann Intern Med.* 4;169(5):350–352. (2018) doi: 10.7326/M17-2930. Epub 2018 Apr 24.

- S. Weigand, M. Karl, A. Brkić, C. Lennerz, C. Grebmer, P. Blažek, M. Kornmayer, C. Schaarschmidt, L. Wesemann, T. Reents, G. Hessling, I. Deisenhofer, C. Kolb, The impact of multipole pacing on left ventricular function in patients with cardiac resynchronization therapy – A real-time three-dimensional echocardiography approach. *Int J Cardiol.* 1;272:238–243. (2018) doi: 10.1016/j.ijcard.2018.08.033. Epub 2018 Aug 15.
- T. Reinhold, R. Belke, T. Hauser, C. Grebmer, C. Lennerz, V. Semmler, C. Kolb, Cost Saving Potential of an Early Detection of Atrial Fibrillation in Patients after ICD Implantation. *Biomed Res Int.* 14;2018:3417643. (2018) doi: 10.1155/2018/3417643. eCollection 2018.
- C. Grebmer, C. Lennerz, A. Brkic, P. Blazek, S. Weigand, V. Semmler, M. Kottmaier, F. Bourier, L. Friedrich, E. Risse, S. Brooks, M. Kornmayer, M. Telishevska, T. Reents, C. Kolb, G. Hessling, I. Deisenhofer, Prevalence and clinical correlates of spontaneous echo contrast in patients on oral anticoagulation undergoing catheter ablation for atrial fibrillation. *International Journal of clinical cardiology*,(2019) doi: 10.23937/2378-2951/1410151