

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München
Vorstand: Prof. Dr. Steffen Massberg

Prädiktoren und Ursachen der CRT-Nonresponse im klinischen Alltag

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Karolina Zeh

aus

Marktrechwitz

2021

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatteerin:	PD Dr. Stephanie Fichtner
Mitberichterstatte:	PD Dr. Nikolaus Sarafoff Prof. Dr. Christopher Reithmann
Mitbetreuung durch die promovierte Mitarbeiterin:	Dr. Ina Klier
Dekan:	Prof. Dr. Thomas Gudermann
Tag der mündlichen Prüfung:	23.12.2021

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	III
Abbildungsverzeichnis	V
Tabellenverzeichnis	VIII
Abkürzungsverzeichnis	IX
1 Einleitung.....	1
1.1 Chronische Herzinsuffizienz.....	1
1.1.1 Definition und Terminologie.....	1
1.1.2 Epidemiologie	2
1.1.3 Ätiologie und Pathophysiologie	3
1.1.4 Klinik	4
1.1.5 Diagnostik	4
1.1.6 Therapie.....	6
1.2 Kardiale Resynchronisationstherapie (CRT).....	8
1.2.1 Pathophysiologie und Funktion der CRT.....	8
1.2.2 Indikation	9
1.2.3 Übersicht wichtiger randomisierter Studien zur CRT	10
1.3 CRT-Nonresponse.....	11
1.3.1 Prädiktoren der CRT-Response	11
1.3.2 CRT-Optimierung.....	13
1.3.3 Behandlungsstrategien für CRT-Nonresponder im klinischen Alltag	14
2 Zielsetzung	16
3 Methoden	17
3.1 Studiendesign.....	17
3.2 Patientenkollektiv	17
3.3 Datenerhebung	18
3.3.1 Messparameter für die Gesamtstichprobe	19
3.3.2 Ermittlung der CRT-Response	23
3.3.3 Messparameter für die Stichprobe unklarer CRT-Nonresponder.....	24
3.3.4 Fallbeispiel: Nonresponder-Management mithilfe eines PET-CTs	26
3.4 Statistische Analyse.....	27
4 Ergebnisse.....	28

4.1	Erhebung der CRT-Responder-Rate	28
4.1.1	Bestimmung der Response durch die Kombination aus klinischen, echokardiografischen und laboranalytischen Faktoren	28
4.1.2	Bestimmung der Response durch jeden einzelnen Faktor.....	30
4.2	Basisdaten der CRT-Responder und CRT-Nonresponder	33
4.3	Statistischer Vergleich und Prädiktoren-Potential der Basisvariablen .	36
4.3.1	Basisvariablen mit signifikantem Unterschied zwischen CRT-Respondern und CRT-Nonrespondern	36
4.3.2	Basisvariablen ohne signifikanten Unterschied zwischen CRT-Respondern und CRT-Nonrespondern	39
4.3.3	Prädiktoren-Potential relevanter Basisvariablen	39
4.4	Gründe der CRT-Nonresponse	41
4.5	Auswertung des Laufzettels bei CRT-Nonresponder	45
4.6	Fallbeispiel: CRT-Nonresponder-Management mithilfe eines PET-CTs als bildgebendes Verfahren	47
5	Diskussion	51
5.1	Studiendesign und Follow-up-Zeiträume.....	51
5.2	Definition der CRT-Response-Kriterien	52
5.3	Erhebung der CRT-Responder-Rate	55
5.4	Prädiktoren der CRT-Nonresponse im Vergleich	57
5.5	Gründe der CRT-Nonresponse und Management im klinischen Alltag.	60
5.5.1	Management von CRT-Patienten mit Komorbiditäten.....	60
5.5.2	Allgemeines klinisches Management von CRT-Nonrespondern	64
5.6	Limitationen	66
6	Zusammenfassung.....	67
	Literaturverzeichnis	69
	Anhang.....	81
	Danksagung.....	89
	Affidavit	90

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ätiologie der chronischen Herzinsuffizienz (10).....	3
Abbildung 2: Diagnostischer Algorithmus zur Diagnose der chronischen Herzinsuffizienz (2).....	5
Abbildung 3: Schematische Darstellung eines biventrikulären Schrittmachers (42).....	8
Abbildung 4: Einflussfaktoren der CRT-Response (41),.....	12
Abbildung 5: Involviertes ärztliches Personal in die Behandlung von CRT-Nonrespondern nach Varma et al. (87)	15
Abbildung 6: Flussdiagramm der Patientenakquise und CRT-Response-Einteilung mit Angabe von Patientenzahlen	18
Abbildung 7: Charakteristischer Befund im EKG bei komplettem Linksschenkelblock (91)	20
Abbildung 8: Schematische Darstellung einer quadripolaren Sonde mit möglichen Stimulationsvektoren (95)	23
Abbildung 9: CRT-Response-Rate (ermittelt durch die Faktoren NYHA, LVEF und NT-proBNP).....	28
Abbildung 10: LVEF-Verteilung im Prä-Post-Implantations-Vergleich der CRT-Responder und -Nonresponder	29
Abbildung 11: NT-proBNP-Verteilung im Prä-Post-Implantations-Vergleich der CRT-Responder und -Nonresponder	29
Abbildung 12: NYHA-Klassen-Verteilung im Prä-Post-Implantations-Vergleich der CRT-Responder und -Nonresponder	30
Abbildung 13: QRS-Breite im Prä-Post-Implantations-Vergleich der CRT-Responder und -Nonresponder	30
Abbildung 14: NYHA-Response-Rate	31
Abbildung 15: Verteilung der Klassen-Verbesserung oder -Verschlechterung bei NYHA-Respondern und NYHA-Nonrespondern	31
Abbildung 16: LVEF-Response-Rate	32

Abbildung 17: Verteilung der prozentualen LVEF-Verbesserung oder -Verschlechterung bei LVEF-Respondern und LVEF-Nonrespondern	32
Abbildung 18: NT-proBNP-Response-Rate	33
Abbildung 19: Verteilung der prozentualen NT-proBNP-Verbesserung oder -Verschlechterung bei NT-proBNP-Respondern und -Nonrespondern.....	33
Abbildung 20: Verteilung der BIV-Stimulationsanteil-Basisdaten bei CRT-Respondern und -Nonrespondern	36
Abbildung 21: Verteilung der Herzrhythmus-Basisdaten bei CRT-Respondern und -Nonrespondern	37
Abbildung 22: Verteilung der MR-Basisdaten bei CRT-Respondern und -Nonrespondern	37
Abbildung 23: Verteilung der NYHA nach funktionellen Klassen bei CRT-Respondern und -Nonrespondern	38
Abbildung 24: Verteilung der Niereninsuffizienz-Basisdaten bei CRT-Respondern und -Nonrespondern	38
Abbildung 25: Vergleich der LVEF-Basisdaten bei CRT-Respondern und -Nonrespondern	39
Abbildung 26: Ermittelte Ursachen der CRT-Nonresponse mit Angabe weiterer Ursachen der Untergruppen	41
Abbildung 27: Ursachen der Arrhythmie bei CRT-Nonrespondern.....	42
Abbildung 28: Extrakardiale Ursachen bei CRT-Nonrespondern	43
Abbildung 29: Ursachen der Unklaren Nonresponse (NR) bei CRT-Nonrespondern.....	44
Abbildung 30: Fallbeispiel – Darstellung des vitalen Myokardgewebes im PET-CT	48
Abbildung 31: Fallbeispiel – QRS-Komplex während der Optimierung des LV-Delays in Ableitung II.....	49
Abbildung 32: Fallbeispiel – Verlauf der LVEF (in %, links) und des NT-proBNPs (in pg/ml, rechts).....	50

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 33: Vergleich der klinischen, echokardiografischen und laboranalytischen Response	57
Abbildung 34: Verteilung der NT-proBNP-Baseline-Werte bei CRT-Respondern und -Nonrespondern	88
Abbildung 35: Verteilung der QRS-Breite-Baseline-Werte bei CRT-Respondern und -Nonrespondern	88

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Zusammenfassung wichtiger Studien zur CRT (41)	10
Tabelle 2: Einteilung der NYHA-Klassifikation (10)	19
Tabelle 3: Einteilung der Niereninsuffizienz	22
Tabelle 4: Auswahl der demographischen und klinischen Daten der Patienten vor CRT-Implantation	35
Tabelle 5: CRT-Response-Prädiktorenpotential relevanter Variablen.....	40
Tabelle 6: Ergebnisse der diagnostischen Mittel des Laufzettels bei CRT-Nonrespondern.....	45
Tabelle 7: Fallbeispiel – Patientencharakteristika.....	47
Tabelle 8: Vergleich der vorliegenden Studie mit Response-Studien hinsichtlich der Kriterien und des Follow-up-Zeitraums.....	52
A.3 Tabelle 9: Demographische und klinische Daten der Patienten vor CRT-Implantation.....	84
A.4 Tabelle 10: Vergleich der Variablen vor Implantation und zum Follow-up-Zeitpunkt.....	86

Abkürzungsverzeichnis

ACEI	ACE-Hemmer
ARB	Angiotensin1-Rezeptorblocker
AV	atrio-ventrikulär
BIV	biventrikulär
BNP	Brain natriuretic Peptide
bzw.	beziehungsweise
CCS	Clinical Composite Score
CKD-EPI-Formel	Berechnung der GFR nach Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
COPD	Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung
CRT	Kardiale Resynchronisationstherapie
CRT-D	Defibrillator mit kardialer Resynchronisationstherapie
CRT-P	Schrittmacher mit kardialer Resynchronisationstherapie
CT	Computertomographie
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
DZHK	Deutsches Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung
EDV	Enddiastolisches Ventrikelvolumen
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
GDMT	guideline-directed medical therapy
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HFmrEF	heart failure with midrange ejection fraction
HFpEF	heart failure with preserved ejection fraction
HFrEF	heart failure with reduced ejection fraction
HR	Hazard Ratio: Verwendung in der Überlebenszeitanalyse
HTx	Herztransplantation
I, II, III, aVR, aVL, aVF	Extremitätenableitungen nach Einthoven und Goldberger im EKG
ICD	Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
ICM	Ischämische Kardiomyopathie
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität München
LSB	Linksschenkelblock
LV	linksventrikulär
LVAD	Linksventrikulärer Assist-Device

Abkürzungsverzeichnis

LVEDD	Linksventrikulärer enddiastolischer Diameter
LVEDV	Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVESD	Linksventrikulärer endsystolischer Diameter
LVESV	Linksventrikuläres endsystolisches Volumen
MR	Mitralklappeninsuffizienz
MRA	Mineralokortikoid-Rezeptorantagonist
MRT	Magnetresonanztomographie
NT-proBNP	N-terminales Fragment des Brain natriuretic Peptide
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds Ratio: erklärt die Stärke eines Zusammenhangs von zwei Merkmalen
PET	Positronenemissionstomographie
Q1, Q3	Erstes Quartil, drittes Quartil
QRS	Q, R und S Zacken: repräsentieren die intraventrikuläre Erregungsausbreitung
RCTs	Randomisierte kontrollierte Studien
RSB	Rechtsschenkelblock
SGLT-2	Natrium-Glucose-Cotransporter-2
SV	Schlagvolumen
V1, V2, V5, V6	Brustwandableitungen nach Wilson im EKG
vs.	versus
VES	Ventrikuläre Extrasystolen
VHF	Vorhofflimmern
VV	interventrikulär

Studien

ADVANCE CRT	Advance Cardiac Resynchronization Therapy Registry
CARE-HF	Cardiac Resynchronization-Heart Failure
COMPANION	Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Heart Failure
MADIT-CRT	Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy
MIRACLE-ICD	Multicenter InSync Implantable Cardioverter Defibrillator Trial
PROSPECT	Predictors of Response to CRT
SPRINT	Systolic Blood Pressure Intervention Trial

1 Einleitung

1.1 Chronische Herzinsuffizienz

1.1.1 Definition und Terminologie

Die „Herzinsuffizienz ist ein klinisches Syndrom unterschiedlicher Ätiologie“ (1), welches durch Struktur- und Funktionsabnormalitäten des Herzens verursacht wird. Dies führt zu einer reduzierten kardialen Auswurfleistung und erhöhten Füllungsdrücken in Ruhe und bei Belastung. Es kann isoliert jeweils eine der Herzkammern betroffen sein, woraus eine Links- oder Rechtsherzinsuffizienz resultiert. Meist kommt es im Verlauf einer Linksherzinsuffizienz zu Symptomen einer Rechtsherzinsuffizienz, in Folge derer sich eine Globalherzinsuffizienz einstellt (1, 2) (Symptome siehe Punkt 1.1.4).

Zur Einteilung der Herzinsuffizienz wird von verschiedenen Terminologien gesprochen:

Der **zeitliche Verlauf** bei der Entwicklung einer Herzinsuffizienz beschreibt die Differenzierung zwischen einem chronischen und einem akuten Geschehen. Dem chronischen Verlauf liegt eine Grunderkrankung zugrunde, die zu einem irreversiblen Schaden der Herzfunktion führt. Der akute Prozess zeichnet sich durch eine rasche Entwicklung und Verschlechterung innerhalb von 24 Stunden aus, welche meist im Rahmen einer Dekompensation bei chronischer Herzinsuffizienz auftritt und lebensbedrohlich sein kann. Zudem verschlechtert jede akute Dekompensation die Langzeitprognose (3, 4). Im Verlauf dieser Arbeit wird aufgrund des thematischen Zusammenhangs näher auf die chronische Herzinsuffizienz eingegangen.

Des Weiteren kann die Herzinsuffizienz nach der **Auswurffraktion des Herzens** beurteilt werden. Die Auswurffraktion entspricht der Ejektionsfraktion (EF), welche sich aus der Division des Schlagvolumens (SV) durch das enddiastolische Ventrikelvolumen (EDV) ergibt.

$$EF = \frac{SV}{EDV} \times 100$$

Der Normwert der EF liegt bei über 50 %.

Anhand der EF ergeben sich drei Einteilungen der Herzinsuffizienz. Von einer **HFrEF** (heart failure with reduced ejection fraction) spricht man, wenn die EF unter 40 % beträgt, meist als Folge einer Kontraktionsstörung des Myokards mit Dilatation der linken Herzkammer, was einer systolischen Herzinsuffizienz entspricht. Eine **HFpEF** (heart failure with preserved ejection fraction) ist charakterisiert durch eine normale EF ohne Zeichen eines dilatierten linken Ventrikels und weist auf eine diastolische Funktionsstörung des Ventrikels hin. Die **HFmrEF** (heart failure with midrange ejection fraction) entspricht einem Zwischenstadium zwischen HFrEF und HFpEF mit einer EF von 40–49 %. Diese Form ist sowohl durch systolische als auch durch diastolische Funktionsstörungen gekennzeichnet (1, 2, 4).

Die Einteilung der Herzinsuffizienz nach der EF ist insofern relevant, da die Patientenakquise in den meisten Studien über die EF-Grenze stattgefunden hatte und sich bestimmte Therapien nach der EF-Grenze richten (1).

1.1.2 Epidemiologie

Circa 1–2 % der erwachsenen Bevölkerung in den Industriestaaten leiden an einer Herzinsuffizienz. Bei den über 70-Jährigen erkranken mehr als 10 %. In Deutschland stellt es die häufigste Krankheitsursache für Hospitalisierungen und die dritthäufigste Todesursache dar (2). Jedoch muss aufgrund von nicht erfassten Fällen von einer höheren Prävalenz ausgegangen werden. Van Riet et al. konnten zeigen, dass einer von sechs Patienten über 65 Jahre, der sich erstmalig mit Kurzatmigkeit und Belastungsdyspnoe vorstellte, an unerkannter Herzinsuffizienz mit normaler EF (HFpEF) litt (5).

In der Rotterdam Studie wurde unter anderem eine höhere Prävalenz und Inzidenz bei Männern beschrieben. Das Lebenszeitrisiko, an Herzinsuffizienz zu erkranken, beträgt bei einem Alter von 55 Jahren für Männer 33 % und für Frauen 29 % (6).

Die Prognose ist abhängig von diversen Risikofaktoren. Die Ein- und Fünf-Jahressterblichkeit liegt zwischen 20 und 50 % (4, 6).

1.1.3 Ätiologie und Pathophysiologie

Wie unter Punkt 1.1.1 erwähnt, kann es im Rahmen der Pathogenese der Herzinsuffizienz sowohl zu systolischen als auch zu diastolischen Ventrikelfunktionsstörungen kommen.

Eine **systolische Herzinsuffizienz** kann durch eine direkte Schädigung des Myokards bedingt sein und somit zu einer Kontraktionsschwäche des Herzens führen. Die ischämische Kardiomyopathie (ICM) nimmt hierbei mit circa 60 % den größten Anteil ein (7). Durch myokardiale Minderdurchblutung im Rahmen einer koronaren Herzkrankheit (KHK) kann es infolge eines Herzinfarktes zu einem regionalen Verlust von kontraktilem Muskelgewebe kommen. Dies führt wiederum zu einer progressiven Dilatation des Ventrikels. Die Herzfunktion wird stark beeinträchtigt und die Auswurfleistung nimmt ab (8). Zu einer globalen Kontraktilitätsstörung können entzündliche Myokarderkrankungen, toxische Myokardschädigungen durch beispielsweise Alkohol oder Medikamente sowie die nicht-ischämische dilatative Kardiomyopathie (DCM) führen. Letztere ist definiert als systolische Pumpstörung mit Kardiomegalie und eingeschränkter EF. Die DCM kann primär idiopathisch oder sekundär familiär, abakteriell entzündlich oder toxisch bedingt sein.

Sekundär führt eine erhöhte Ventrikelwandspannung durch lang anhaltende Volumenbelastung (durch Insuffizienzvitien der Herzklappen und Septumdefekte) oder Druckbelastung (durch arterielle und pulmonale Hypertonie und Stenosevitien der Herzklappen) zu einer systolischen Funktionsstörung (2, 4, 9).

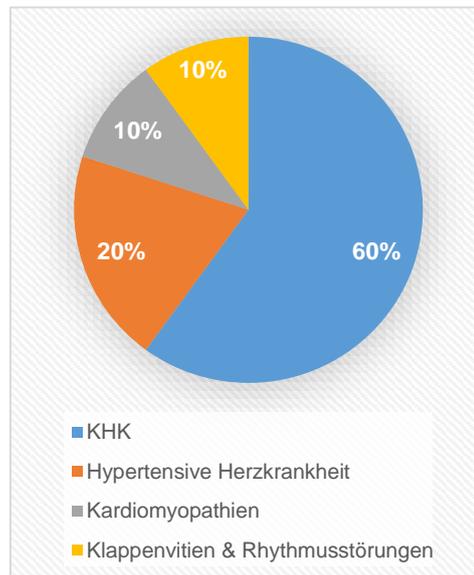


Abbildung 1: Ätiologie der chronischen Herzinsuffizienz (10)

Ursachen einer **diastolischen Dysfunktion** des linken Ventrikels können durch Zunahme der passiven Wandsteifigkeit oder durch eine gestörte Relaxation des Myokards mit folgender Behinderung der Ventrikelfüllung auftreten (2). Weitere Ursachen der Herzinsuffizienz werden in Abbildung 1 (10) dargestellt.

1.1.4 Klinik

Die Symptome der Herzinsuffizienz können oft sehr unspezifisch sein. Zur Differenzierung zwischen einer kardialen oder nichtkardialen Genese sollte man sich deshalb weiterer Differentialdiagnosen bewusst sein.

Durch erhöhten linksventrikulären Füllungsdruck und reduziertem Herzzeitvolumen kann es zum sogenannten Rückwärts- und Vorwärtsversagen kommen. Der Rückstau des Blutes vor der linken Herzkammer verursacht pulmonale Symptome wie Dyspnoe, Orthopnoe und nächtliche Beschwerden. Eine Rechtsherzinsuffizienz äußert sich wegen des Rückstaus in den großen Kreislauf durch periphere Ödeme mit nächtlicher Resorption, woraus eine Nykturie resultiert. Außerdem treten Stauungserscheinungen in Leber, Magen und Niere auf. Durch das Vorwärtsversagen leiden die Patienten an progredienter Schwäche mit Leistungsminderung. Des Weiteren verursacht die Minderversorgung des großen Kreislaufs eine periphere Zyanose. Durch Kompensationsmechanismen der Herzinsuffizienz entwickelt sich eine sympathikotone Überaktivität, wodurch eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Herzrhythmusstörungen besteht.

Wichtig bei jeder Untersuchung eines an Herzinsuffizienz erkrankten Patienten ist das Erkennen einer Progression oder Persistenz der Symptome trotz optimaler Therapie, um möglichst frühzeitig weitere Diagnostik- und Therapieschritte einleiten zu können (2, 11).

1.1.5 Diagnostik

Allein durch klinische Symptome kann eine Herzinsuffizienz nicht sicher diagnostiziert werden. Um das Ausmaß und vor allem die Ursache abzuklären, müssen objektive diagnostische Maßnahmen durchgeführt werden.

Die **körperliche Untersuchung** kann einen ersten Hinweis geben, ob es sich eher um eine isolierte Insuffizienz einer Herzkammer oder um eine Globalinsuffizienz handelt. Die Einteilung nach subjektiven Beschwerden erfolgt nach den Richtlinien der New York Heart Association (NYHA) in vier Stadien. Die NYHA-Stadien geben einerseits einen ersten Eindruck wie schwer der Patient subjektiv unter den Symptomen leidet und sind andererseits durch ihre

Verwendung in Studien therapie relevant. Eine detaillierte Erklärung der Stadien erfolgt in Punkt 3.3.1 (2).

Eine Übersicht wichtiger apparativer diagnostischer Maßnahmen wird in Abbildung 2 geschildert.

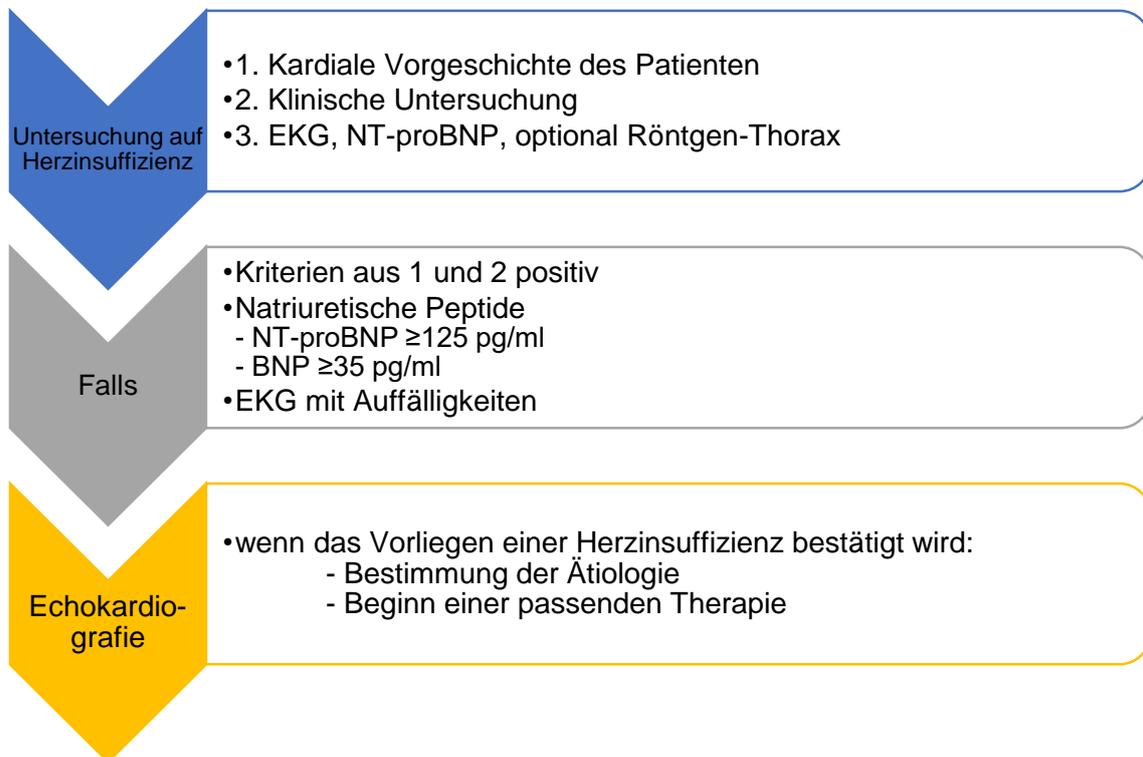


Abbildung 2: Diagnostischer Algorithmus zur Diagnose der chronischen Herzinsuffizienz (2) (natriuretischen Peptide [Brain natriuretic Peptide (BNP), N-terminales Fragment des BNPs (NT-proBNP)])

Aufgrund eines hohen negativen prädiktiven Wertes kann bei normalen, altersentsprechenden Befunden des EKGs und der natriuretischen Peptide bei unbehandelten Patienten das Vorliegen einer Herzinsuffizienz ausgeschlossen werden (12-14).

Das **Ruhe-EKG** gehört zur Basisdiagnostik der Herzinsuffizienzabklärung und hilft, Rhythmusstörungen als Ursache oder als Folge zu identifizieren. Laut Shenkman et al. treten bei circa 20–28 % der Herzinsuffizienzpatienten intraventrikuläre Leitungsverzögerungen auf, meist in Form eines Linksschenkelblocks (LSB). Durch die abnormale Erregungsausbreitung kommt es zu ausgeprägten regionalen Kontraktionsverzögerungen des linken Ventrikels. Dies resultiert in einer asynchronen Bewegung zwischen rechtem und linkem Ventrikel und führt somit zu einer Reduktion des Herzzeitvolumens (15, 16). Es wurde nachgewiesen, dass ein erweiterter QRS-Komplex, speziell

auch eine LSB-Konfiguration, mit einer erhöhten Mortalität, Hospitalisierungshäufigkeit und plötzlichen Herztod einhergehen (17-19).

Die **Echokardiografie** stellt das wichtigste diagnostische Element in der Beurteilung des Vorliegens einer Herzinsuffizienz dar. Sie gibt Aufschluss über eine links- und rechtsventrikuläre systolische und diastolische Dysfunktion, eine Myokardhypertrophie, das Herzminutenvolumen und die Erfassung von Klappenvitien und Wandbewegungsstörungen (20-23). Als Folge der linksventrikulären Dilatation und Dysfunktion aufgrund einer ICM oder DCM kommt es häufig zu einer konsekutiven Mitralklappenringdilatation. Durch das gleichzeitige Auftreten eines LSBs ergibt sich eine verlängerte isovolumetrische Kontraktionszeit des linken Ventrikels und eine koordinierte Funktionsstörung der Papillarmuskeln. Eine funktionelle Mitralklappeninsuffizienz (MR) ist die Folge (24). De Marchena et al. zeigten bei einer Erhebung der Prävalenz der MR in den USA, dass die funktionelle MR die häufigste Ursache bei an MR-erkrankten Patienten darstellt (25).

Nach Diagnosestellung einer Herzinsuffizienz muss die Ursache der Kardiomyopathie ermittelt werden. Dabei können weitere **bildgebende Verfahren** wie eine Kardio-Magnetresonanztomographie (MRT), eine Positronenemissionstomographie (PET) und Computertomographie (CT) oder eine invasive Diagnostik mittels Koronarangiographie Hilfestellung bieten (2).

1.1.6 Therapie

a. Prävention und kausale Therapie

Allgemein- und kausale Maßnahmen zur Behandlung der Herzinsuffizienz stellen die Basis der Therapie dar. Eine Reduktion der kardiovaskulären Risikofaktoren kann das Auftreten einer Herzinsuffizienz signifikant verzögern (2). Die SPRINT Studie zeigte, dass ein arterieller systolischer Blutdruck von unter 120 mmHg in älteren Patienten (über 75 Jahren) das Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten, Tod und Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz stark reduziert (26). Bei einer Prävalenz von 32 % an arterieller Hypertension erkrankten Menschen in Deutschland in den Jahren 2008–2011 stellt die optimale Einstellung des Blutdrucks ein wichtiges Ziel der Prävention für Herzinsuffizienz dar (7, 27). Die Reduktion weiterer kardialer Risikofaktoren

wie Nikotinabusus, Diabetes mellitus und Hyperlipidämie sind durch Nikotinkarenz, kontrolliertes Ausdauertraining und pharmakologische Therapie zu erreichen und empfehlenswert. Die Feststellung der Grunderkrankung dient dem Zweck, möglichst spezifisch kausal behandeln zu können. Die sofortige Durchführung einer Revaskularisierung durch eine Katheteruntersuchung bei einem Herzinfarkt reduziert ischämisches Areal und kann einen essentiellen Abfall der linksventrikulären EF verhindern. Ebenso kann die Behandlung von Klappenvitien und Herzrhythmusstörungen das Auftreten einer Herzinsuffizienz verzögern (2).

b. Medikamentöse Therapie

Bisher konnte ein signifikanter Effekt der medikamentösen Therapie auf eine Reduktion der Mortalität nur für Patienten mit HFrEF nachgewiesen werden. Als Ziele der Therapie gelten eine Verbesserung der klinischen Symptome, der Lebensqualität, eine Vermeidung von Hospitalisierung und die Mortalitätsreduktion. Dies konnte für neuro-hormonale Antagonisten wie ACE-Hemmer (ACEI) (alternativ Angiotensin1-Rezeptorblocker (ARB)), Beta-Blocker und Mineralokortikoid-Rezeptorantagonisten (MRA) belegt werden (28-30). Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitoren, eine Kombination aus Sacubitril und Valsartan, können ACEIs bei vorhandenen oder persistierenden Symptomen trotz optimaler Therapie ersetzen (31). In aktuellen Studien wurde zudem eine Risikoreduktion für das Auftreten von Hospitalisierung und kardiovaskulären Tod für Natrium-Glucose-Cotransporter-2 (SGLT-2)-Inhibitoren (speziell Dapagliflozin und Empagliflozin) beschrieben (32, 33). Für Diuretika konnte bisher noch keine Mortalitätsreduktion gezeigt werden. Zur Symptomverbesserung und Entlastung des Herzens sollte dennoch eine begleitende diuretische Therapie erfolgen (34).

Mehrere Studien, die die Anwendung von Beta-Blockern, MRAs, ACEIs und ARBs bei Patienten mit HFmrEF und HFpEF untersuchten, konnten keinen positiven Effekt auf die Reduktion der Mortalität oder Verbesserung von klinischen Symptomen feststellen (35-37). Diese Patienten erhielten häufig oben genannte Medikamente zur Behandlung von bereits vorhandenen kardiovaskulären oder nicht-kardiovaskulären Komorbiditäten (38).

c. Device-Therapie

Durch das gehäufte Auftreten von tachykarden Herzrhythmusstörungen bei Herzinsuffizienz stellt die Verwendung eines implantierbaren Kardioverter-Defibrillators (ICD) zur Risikoreduktion eines plötzlichen Herztodes eine Therapieoption dar. Die Indikation besteht primärpräventiv bei einer EF < 35 % und Herzinsuffizienz-Symptomen (NYHA II–III) trotz optimaler medikamentöser Therapie oder sekundärpräventiv bei Zustand nach ventrikulärer Tachykardie oder Kammerflimmern (39, 40).

Besitzen Patienten zusätzlich einen verbreiterten QRS-Komplex (> 130 ms), sollte eine kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) erwogen werden. Diese wird im Folgenden ab Punkt 1.2 im Detail beleuchtet.

1.2 Kardiale Resynchronisationstherapie (CRT)

1.2.1 Pathophysiologie und Funktion der CRT

Die Ursachen, die zu einer kardialen Dyssynchronie führen, sind vielschichtig und bilden die Basis für eine CRT-Indikation. Wie unter Punkt 1.1.5 angedeutet, tragen einerseits intraventrikuläre, andererseits interventrikuläre und atrioventrikuläre Leitungsverzögerungen zu einer **Asynchronie** der Herzkontraktion bei. Des Weiteren ist auch die Pathophysiologie der funktionellen MR von Bedeutung. Neben den funktionellen Faktoren sind auch strukturelle Veränderungen, wie eine linksventrikuläre Dilatation oder Klappenveränderungen, beteiligt. Letztendlich kommt es durch die beschriebenen Mechanismen zu einer Reduktion der Herzarbeit und ungünstiges ventrikuläres Remodeling wird gefördert (15, 16, 24, 41).

Eine CRT greift in diesen Pathomechanismus ein, indem mit zusätzlicher linksventrikulärer (LV) Sonde und gleichzeitiger vorhofgesteuerter biventrikulärer (BIV) Elektrostimulation eine Synchronisation der atrioventrikulären, inter- und intraventrikulären

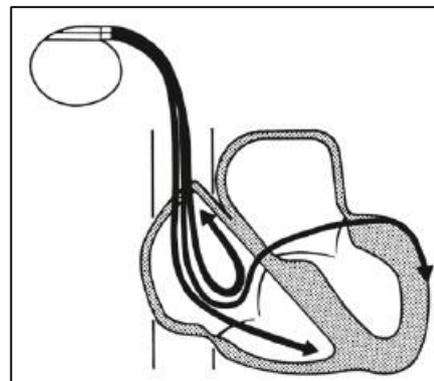


Abbildung 3: Schematische Darstellung eines biventrikulären Schrittmachers (42)

Kontraktion erreicht wird. Die LV-Sonde wird hierbei meist in einer linken Koronarvene oder epikardial platziert (Abbildung 3, S.8, (42)). Diese Maßnahmen resultieren in einer gleichmäßigen, simultanen Kontraktion des rechten und linken Ventrikels. Der Effekt führt akut zu einem reversen Remodeling, definiert durch eine Abnahme der Ventrikelvolumina, einem Anstieg der Pumpleistung um 15 % durch eine Verbesserung der linksventrikulären Kontraktion. Ebenso resultiert eine Minimierung einer funktionellen MR aus einer unter anderem progredienten Koordination der Papillarmuskelfunktion (43-46). Langzeiteffekte zeigen sich in einer Verbesserung der Lebensqualität sowie einer Senkung der Hospitalisierungshäufigkeit und der Mortalität (47, 48).

1.2.2 Indikation

Die Verwendung einer CRT zur Therapie der Herzinsuffizienz liegt vor, wenn folgende Konstellation gegeben ist: $EF \leq 35 \%$, NYHA-Stadium $\geq II$ trotz optimaler medikamentöser Therapie und ein verbreiteter QRS-Komplex ≥ 130 ms bei LSB oder ≥ 150 ms bei Nicht-LSB-Konfiguration. Zudem sollte eine Lebenserwartung von über einem Jahr vorliegen (41). Bei Patienten mit bereits vorhandenem Schrittmacher oder ICD und hoher Stimulationslast des rechten Ventrikels bei HFrEF sollte zur Verhinderung einer daraus resultierenden Asynchronie ein Upgrade auf eine CRT erfolgen (46).

Bei Herzinsuffizienzpatienten mit Vorhofflimmern (VHF) wird eine CRT empfohlen, wenn die oben genannten Einschlusskriterien erfüllt sind und ein BIV-Stimulationsanteil über 95 % gewährleistet wird. Da dies aber meist durch die irreguläre atrioventrikuläre (AV-) Überleitung verhindert wird, empfiehlt man diesen Patienten häufig eine AV-Knotenablation (49).

Circa 400 000 Patienten der europäischen Bevölkerung pro Jahr, welche an Herzinsuffizienz erkrankt sind, kommen für eine CRT infrage. Aufgrund dieser großen Patientenzahl erklärt sich die hohe Notwendigkeit der Verbesserung dieser Therapie (41).

1.2.3 Übersicht wichtiger randomisierter Studien zur CRT

Die ersten randomisierten Studien mit vergleichsweise kleinen Fallzahlen konnten bereits eine Verbesserung der Akuteffekte durch eine CRT bei Herzinsuffizienzpatienten nachweisen (Tabelle 1) (47, 50, 51). Es folgten größere randomisierte kontrollierte doppelblinde Studien (RCTs), wie die COMPANION und CARE-HF. Beide zeigten erstmals eine Verbesserung der Langzeiteffekte, sowie eine Besserung der subjektiven Belastbarkeit und der gelaufenen Distanz im 6-Minuten-Gehtest (52, 53). Die beste Evidenz lag in den genannten Studien für Patienten mit NYHA-Klasse III vor (41).

Tabelle 1: Zusammenfassung wichtiger Studien zur CRT (41)

Studie	Design	NYHA	LVEF	QRS	Ergebnisse
MIRACLE (47) (2002,n=453)	OMT vs. CRT	III-IV	≤35%	≥130	↑ NYHA; QoL, 6MWD; ↓ LVEDD, MR
PATH-CHF (50) (2003,n=41)	RV vs. LV vs. BIV	III-IV	-	≥150	↑ NYHA, QoL, 6MWD; ↓ Hospi-Rate
MUSTIC-SR (51) (2001,n=58)	OMT vs. CRT	III	<35%	≥150	↑ 6MWD, NYHA, QoL; ↓ MR, Hospi-Rate
CARE-HF (52) (2005,n=813)	OMT vs. CRT-P	III-IV	≤35%	≥120	↑ NYHA, QoL; ↓ Mort., Hospi-Rate
COMPANION (53) (2004,n=1520)	OMT vs. CRT-P/-D	III-IV	≤35%	≥120	↓ Mortalität, Hospi-Rate
MIRACLE-ICD II (54) (2004,n=186)	CRT-D vs. ICD	II	≤35%	≥130	↑ NYHA, LVEF; ↓ LV-Volumina
REVERSE (55) (2008,n=610)	CRT-ON vs. CRT-OFF	I-II	≤40%	≥120	↓ LVESV, Hospi-Rate; Ø Reduktion der Mort.
RAFT (56) (2010,n=1798)	CRT-D vs. ICD	II-III	≤30%	≥120	↓ Mortalität, Hospi-Rate
MADIT-CRT (48) (2009,n=1820)	CRT-D vs. ICD	I-II	≤30%	≥130	↓ Hospi-Rate, Mortalität, LVESV

OMT=optimale medikamentöse Therapie; QoL=quality-of-life-score; 6MWD=6-Minuten-Gehtest; Hospi-Rate=Hospitalisierungs-Rate; Mort.=Mortalität

Eine **QRS-Breite** von **über 120 ms** wurde in den meisten RCTs als Einschlusskriterium festgesetzt. Besonders bei Patienten mit einer Leistungseinschränkung im Sinne NYHA-Stadien III und IV und einer extrem verlängerten QRS-Breite ≥ 150 ms wurde eine Besserung der Langzeiteffekte gesehen (57), wohingegen bei einer QRS-Breite ≤ 130 ms dies nicht nachgewiesen werden konnte (58). Als ein weiteres Einschlusskriterium

spezifizierten viele RCTs eine **LVEF < 35 %**. Demgegenüber beschrieb eine Meta-Analyse keine Minderung der Langzeiteffekte bei Patienten mit einer LVEF zwischen 35 und 40 % (59).

In einer Sub-Analyse der COMPANION Studie erfolgte ein Vergleich von Patienten, welche einen CRT-Schrittmacher (CRT-P) oder einen CRT-Defibrillator (CRT-D) trugen. Hier konnte kein unterschiedlicher Effekt auf Morbidität oder Mortalität gesehen werden. Die jeweilige **Technologie der CRT** sollte nach präsentierten Symptomen gewählt werden. Beispielsweise zeigte sich die Prävention von extremen Bradykardien als positiver Nebeneffekt bei der Verwendung eines CRT-P (2, 53).

Bezüglich Patienten mit **milden Symptomen** der Herzinsuffizienz (NYHA I–II) wiesen vier RCTs eine positive Entwicklung der Akut- und Langzeiteffekte nach. Da einerseits nur eine geringe Anzahl an asymptomatischen Patienten (NYHA I) eingeschlossen wurde und andererseits keine Reduktion der Langzeiteffekte bei dieser Patientengruppe aufgezeigt werden konnte, gilt der positive Einfluss auf Mortalität und Hospitalisierungshäufigkeit speziell für Patienten mit Beschwerden im Sinne einer NYHA-Klasse II. Hier zeigte sich dieselbe Wirkung wie bei Patienten mit NYHA-Klasse III-Symptomen, wodurch die Einschlusskriterien auf jene Patientengruppe erweitert wurden. Auch in diesem Kollektiv konnte eine Verbesserung der Langzeiteffekte bei einer QRS-Breite ≥ 150 ms belegt werden (48, 54-56).

1.3 CRT-Nonresponse

1.3.1 Prädiktoren der CRT-Response

Die Definition der CRT-Nonresponse ist ein komplexes Thema und bis heute wurde noch keine klare Empfehlung ausgesprochen, welche Parameter oder Patientencharakteristika als Prädiktoren der Response gelten könnten und eine Verbesserung der Akut- und Langzeiteffekte prognostizieren würden. Circa 30 - 40 % der Patienten mit einer CRT wurden in den meisten RCTs als CRT-Nonresponder identifiziert, obwohl die Einschlusskriterien gut definiert sind. Je nachdem, ob man die klinische Response oder die echokardiografische Response betrachtet, ergeben sich unterschiedliche Verhältnisse (60-62).

Bleeker et al. untersuchten 144 Patienten hinsichtlich dieser Response-Frage. Sie konnten zeigen, dass eine klinische Response (definiert als Reduktion der NYHA um eine Klasse) in 70 % der Kohorte auftrat und eine echokardiografische Response (definiert als Reduktion des LVESV um > 15 %) in 56 % derselben Patienten. Dieses Verhältnis kann durch einen zusammengefassten Datensatz aus den 15 größten RCTs bestätigt werden. Des Weiteren ist zu beachten, dass die klinische Response aus einem subjektiven Parameter hervorgeht und durch einen Placeboeffekt fehlerbehaftet sein kann. Das bedeutet, dass die Patienten eine klinische Besserung angeben, aber es echokardiografisch keinen Nachweis eines kardialen reversen Remodelings gibt (47, 60, 63).

Diverse einzelne Parameter oder Patientencharakteristika wurden als Prädiktoren für die CRT-Response durch Sub-Analysen großer RCTs evaluiert. Eine Zusammenfassung zeigt Abbildung 4.

Die **ICM** besitzt aufgrund des Auftretens von ischämischen Arealen und dadurch weniger Möglichkeit für reverses Remodeling ein höheres Risiko der Nonresponse (64, 65). Zudem gelten

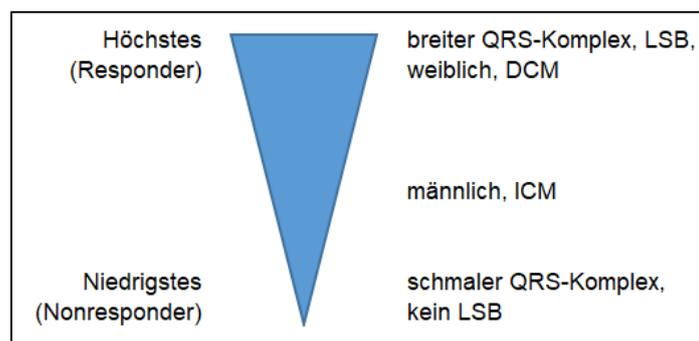


Abbildung 4: Einflussfaktoren der CRT-Response (41),
(entnommen und übersetzt)

Frauen eher als CRT-Responder, was möglicherweise auf die kleinere Körper- und Herzgröße zurückzuführen sei (66-68).

In einigen Studien mit nur kleiner Fallzahl wurde eine Korrelation zwischen **echokardiografischen** Parametern (definiert wurde unter anderem eine Reduktion der LVESV > 15 % oder eine Verbesserung der LVEF > 5 %) und der CRT-Response beschrieben (69-72). Dies konnte in der PROSPECT Studie mit einer Fallzahl von 489 Patienten nicht belegt werden. Aus einer Auswahl von zwölf echokardiografischen Markern lässt sich aufgrund geringer Sensitivität und Spezifität keine klare Empfehlung schließen, diese als Prädiktoren für die CRT-Response in Betracht zu ziehen (73).

Bereits in den Einschlusskriterien aller RCTs vorhanden und häufig als Prädiktor der CRT-Response tituiert, ist die **QRS-Breite**. Je breiter der QRS-Komplex, bestenfalls > 150 ms, umso besser ist die Response. Neben der Breite ist auch die **Morphologie** von Bedeutung. Mehrere RCTs zeigten, dass für Patienten mit LSB eine höhere Wahrscheinlichkeit besteht, auf eine CRT anzusprechen. Dies gilt auch für Patienten mit sehr milden Herzinsuffizienz-Symptomen (NYHA I) (50, 57-59). Da aber definitionsgemäß eine LSB-Morphologie mit einer Erweiterung des QRS-Komplexes einhergeht, bleibt die Frage bestehen, ob QRS-Morphologie oder -Breite einen größeren Effekt auf die CRT-Response hat (2). Die Morphologie ist ebenfalls hinsichtlich der CRT-Indikation bei Patienten mit „Nicht-LSB-Morphologie“, also beispielsweise einem Rechtsschenkelblock (RSB), zu beachten. Eine RSB-Konfiguration geht oft mit einem schlechteren Krankheitsstatus und demnach ungünstigerer CRT-Response einher (41, 74).

Weitere Charakteristika mit einem schlechten Outcome der klinischen oder echokardiografischen CRT-Response sind unter anderem **NYHA-Stadium IV-Symptome**, eine ausgeprägte **MR**, ein häufiges Auftreten von Arrhythmien wie **VHF** und ein geringer **BIV-Stimulationsanteil** (75, 76).

1.3.2 CRT-Optimierung

Das Streben, den Anteil an CRT-Nonrespondern zu reduzieren, führte zu verschiedenen Ansätzen, welche unter dem Begriff der CRT-Optimierung zusammengefasst wurden.

Um die Wirkung der Langzeiteffekte zu erzielen, ist ein **BIV-Stimulationsanteil** von nahezu **100 %** und somit eine optimale Programmierung des CRT-Gerätes notwendig. Koplan et al. zeigten in einer Studie eine Reduktion der Mortalität und der Hospitalisierungshäufigkeit um 44 % bei einem BIV- Stimulationsanteil von 93-100 % (77).

Außerdem ist für eine adäquate Wirkung der CRT die **Lage der LV-Sonde** wichtig. Ein besseres Outcome der Langzeiteffekte ist mit einer Positionierung der Sonde an Arealen mit der spätesten Stimulierung verbunden. Die Elektroden seien daher am ehesten im Bereich der linkslateralen basalen Herzwand anzubringen, was einer posterolateralen Lage entspricht (78). Die

Platzierung der Sonde in Narbenarealen sollte vermieden werden, da hier die Stimulationsschwelle höher ist und eine schlechtere Prognose zu erwarten wäre (59, 79). Um das Ausmaß des **Narbenareals** bei Patienten mit ICM oder einer LV-Dyssynchronie nachzuweisen, sind bildgebende Verfahren nützlich. Mithilfe eines MRTs oder eines PET-CTs kann entweder vor der Implantation eine passende Sondenposition gefunden werden oder bei CRT-Nonrespondern die Lage der Sonde kontrolliert werden (80, 81).

Einen weiteren Effekt auf eine geringe CRT-Response wurde durch eine suboptimale Einstellung des atrioventrikulären (**AV-**), inter- (**VV-**) und intraventrikulären **Intervalls** postuliert. In einer CRT-StandardEinstellung wird eine gleichzeitige rechts- und linksventrikuläre (BIV) Stimulation bei einer AV-Überleitungsverzögerung von 100–120 ms angestrebt. In der AV-Optimierung wird jenes Intervall echo- oder elektrokardiografisch eingestellt, welches das bestmögliche Ausmaß von linksatrialer Kontraktion und LV-Füllung erfüllt. Durch VV-Optimierung versucht man eine residuale LV-Dyssynchronie unter simultaner BIV-Stimulation zu eliminieren (41). Eine Optimierung der CRT Einstellung zeigte in kleineren Übersichtsstudien eine Reduzierung der CRT-Nonresponder-Rate und eine signifikante Verbesserung der Herzinsuffizienz-Symptomatik und Hospitalisierung (82, 83). In größeren Multicenter-Studien konnte hingegen die zuvor angenommene Signifikanz der AV-/VV-Optimierung nicht bestätigt werden (84-86).

1.3.3 Behandlungsstrategien für CRT-Nonresponder im klinischen Alltag

Viele RCTs, die sich mit dem Thema der CRT-Response befassten, fokussierten sich vor allem auf die Definition von Prädiktoren der CRT-Response, um vor Implantation eine Selektion der Patienten bezüglich der erwarteten CRT-Response erreichen zu können (siehe Punkt 1.3.1). Allerdings könnten auch Faktoren, welche im postoperativen Setting auftreten und eventuell eher den klinischen Verhältnismäßigkeiten entsprechen würden, die CRT-Response beeinträchtigen. Varma et al. untersuchten in einer Multicenter-Studie die Bedingungen von CRT-Nonrespondern im klinischen Alltag. Patienten wurden hinsichtlich zweier verschiedener Klassifizierungen in CRT-Responder oder CRT-Nonresponder eingeteilt und in einem Follow-up von

insgesamt zwölf Monaten begleitet. Im Rahmen des ADVANCE CRT Registers zeigten die Autoren, dass CRT-Nonresponder während des Follow-ups diverse Fachbereiche der Kardiologie (Abbildung 5) vermehrt konsultierten bzw. eine Intensivierung ihrer Therapie erhielten, um eine Verbesserung der Response zu erreichen (87).

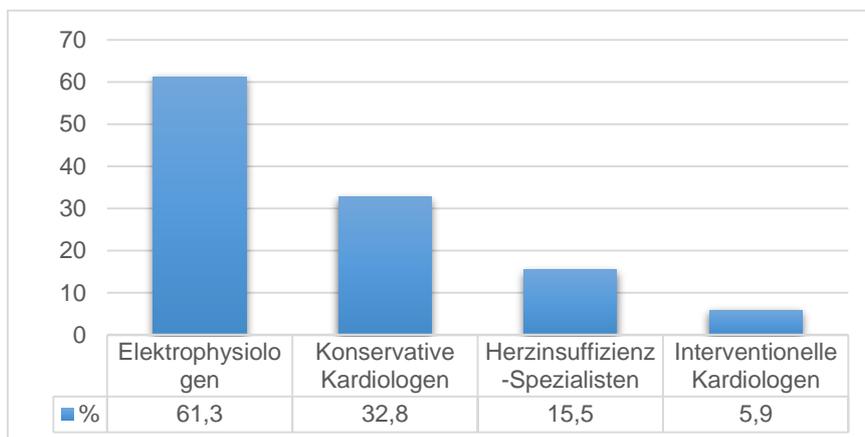


Abbildung 5: Involviertes ärztliches Personal in die Behandlung von CRT-Nonrespondern nach Varma et al. (87)

Letztendlich konnte trotz zusätzlicher, aber dennoch zu passiver Überwachung im Follow-up-Zeitraum keine signifikante Besserung der Hospitalisierungsrate und -dauer bei CRT-Nonrespondern erreicht werden. Da dies mit der Überlebensrate korreliert, wäre es laut Autoren ein erstrebenswertes Ziel (87).

Um dennoch möglichst viele CRT-Nonresponder zu identifizieren, entsprechend zu behandeln und um die CRT-Nonresponder-Rate zu reduzieren, bietet ein **multidisziplinäres diagnostisches und therapeutisches Programm** einen angemessenen Lösungsansatz. Dies sollte bereits vor der Implantation mit einer gut abgewogenen Indikationsstellung für eine CRT beginnen und dabei Prädiktoren der CRT-Response beachten. Ist die Indikation gegeben, sollte auf eine optimale Therapiebereitstellung geachtet werden, was individuell angepasste Sondenplatzierung und Gerätprogrammierung beinhaltet. Nach Implantation sollten kontinuierliche Kontrollen, auch mittels Patientenfernüberwachung, angestrebt werden. CRT-Optimierungen, Schulungen und regelmäßige Kontrollen bezüglich der Herzinsuffizienz, Ernährungstherapie, Intensivierung der medikamentösen Therapie und Behandlung von Komorbiditäten und Risikofaktoren werden von Daubert et al. diskutiert (61, 87-89).

2 Zielsetzung

Das Ziel dieser Dissertation besteht darin, das Verhältnis der CRT-Response am Standort Klinikum Großhadern in München zu evaluieren und mit Ergebnissen aus vergleichbaren Multicenter-Studien in Zusammenhang zu bringen.

Zu diesem Zweck werden folgende Aspekte genauer erörtert:

- Basisdaten der Gesamtstichprobe
- Erhebung der CRT-Response durch Vergleich der Patientendaten vor und nach Implantation
 - Bestimmung der Response durch eine Kombination aus klinischen, echokardiografischen und laboranalytischen Faktoren
 - Bestimmung der Response durch den klinischen Faktor
 - Bestimmung der Response durch den echokardiografischen Faktor
 - Bestimmung der Response durch den laboranalytischen Faktor
- Prüfung ausgewählter Variablen auf das Prädiktoren-Potential der CRT-Response
- Gründe der CRT-Nonresponse
- Präsentation der Variablen des Laufzettels für CRT-Nonresponder
- Beschreibung eines Fallbeispiels bezüglich des CRT-Nonresponder-Managements mithilfe eines PET-CTs als bildgebendes Verfahren

3 Methoden

3.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine prospektiv und retrospektiv durchgeführte Singlecenter-Kohortenstudie. Zur Evaluation der Response von implantierten CRT-Systemen wurden klinische Daten (siehe Punkt 3.3) von Patienten prospektiv vor Implantation sowie nach einem Follow-up-Zeitraum von drei Monaten von August 2016 bis Juli 2018 erhoben. Bei Patienten, bei denen vor dem Erhebungszeitraum das CRT-System implantiert wurde, konnten die Daten retrospektiv ermittelt werden. Die Studie wurde am Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München, Campus Großhadern, Medizinische Klinik I, Rhythmusambulanz, durchgeführt. Die Umsetzung der Studie wurde von der Ethikkommission der Universität München (Projekt-Nummer 17-662) genehmigt. Die Teilnehmer der Studie wurden über Ziele und Fragestellung der durchgeführten Untersuchungen aufgeklärt und deren Einverständnis dazu eingeholt.

3.2 Patientenkollektiv

In die Studie eingeschlossen wurden Patienten, bei denen im oben genannten Zeitraum ein CRT-System neu implantiert wurde oder deren CRT-Implantation vor August 2016 lag, aber sich zu regelmäßigen Kontrollen in der Rhythmusambulanz des Klinikums Großhadern vorstellten.

Zu den Einschlusskriterien zählten ein Alter von mindestens 18 Jahren bei Implantation und mindestens eine Kontrolle nach Implantation. Ausgeschlossen wurden Patienten bei einem Alter von über 80 Jahren, fehlenden Follow-up-Untersuchungen, Deaktivierung der LV-Sonde und bei Ablehnung der Teilnahme.

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung führten 307 Patienten regelmäßig Kontrollen ihres CRT-Systems in der Rhythmusambulanz durch. Insgesamt konnten 246 Patienten eingeschlossen werden, die die oben genannten Kriterien erfüllten (siehe Abbildung 6, S.18).

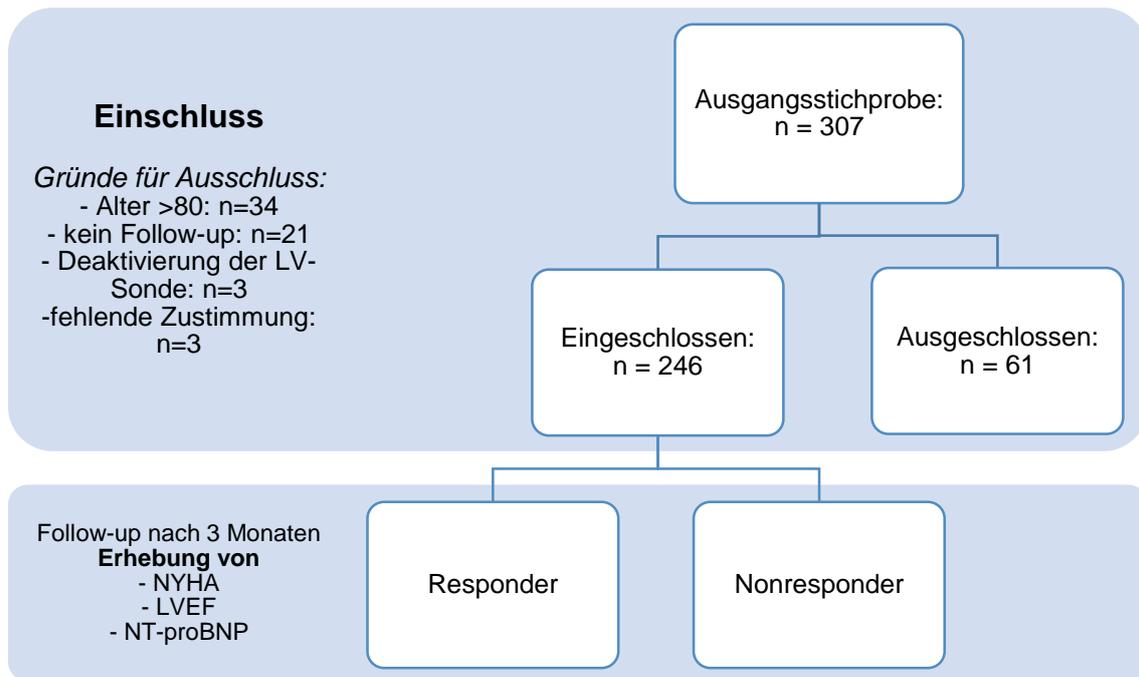


Abbildung 6: Flussdiagramm der Patientenakquise und CRT-Response-Einteilung mit Angabe von Patientenzahlen

3.3 Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte prospektiv mithilfe des elektronischen Verwaltungssystems des Klinikums Großhadern und aus persönlich geführten Anamnesegesprächen mit den Patienten. Fehlende Werte konnten retrospektiv aus Arztbriefen oder Untersuchungsbefunden gewonnen werden. Die Daten wurden in einer dafür bereitgestellten Datenbank gesammelt. Um Datenschutz und Identität des Patienten zu wahren, wurden die Daten pseudonymisiert.

Vor Implantation eines CRT-Systems und nach einem geplanten Follow-up-Zeitraum von drei Monaten wurden klinische Daten der Patienten erhoben. Wurden weiterführende Kontrollen bei einem externen niedergelassenen Kardiologen durchgeführt, erfolgte die Kontaktaufnahme und Anforderung der Befunde über den weiterbehandelnden Arzt.

Die Untersuchungen wurden von qualifiziertem ärztlichem und pflegerischem Personal der Rhythmusambulanz der Medizinischen Klinik I und der Nuklearmedizin des Klinikums Großhadern durchgeführt.

3.3.1 Messparameter für die Gesamtstichprobe

Es wurden folgende Messparameter als Baseline-Charakteristika und in der Follow-up-Untersuchung erhoben:

a. Allgemeine Informationen

- Alter, Geschlecht
- kardiale Grunderkrankung (ICM/DCM/Sonstige)
- Kardiale Risikofaktoren: Nikotinabusus, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, arterieller Hypertonus, positive Familienanamnese
- Ort der Implantation

b. NYHA-Klassifikation

Die Einteilung der Leistungsfähigkeit des Patienten wurde mithilfe der Klassifikation der New York Heart Association vorgenommen, welche in vier Schweregrade eingeteilt wird (siehe Tabelle 2) (2).

Tabelle 2: Einteilung der NYHA-Klassifikation (10)

NYHA I (asymptomatisch)	Herzerkrankung ohne körperliche Limitation. Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine inadäquate Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
------------------------------------	---

NYHA II (leicht)	Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe und bei geringer Anstrengung. Stärkere körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris, z. B. Bergaufgehen oder Treppensteigen.
-------------------------	--

NYHA III (mittelschwer)	Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Geringe körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris, z. B. Gehen in der Ebene.
------------------------------------	---

NYHA IV (schwer)	Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe, Bettlägerigkeit
-------------------------	--

c. EKG

Um Rhythmus, QRS-Breite und ventrikuläre Blockvarianten detektieren zu können, wurde bei jedem Patienten ein Elektrokardiogramm geschrieben. Die QRS-Breite in ms wurde in der Ableitung V2 ausgewertet. Wurde bei Patienten bereits vor der CRT eine Device-Therapie durchgeführt, wurde die QRS-Breite in dem letzten EKG unter Stimulation vor dem CRT-Upgrade bestimmt. Es wurde zwischen Sinusrhythmus (inklusive AV Leitungsstörungen wie AV-Block ersten bis dritten Grades) und VHF unterschieden. Von intraventrikulären Leitungsstörungen wie eines LSB, RSB und Hemiblocks wurde ab einer QRS-Breite von > 120 ms und passendem Blockbild im EKG ausgegangen. Dokumentiert wurde bei entsprechend vorliegender Leitungsstörung entweder LSB oder Nicht-LSB-Konfiguration.

Ein kompletter LSB ist aufgrund der intraventrikulären Erregungsausbreitungsstörung charakterisiert durch eine Verbreiterung des QRS-Komplexes auf über 120 ms mit einer typischen eingekerbten R-Zacke in den Ableitungen I, aVL, V5 und V6 („M-förmige Konfiguration“) (Abbildung 7). Des Weiteren kann in der Ableitung V1 eine rS- oder QS-Konfiguration gefunden werden. Die Q-Zacke kann in den linkspräkordialen Ableitungen (V5 und V6) fehlen (41, 90).

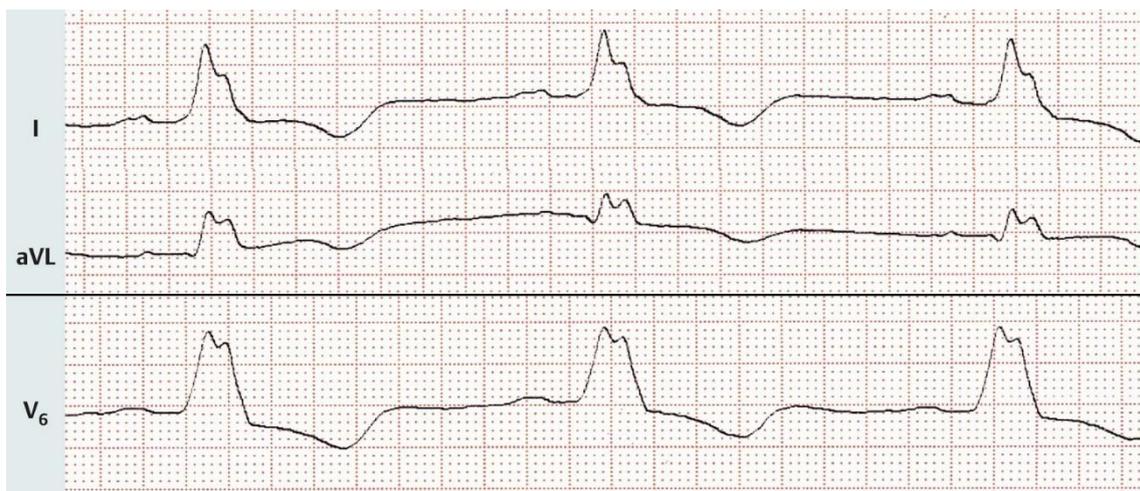


Abbildung 7: Charakteristischer Befund im EKG bei komplettem Linksschenkelblock (91)

d. Echokardiografie

Eine transthorakale zweidimensionale Echokardiografie wurde in konventioneller linker Seitenlagerung des Patienten durchgeführt. Die Untersuchung des Herzens erfolgte in parasternaler und apikaler Achse. Die diastolischen und systolischen LV-Volumina (LVEDV, LVESV) wurden im apikalen Zwei- und Vierkammerblick gemessen, ebenso und mithilfe von Dopplerechokardiografie die Graduierung von Klappenvitien. Die LVEF wurde mittels der biplanen Simpson Methode kalkuliert. Die Beurteilung einer kardialen Dyssynchronie erfolgte einerseits im Vierkammerblick und andererseits mithilfe des M-Modes, welcher Wandbewegungsstörungen zwischen Herzseptum und posteriorer Herzwand aufzeigt. Ebenso werden im M-Mode, welcher in der parasternalen Achse dargestellt wird, die diastolischen und systolischen LV-Diameter (LVEDD, LVESD) gemessen. Die Untersuchung wurde mit Geräten der Firma Philips (Amsterdam, Niederlande) durchgeführt.

e. Blutentnahme mit Bestimmung von kardialen und renalen Parametern

Zur Beurteilung des Verlaufs der Herzinsuffizienz und als Marker für die Belastung des Herzens wurde bei jedem Patienten ein aktueller NT-proBNP-Wert abgenommen.

Das Hormon BNP wird bei vermehrter Dehnung des Ventrikels von den Kardiomyozyten produziert und in seiner aktiven Form als BNP und einem N-terminalen Fragment (NT-proBNP) sezerniert. Die Konzentration korreliert mit dem Schweregrad einer Herzinsuffizienz. Da NT-proBNP schneller als BNP im Plasma ansteigt und zudem eine stabilere Form aufweist, wurde dieser Wert als diagnostischer Marker herangezogen (92, 93). Der Normwert für NT-proBNP sollte laut aktueller Leitlinie bei einer nicht-akuten Herzinsuffizienz unter 125 pg/ml liegen. Dennoch gibt es für eine Erhöhung viele weitere Ursachen, wie zum Beispiel VHF, erhöhtes Alter und Niereninsuffizienz (2).

Aufgrund des Zusammenhangs wurden die renalen Parameter Kreatinin und die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) bestimmt und es erfolgte die Einteilung der Nierenfunktion, orientiert an der Empfehlung der aktuellen Leitlinie, mithilfe

der GFR nach CKD-EPI-Formel (94). Daraus ergaben sich folgende Stadien (siehe Tabelle 3):

Tabelle 3: Einteilung der Niereninsuffizienz

Stadium	GFR (ml/min)	Beschreibung
1	>90	Normale Nierenfunktion
2	60-89	Milde Funktionseinschränkung
3	30-59	Moderate Funktionseinschränkung
4	15-29	Schwere Funktionseinschränkung
5	<15	Chronisches Nierenversagen

f. Medikation der Herzinsuffizienz des Patienten

Nach in den Leitlinien empfohlenem Therapieschema zur Behandlung der Herzinsuffizienz wurden folgende Wirkstoffe berücksichtigt: ACE-Hemmer, Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten, Beta-Blocker, Aldosteron-Rezeptor-Antagonisten, Diuretika, Amiodaron, Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitoren („Entresto“) und Ivabradin (2). Zum Zeitpunkt der Datenerhebung waren SGLT-2-Inhibitoren (siehe Punkt 1.1.6) noch nicht in den Leitlinien empfohlen und wurden demnach nicht erhoben.

Weitere Parameter wurden bei der **Follow-up-Untersuchung** zur besseren Einschätzung der CRT-Response erhoben:

g. CRT-Funktions-Abfrage

Jeder Patient erhielt eine Abfrage seines CRT-Aggregates mit Dokumentation des BIV-Stimulationsanteils (in Prozent), Impedanzmessung, Wahrnehmungs- und Reizschwellentestung und Polarität der LV-Sonde, um frühzeitig Störfaktoren der CRT-Funktion diagnostizieren zu können.

Mit der Reizschwellentestung wird die minimale Energieabgabe getestet, die für eine Myokardstimulation noch ausreichend ist und somit zu einer Depolarisation des Myokards führt. Die Messung der Stimulationsamplitude (in Volt) erfolgt bei fester Impulsdauer (in ms) (42).

Die ausgelesenen Aggregate stammten von den Firmen Medtronic, Biotronik, St. Jude, Boston und Sorin. Zudem wurde zwischen einem CRT-D und einem CRT-P unterschieden.

Hinsichtlich der Polarität der LV-Sonde unterscheidet man verschiedene Konfigurationen. Bei einer bipolaren Konfiguration fließt der Strom zwischen zwei Elektroden, die sich am distalen Ende der LV-Sonde befinden und weniger als 20 mm voneinander entfernt sein sollten. Diese fungieren jeweils als Anode oder Kathode. Eine Sonde quadripolarer Konfiguration besitzt vier Elektroden am distalen Ende, zwischen welchen je nach Programmierung ein elektrisches Feld aufgebaut werden kann (Abbildung 8, (95)). Bei beiden Konfigurationen beschränkt sich das elektrische Feld auf einen kleinen intrakardialen Bereich (42, 96).

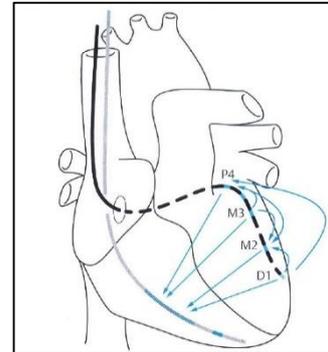


Abbildung 8:
Schematische Darstellung
einer quadripolaren Sonde
mit möglichen
Stimulationsvektoren (95)

Falls die Anlage der LV-Sonde im Koronarvenensystem des Herzens nicht gelungen war, erfolgte eine epikardiale Anbringung an der Herzaußenwand (96).

h. Lage der LV-Sonde

Die topographische Lage der LV-Sonde wurde mithilfe eines Röntgenbildes des Thorax im posterior-anterior und seitlichem Strahlengang beurteilt. Weitere Informationen wurden aus den OP-Berichten der Implantation gewonnen.

Wie unter Punkt 1.3.2 beschrieben, trägt eine bestmögliche Sondenplatzierung stark zur hämodynamischen und funktionellen Verbesserung der Herzfunktion bei (96, 97).

3.3.2 Ermittlung der CRT-Response

Um den Status als CRT-Responder oder -Nonresponder genauer differenzieren zu können, wurden die unter Punkt 3.3.1 (b-e) beschriebenen Messparameter, welche vor der Implantation als Basisdaten erhoben wurden, mit den Werten des Follow-ups verglichen.

Die Einteilung in die Kategorie CRT-Responder erfolgte durch eine gleichwertige Kombination aller drei folgenden Parameter:

- Verbesserung des NYHA-Stadiums um mindestens eine Klasse
- Erhöhung der LVEF um > 5 % (prozentual)
- Reduktion des NT-proBNPs um > 4 % (prozentual).

Die Festlegung der Kriterien und der prozentualen Veränderungen basierte auf Untersuchungen vorausgehender RCTs, welche die CRT-Response evaluierten (47, 60, 98, 99).

Dadurch konnte jeder der eingeschlossenen Patienten in eine Kategorie eingeteilt werden.

Aufgrund des thematisch bedingten Hintergrunds (siehe Punkt 1.3.1) wurde des Weiteren die CRT-Response unter Betrachtung jedes einzelnen genannten Punktes bestimmt und somit die rein klinische, rein echokardiografische und rein laboranalytische CRT-Response nach den jeweils oben genannten Kriterien evaluiert.

3.3.3 Messparameter für die Stichprobe unklarer CRT-Nonresponder

Bei Einteilung in die Kategorie CRT-Nonresponder wurden durch eine Häufigkeitsanalyse die sich wiederholenden Krankheitsbilder, welche für eine CRT-Nonresponse ursächlich sein könnten, ermittelt. Diese werden unter Punkt 4.4 aufgezeigt.

Konnte bei Patienten mithilfe dieser Einteilung zum Follow-up-Zeitpunkt keine direkte Aussage über den Status der CRT-Response getroffen werden oder waren bei Patienten keine behebbaren Ursachen für die Nonresponse ersichtlich, wurden die folgenden Untersuchungen durchgeführt. Diese wurden im Rahmen eines teilstationären Aufenthaltes mithilfe eines Laufzettels (siehe Anhang A.1) erfasst.

a. Lungenfunktionsdiagnostik

Zum Ausschluss von noch nicht diagnostizierten Lungenerkrankungen und zur Beurteilung der aktuellen pulmonalen Belastbarkeit wurde eine

Lungenfunktionsuntersuchung mit Spirometrie und Bodyplethysmographie durchgeführt.

Es wurden die Messgrößen Totalkapazität, Vitalkapazität, Residualvolumen, funktionelle Residualkapazität, Einsekundenkapazität und Tiffeneau-Index erhoben. Die Diagnose einer obstruktiven Lungenerkrankung wie Asthma oder einer chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) ist bei Patienten mit Herzinsuffizienz anhand von klinischen Symptomen schwieriger zu stellen, da sich diese sehr ähneln. Ebenso gibt es Herausforderungen in der Interpretation der Spirometrie zur Differenzierung zwischen kardialer oder pulmonaler Ursache. Deshalb ist die Durchführung einer pulmonalen Diagnostik wichtig, um eine pulmonale Erkrankung als Auslöser der Symptomatik ausschließen zu können. Ebenso wurde auf das Vorliegen einer restriktiven Lungenerkrankung geachtet.

b. 6-Minuten-Gehtest

Mithilfe eines standardisierten 6-Minuten-Gehtests konnte die submaximale Leistungsfähigkeit des Patienten getestet werden. Der Test wurde nach der „Standard Operating Procedure“ (SOP) des „Deutschen Zentrums für Herz-Kreislauf-Forschung“ (DZHK) durchgeführt. Es wurde die Version 1.0 verwendet, welche auf der offiziellen Internetseite der DZHK zum Download bereitsteht (100) und als Vorlage für die eigene Erstellung eines Arbeitsblattes gesehen (siehe Anhang A.2).

Am Anfang der Untersuchung wurde darauf geachtet, dass der Patient zwei Stunden vor Durchführung keiner starken Belastung ausgesetzt war. In der Ruhephase unmittelbar vor der Untersuchung wurden Blutdruck, Puls und Sauerstoffsättigung gemessen und die Borg-Atemnot-Skala erhoben (siehe Arbeitsblatt im Anhang A.2). Dabei handelt es sich um die Erfragung der subjektiv empfundenen Atemnot, welche von Borg, G.A. 1982 erfasst und in eine Skala eingeteilt wurde (101).

Anschließend wurde dem Patienten die genaue Durchführung erklärt. Der Patient solle so schnell und weit wie ihm möglich eine Teststrecke von 30 m auf und ab gehen. Nach sechs Minuten wird die Zeit gestoppt und die bis dahin zurückgelegte Wegstrecke in Metern notiert. Kommt es dabei zu starker

Atemnot, Wadenkrämpfen, Schwindel oder Angina pectoris, die es dem Patienten unmöglich machen fortzufahren, wird der Test abgebrochen und der Abbruchgrund, Gesamtzeit und erreichte Wegstrecke vermerkt. Unmittelbar nach der Untersuchung werden erneut Blutdruck, Puls, Sauerstoffsättigung und die Borg-Atemnot-Skala erhoben.

Normwerte für die zurückgelegte Wegstrecke werden von einzelnen Referenzen altersbezogen wiedergegeben (102, 103). Bittner et al. beschrieben allgemein eine schlechtere kurz- und langfristige Überlebensrate, wenn die Wegstrecke unter 300 m lag (104).

c. AV-/VV-Optimierung

Zur Verbesserung der AV- und VV-Kommunikation und somit einer besseren Zusammenarbeit zwischen CRT-System und Herz erhielten die Patienten eine AV-/VV-Optimierung mittels Echokardiografie.

Unter Punkt 1.3.2 wurde der Konflikt bezüglich der Evidenz dieses Verfahrens erläutert. Aufgrund der genannten Gründe und um suboptimale CRT-Einstellungen zu korrigieren, wurde diese Untersuchung in die Messparameter für die Stichprobe der CRT-Nonresponder aufgenommen.

3.3.4 Fallbeispiel: Nonresponder-Management mithilfe eines PET-CTs

Konnte durch die angeführten Untersuchungen keine Aussage über die Kausalität der CRT-Nonresponse, die Belastungsverschlechterung, die LVEF- oder NT-proBNP-Progression getroffen werden oder es kam zu keiner klinischen Verbesserung beim Patienten, wurde bei Einverständnis des Patienten ein PET-CT durchgeführt. Dadurch wurden die LV- Sondenlage und der Glucose-Stoffwechsel während der Herzaktion beurteilt. Konnte durch das PET-CT eine Fehllage oder Lage der LV-Sonde in einem avitalen Myokardgewebe nachgewiesen werden, wurde mit dem Patienten die Option einer Umlagerung der LV-Sonde diskutiert.

3.4 Statistische Analyse

Alle Analysen wurden mithilfe der Software IBM SPSS Statistics 25 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) durchgeführt und Grafiken und Tabellen mithilfe von Microsoft Excel 2016 und Word 2016 (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA) erstellt.

Kategorische Variablen wurden als Häufigkeiten mit Anzahl und prozentuaalem Anteil der Gesamtmenge (%) angegeben. Die Basisdaten der CRT-Responder und -Nonresponder wurden mithilfe des Chi-Quadrat-Tests (χ^2 -Test) ausgewertet. Der Vergleich der Werte vor Implantation mit den Follow-up-Werten wurde durch den McNemar-Test auf statistische Signifikanz geprüft.

Stetige Variablen wurden als Durchschnittswert \pm Standardabweichung angegeben und die Basisdaten der CRT-Responder und -Nonresponder im ungepaarten T-Test miteinander verglichen. Bei Gegenüberstellung der Vorwerte mit den Follow-up-Werten wurde ein gepaarter T-Test verwendet. Außerdem wurde für die stetigen Variablen der Median und die Interquartilsabstände bestimmt. Mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests wurde hier die statistische Signifikanz evaluiert.

Um einen statistischen Zusammenhang zwischen Variablen der Basisdaten und der CRT-Response nachweisen zu können, wurde eine univariate binäre logistische Regression berechnet. Dazu wurde die CRT-Response als abhängige Variable und die metrischen Variablen LVEF, NT-proBNP, BIV-Stimulationsanteil und QRS-Breite jeweils als unabhängige Variable festgesetzt. Für die kategorialen Variablen NYHA-Klassifikation in funktioneller Kombination, Niereninsuffizienz, MR und EKG-Rhythmus (Sinusrhythmus, VHF) wurde ebenfalls eine univariate binäre logistische Regressionsanalyse mit der CRT-Response als abhängiger Variable durchgeführt. Als Referenzkategorie wurde jeweils die häufigste Kategorie einer Variable verwendet. Dabei handelte es sich bei allen genannten kategorialen Variablen um die erste Kategorie.

Ergebnisse mit einem „p-Wert“ (p) $< 0,05$ wurden als signifikant angesehen. Als statistisch hochsignifikant wurden Ergebnisse mit einem „p-Wert“ (p) $< 0,01$ definiert.

4 Ergebnisse

4.1 Erhebung der CRT-Responder-Rate

4.1.1 Bestimmung der Response durch die Kombination aus klinischen, echokardiografischen und laboranalytischen Faktoren

Durch das in Punkt 3.3.2 beschriebene Vorgehen und unter Beachtung aller drei definierten Response-Faktoren ergab sich eine **CRT-Responder-Rate** von 69 % (n=170; Abbildung 9). Die durchschnittliche Verbesserung der LVEF lag bei den CRT-Respondern bei $8,8 \pm 9,3$ % ($p < 0,001$) und die Senkung des NT-proBNPs um 1443 ± 3529 pg/ml ($p < 0,001$) (Abbildung 10 und 11, S.29). 43,6 % der CRT-Responder gaben vor der Implantation eine NYHA-Symptomatik Klasse III an. Insgesamt vollzogen 60 % der CRT-

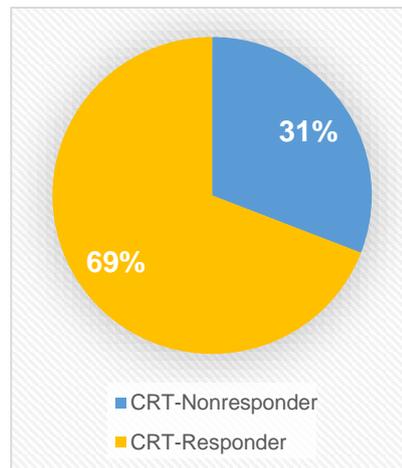


Abbildung 9: CRT-Response-Rate (ermittelt durch die Faktoren NYHA, LVEF und NT-proBNP)

Responder eine Verbesserung des NYHA-Stadiums um mindestens eine Klasse. Im Vergleich mit den Post-Implantations-Werten sank der prozentuale Anteil der NYHA-Klasse III auf 5,5 %, wohingegen die NYHA-Klasse II einen Zuwachs von 17,2 % und die NYHA-Klasse I von 22,1 % erfuhr (Abbildung 12, S.30).

Folglich wurden 31 % (n=76) der Patienten der Gesamtstichprobe als **CRT-Nonresponder** eingeteilt (Abbildung 9). Der Vergleich der Prä- und Post-Implantations-Werte der LVEF zeigten nur eine geringe Verbesserung der LVEF um $0,9 \pm 6,0$ % ($p = 0,252$) (Abbildung 10, S.29). Des Weiteren ließ sich eine Verschlechterung des NT-proBNP-Wertes um 2660 ± 8829 pg/ml darstellen ($p = 0,034$) (Abbildung 11, S.29). Auch hier war ein Zuwachs um 32,3 % in der NYHA-Klasse II zu sehen, dennoch erfüllten 68 % der CRT-Nonresponder den klinischen Response-Faktor nicht (Abbildung 12, S.30).

Betrachtet man die funktionelle Kombination der NYHA-Klassen in keine bis leichte (NYHA I und II) und moderate bis schwere Symptome (NYHA III und IV), gaben mehr Patienten nach der Implantation keine bis leichte Symptome an,

Ergebnisse

sowohl bei CRT-Respondern (von 55,2 % zu 94,5 %; $p < 0,001$) als auch bei CRT-Nonrespondern (von 38,5 % zu 63,1 %; $p = 0,002$).

Zusätzlich zeigte sich im Vergleich der QRS-Breite im Follow-up mit den Vorwerten bei den CRT-Respondern eine Verbesserung um 13 ± 32 ms ($p < 0,001$), wohingegen bei den CRT-Nonrespondern eine geringere, nicht signifikante Verbesserung ($p = 0,066$) um 10 ± 38 ms nachgewiesen wurde (Abbildung 13, S.30).

Die Tabelle 10 im Anhang A.4 (S.86) gibt eine Aufstellung der erhobenen Variablen im Prä-Post-Implantations-Vergleich mit Angabe der Mittelwerte, Mediane und statistischen Signifikanz wieder.

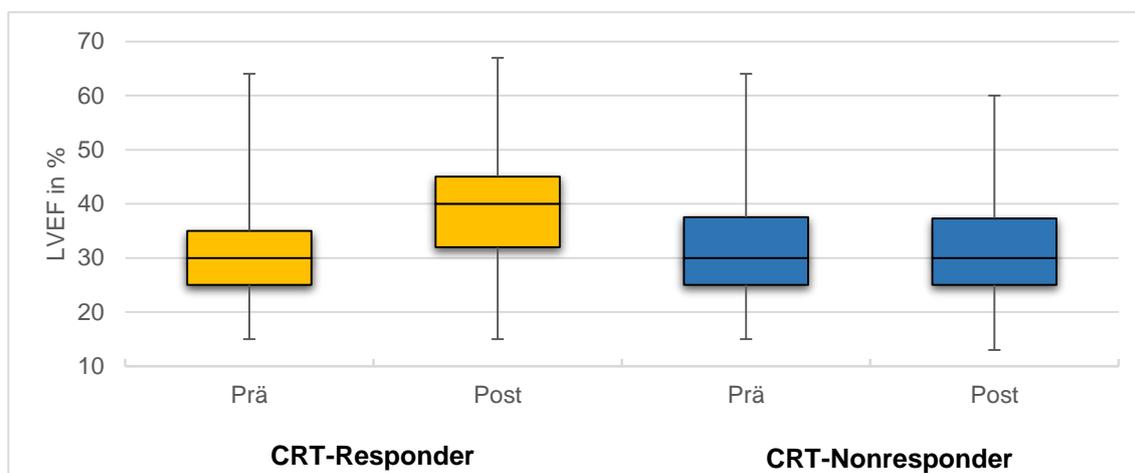


Abbildung 10: LVEF-Verteilung im Prä-Post-Implantations-Vergleich der CRT-Responder und -Nonresponder

(Darstellung der Mediane, Interquartilsabstände, Minimum, Maximum)

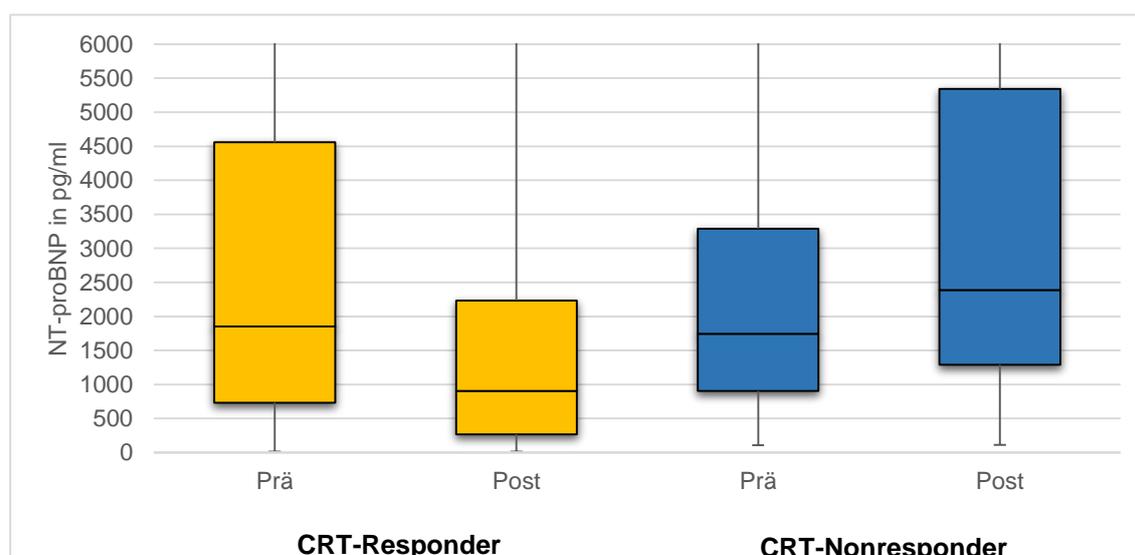
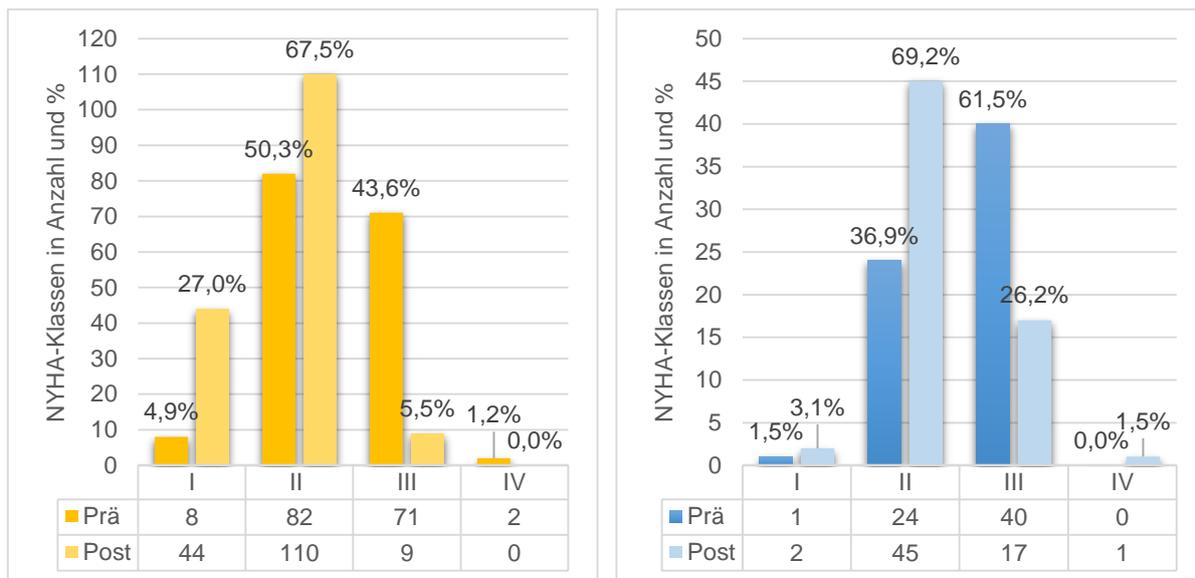


Abbildung 11: NT-proBNP-Verteilung im Prä-Post-Implantations-Vergleich der CRT-Responder und -Nonresponder

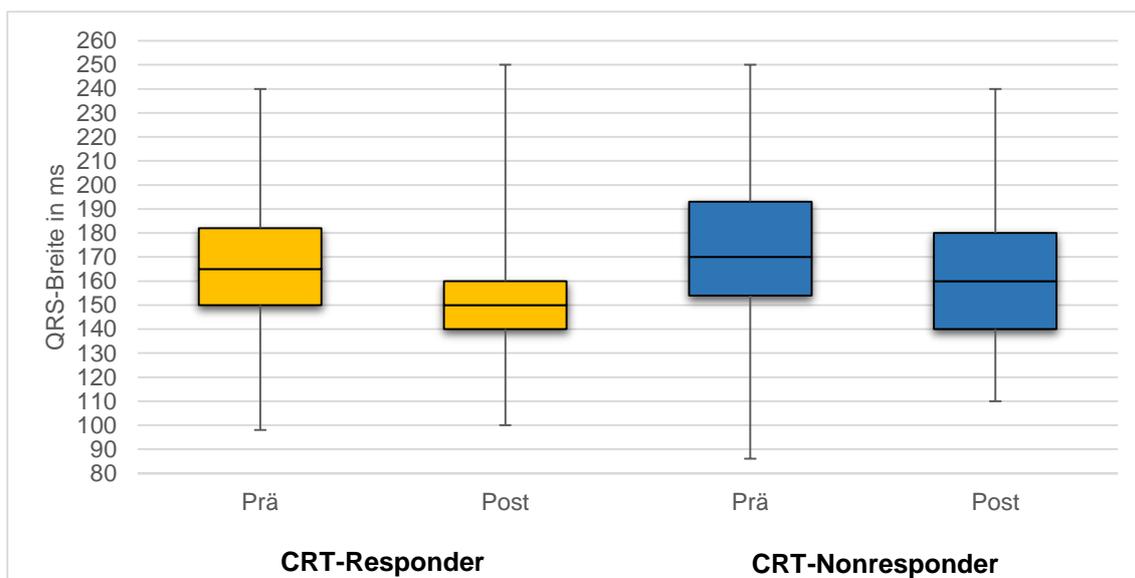
(Darstellung der Mediane, Interquartilsabstände, Minimum, Maximum; zum Zwecke der Übersichtlichkeit wurde die y-Achse auf 6000 pg/ml beschränkt, da die Maximalwerte im fünfstelligen Bereich liegen)



CRT-Responder

CRT-Nonresponder

Abbildung 12: NYHA-Klassen-Verteilung im Prä-Post-Implantations-Vergleich der CRT-Responder und -Nonresponder



CRT-Responder

CRT-Nonresponder

Abbildung 13: QRS-Breite im Prä-Post-Implantations-Vergleich der CRT-Responder und -Nonresponder (Darstellung der Mediane, Interquartilsabstände, Minimum, Maximum)

4.1.2 Bestimmung der Response durch jeden einzelnen Faktor

a. Bestimmung der Response durch den klinischen Faktor

Betrachtet man alleinig den klinischen Faktor, definiert als Verbesserung der NYHA-Symptome um mindestens eine Klasse, ergab sich folgende Verteilung der CRT- bzw. NYHA-Response. 56 % (n=127) der Patienten der

Gesamtstichprobe (n=228) wurden in die Gruppe der NYHA-Responder und 44 % (n=101) in NYHA-Nonresponder eingeteilt (Abbildung 14). Die Werte der hier berücksichtigten 228 Patienten flossen vollständig in die Auswertung ein.

Bei den NYHA-Respondern erfolgte am häufigsten eine Verbesserung des NYHA-Stadiums um eine Klasse (n=112; 88 %) und bei sieben Patienten (6 %) eine Verbesserung um zwei Klassen. 92 Patienten (91 %) der NYHA-Nonresponder verblieben bei Vergleich der Werte vor und nach Implantation in derselben Klasse und erfuhren keine Verbesserung der NYHA-Symptome. Neun Patienten (9 %) gaben eine Verschlechterung der NYHA-Klasse an (Abbildung 15).

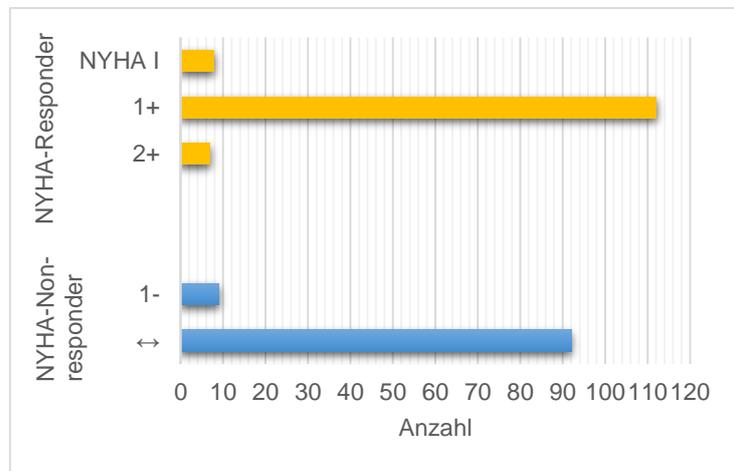
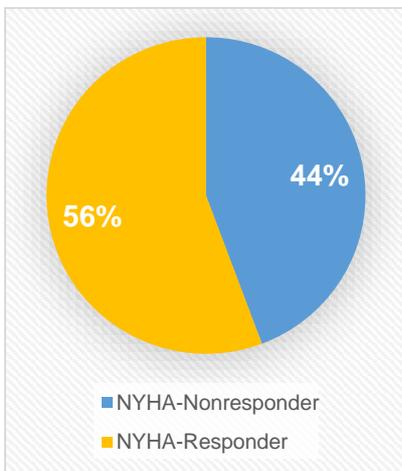


Abbildung 14: NYHA-Response-Rate (ermittelt durch den Faktor NYHA)

Abbildung 15: Verteilung der Klassen-Verbesserung oder -Verschlechterung bei NYHA-Respondern und NYHA-Nonrespondern

(NYHA I/↔=Prä und Post Wert ist NYHA I oder gleiche Klasse, 1+/2+=Verbesserung um eine/zwei Klassen; 1-=Verschlechterung um eine Klasse)

b. Bestimmung der Response durch den echokardiografischen Faktor

Das Kriterium „Erhöhung der LVEF um > 5 % (prozentual)“ wurde verwendet, um die Bestimmung der echokardiografischen Response zu ermitteln. Aufgrund gehäuft fehlender Werte weiterer erhobener echokardiografischer Parameter, wie LVESD, LVEDD, LVESV und LVEDV, und dadurch geringer Aussagekraft wurde die LVEF als einziger echokardiografischer Response-Faktor definiert. Dadurch wurden 66 % (n=146) der Patienten der Gesamtstichprobe (=221) in die Gruppe der LVEF-Responder und 34 % (n=75) in die LVEF-Nonresponder

zugeteilt. 25 Patienten konnten aufgrund fehlender Werte nicht berücksichtigt werden (Abbildung 16).

Am häufigsten verbesserte sich die LVEF bei den LVEF-Respondern zwischen 20 % und 50 % der Baseline-LVEF (n=63, 43 %). 41 Patienten (28 %) erreichten durch die CRT-Implantation eine prozentuale Verbesserung um über 50 %. Kumulativ verbesserte sich die LVEF bei den LVEF-Respondern prozentual um 39 % (von 29,0 % auf 40,3 %). Bei den LVEF-Nonrespondern verblieb die LVEF jeweils bei 21 Patienten (28 %) auf ihrem Ausgangswert, sowie auf einem Level, das prozentual um bis zu 5 % besser oder schlechter definiert wurde. Bei 44 % der LVEF-Nonresponder (n=33) verschlechterte sich die LVEF um mehr als 5 % des Ausgangswertes (Abbildung 17).

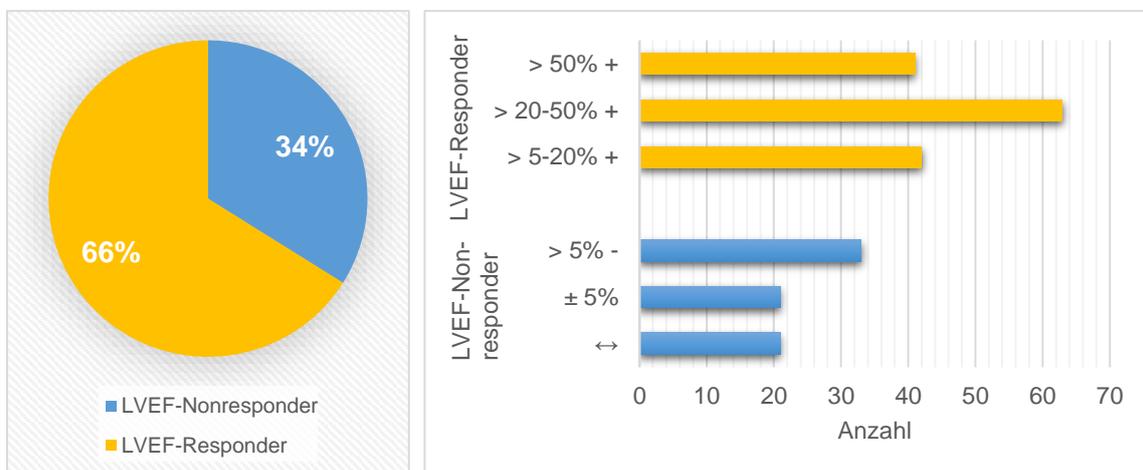


Abbildung 16: LVEF-Response-Rate (ermittelt durch den Faktor LVEF)

Abbildung 17: Verteilung der prozentualen LVEF-Veränderung bei LVEF-Respondern und LVEF-Nonrespondern

(>50%/20-50%/5-20%+ = prozentuale Verbesserung um X Prozent; >5%=prozentuale Verschlechterung um mehr als 5%, ±5%=Verschlechterung oder Verbesserung um 1-5%, ↔=keine Änderung des Vorwertes)

c. Bestimmung der Response durch den laboranalytischen Faktor

Unter Betrachtung des rein laboranalytischen Faktors ergibt sich eine NT-proBNP-Responder-Rate von 68 % (n=126). 32 % (n=58) der Patienten der Gesamtstichprobe (n=184) wurden in die Gruppe der NT-proBNP-Nonresponder eingeteilt. Die Auswertung umfasst die Daten der 184 Patienten dieser Stichprobe (Abbildung 18, S.33).

Die meisten der NT-proBNP-Responder (n=62, 49 %) zeigten eine Senkung und somit Verbesserung des NT-proBNP-Wertes um mehr als 50 %. Im

Durchschnitt erfolgte eine Verbesserung des Wertes um 51 %. Geringe Änderungen zwischen 4 und 20 % waren bei den wenigsten Patienten der NT-proBNP-Responder (n=28, 22 %) sichtbar. Bei den NT-proBNP-Nonrespondern zeigte sich eine Verschlechterung um mehr als 4 % bei 54 Patienten (93 %) (Abbildung 19).

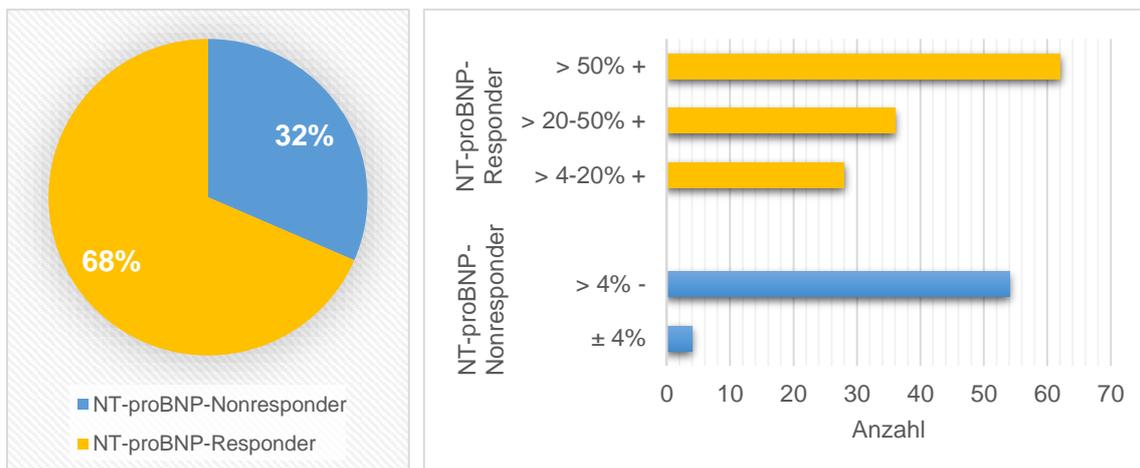


Abbildung 18: NT-proBNP-Response-Rate (ermittelt durch den Faktor NT-proBNP)

Abbildung 19: Verteilung der prozentualen NT-proBNP-Verbesserung oder -Verschlechterung bei NT-proBNP-Respondern und -Nonrespondern

(>50%/>20-50%/>4-20%+ = Verbesserung um X Prozent; >4- = Verschlechterung um mehr als 4%, ±4%=Verschlechterung oder Verbesserung um 0-4%)

4.2 Basisdaten der CRT-Responder und CRT-Nonresponder

Die demographischen Daten zeigten sich annähernd kongruent zwischen CRT-Respondern und -Nonrespondern mit einem Durchschnittsalter der Patienten von 67 Jahren (67 ± 12 Jahre vs. 67 ± 11 Jahre). Circa zwei Drittel der Patienten (75,3 % vs. 75,0 %) waren männlich. Der Hauptteil der Patienten in beiden Gruppen (85,9 % vs. 65,8 %) erhielt ihre CRT am Klinikum der LMU München.

Am häufigsten war sowohl bei CRT-Respondern als auch bei CRT-Nonresponder eine DCM als kardiale Grunderkrankung vertreten (48,8 % vs. 46,1 %). Mehr CRT-Nonresponder (40,8 % vs. 38,8 % der CRT-Responder) wiesen eine ICM auf. In der heterogenen Untergruppe „Sonstige“ sind folgende Erkrankungen beinhaltet: Kardiomyopathie unterschiedlicher Genese, Myokarditis, kardiale Sarkoidose, rechtsventrikuläre Überstimulation bei bereits vorhandenem Device und Rhythmusstörungen. Mehr als die Hälfte der CRT-

Nonresponder (60,6 % vs. 44,5 % der CRT-Responder) litt an moderaten bis schweren Symptomen der Herzinsuffizienz (NYHA III und IV). An relevanten Komorbiditäten gaben fast 2/3 der CRT-Responder und -Nonresponder (75,0 % vs. 71,0 %) mehr als zwei kardiale Risikofaktoren an. Annähernd die Hälfte der CRT-Nonresponder (44,2 % vs. 34,6 % der CRT-Responder) waren an einer Niereninsuffizienz \geq Grad 3 erkrankt.

CRT-Nonresponder zeigten eine größere durchschnittliche QRS-Breite (169 ± 34 ms) und einen geringeren Anteil einer LSB-Konfiguration (75,4 %) als CRT-Responder (167 ± 29 ms; 83,3 %). Deutlich mehr CRT-Nonresponder (5,9 % vs. 2,2 % der CRT-Responder) hatten vor CRT-Implantation einen schmalen QRS-Komplex < 120 ms. Im EKG wiesen mehr als 2/3 der CRT-Responder (79,2 % vs. 56,9 %) einen Sinusrhythmus auf.

Eine optimale medikamentöse Herzinsuffizienz-Therapie („guideline-directed medical therapy“ (GDMT)) erhielten mehr CRT-Responder als -Nonresponder (78,2 % vs. 69,7 %), definiert als Kombination eines Beta-Blockers mit einem ACEI oder ARB. Dies steht im Einklang mit einer annähernd kongruenten reduzierten LVEF zwischen beiden Gruppen ($30,1 \pm 8,6$ % vs. $31,6 \pm 10,3$ %).

Am häufigsten wurde bei CRT-Respondern und -Nonrespondern ein CRT-D (91,8 % vs. 89,5 %) implantiert, jedoch bei CRT-Respondern häufiger mit einer quadripolaren Sonde (52,1 % vs. 40,8 %). Nur bei einem sehr geringen Anteil konnte in beiden Gruppen eine apikale Lage der LV-Sonde (1,3 % vs. 4,1 %) nachgewiesen werden. Ein BIV-Stimulationsanteil ≥ 98 % konnte bei den CRT-Respondern erreicht werden ($98,0 \pm 4,8$ % vs. $94,9 \pm 7,8$ %).

Tabelle 4 (S.35) zeigt einen Überblick der wichtigsten Patientencharakteristika. Die demographischen und klinischen Daten aller erhobenen Variablen sind im Anhang unter A.3 Tabelle 9 (S.84) beigefügt. Die signifikanten Unterschiede der Basisvariablen werden unter Punkt 4.3 genauer beleuchtet.

Ergebnisse

Tabelle 4: Auswahl der demographischen und klinischen Daten der Patienten vor CRT-Implantation

	Gesamt (n=246)	CRT-Responder (n=170)	CRT-Nonresponder (n=76)	p- Wert
<u>Demographische Daten</u>				
Alter (Jahre)	67 ± 11	67 ± 12	67 ± 11	0,601
Geschlecht, M	185 (75,2%)	128 (75,3%)	57 (75,0%)	0,961
<u>Kardiale Grunderkrankung</u>				
ICM	97 (39,4%)	66 (38,8%)	31 (40,8%)	0,771
DCM	118 (48,0%)	83 (48,8%)	35 (46,1%)	0,688
Sonstiges	31 (12,6%)	21 (12,4%)	10 (13,2%)	0,860
<u>Komorbiditäten - Anzahl an kombinierten kardialen RF</u>				
0-1	64 (26,2%)	42 (25,0%)	22 (28,9%)	0,897
2-3	138 (56,6%)	97 (57,7%)	41 (53,9%)	
≥4	42 (17,2%)	29 (17,3%)	13 (17,1%)	
<u>Funktionelle Kombination der NYHA-Klassen</u>				
I und II	117 (50,9%)	91 (55,5%)	26 (39,4%)	0,027
III und IV	113 (49,1%)	73 (44,5%)	40 (60,6%)	
<u>Niereninsuffizienz</u>				
Grad 1 und 2	134 (62,6%)	100 (65,4%)	34 (55,7%)	0,010
Grad 3 und 4	72 (33,6%)	51 (33,3%)	21 (34,4%)	
Dialysepflichtig	8 (3,7%)	2 (1,3%)	6 (9,8%)	
NT-proBNP (pg/ml)	3987 ± 8246	3980 ± 8016	4006 ± 8891	0,984
<u>Echokardiografie</u>				
LVEF (%)	30,6 ± 9,1	30,1 ± 8,6	31,6 ± 10,3	0,269
<u>EKG</u>				
QRS Breite (ms)	167 ± 29	167 ± 27	169 ± 34	0,737
<120 ms	6 (3,2%)	3 (2,2%)	3 (5,9%)	0,200
Sinusrhythmus	155 (73,1%)	122 (79,2%)	33 (56,9%)	0,001
Vorhofflimmern	57 (26,9%)	32 (20,8%)	25 (43,1%)	0,001
LSB	173 (81,2%)	130 (83,3%)	43 (75,4%)	0,192
<u>Medikation</u>				
GDMT	186 (75,6%)	133 (78,2%)	53 (69,7%)	0,152
ACEI	136 (56,0%)	101 (60,1%)	35 (46,7%)	0,051
ARB	59 (24,5%)	39 (23,5%)	20 (26,7%)	0,596
β-Blocker	238 (97,5%)	164 (97,0%)	74 (98,7%)	0,449
<u>Geräteinformationen</u>				
CRT-D	224 (91,1%)	156 (91,8%)	68 (89,5%)	0,561
Implantation an LMU	196 (79,7%)	146 (85,9%)	50 (65,8%)	0,001
<u>BIV Stimulation</u>				
BIV (%)	97,0 ± 6,0	98,0 ± 4,8	94,9 ± 7,8	0,003
≥98%	174 (70,7%)	130 (76,5%)	44 (57,9%)	0,003
<u>LV-Sonde</u>				
quadripolar	119 (48,6%)	88 (52,1%)	31 (40,8%)	0,102
bipolar	102 (41,6%)	63 (37,3%)	39 (51,3%)	0,039
epikardial	24 (9,8%)	18 (10,7%)	6 (7,9%)	0,502
Apikale Stimulation	5 (2,2%)	2 (1,3%)	3 (4,1%)	0,178

Werte als Mittelwerte ± Standardabweichung und als Anzahl (%)
M=männlich, FA=Familienanamnese, RF=Risikofaktoren

4.3 Statistischer Vergleich und Prädiktoren-Potential der Basisvariablen

Im Folgenden werden die Basisdaten im Hinblick auf signifikante Unterschiede zwischen CRT-Respondern und CRT-Nonrespondern und ihren Einfluss auf die CRT-Response evaluiert.

Tabelle 4 (S.35) und A.3 Tabelle 9 (S.84) zeigen die jeweils berechneten p-Werte für die einzelnen Variablen. Im nächsten Abschnitt werden einige Basisvariablen detaillierter aufgeführt, welche ebenso in RCTs als Prädiktoren einer CRT-Response oder CRT-Nonresponse diskutiert wurden (Punkt 1.3.1).

4.3.1 Basisvariablen mit signifikantem Unterschied zwischen CRT-Respondern und CRT-Nonrespondern

Als statistisch hochsignifikant zeigte sich der Unterschied des **BIV-Stimulationsanteils** zwischen CRT-Respondern und -Nonrespondern ($p=0,003$). Im Mittel betrug dieser $98,0 \pm 4,8 \%$ bei den CRT-Respondern und

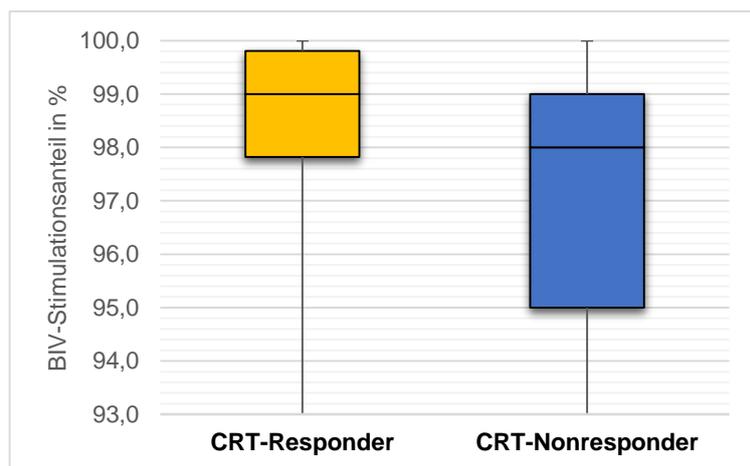


Abbildung 20: Verteilung der BIV-Stimulationsanteil-Basisdaten bei CRT-Respondern und -Nonrespondern (Zum Zwecke der Übersichtlichkeit wurde die y-Achse zwischen 93,0% und 100,0% festgelegt; Min=49,0% (CRT-Responder), Min= 58,7% (CRT-Nonresponder))

$94,9 \pm 7,8 \%$ bei den CRT-Nonrespondern und war somit bei den CRT-Nonrespondern deutlich niedriger. Die Verteilung der Mediane und der Interquartilsabstände zeigt Abbildung 20 für beide Gruppen. Ebenso erwies sich der Unterschied der Häufigkeiten von $\geq 98 \%$ -BIV-stimulierten Patienten als hochsignifikant ($p=0,003$). 76,5 % der CRT-Responder ($n=130$) und dazu nur 57,9 % ($n=44$) der CRT-Nonresponder waren über 98 % BIV-stimuliert. Des Weiteren hatten mehr CRT-Nonresponder eine **bipolare Sonde** implantiert

(51,3 %, n=39). Im Vergleich zu den CRT-Respondern (37,3 %, n=63) war ein signifikanter Effekt ($p=0,039$) nachweisbar (Tabelle 4, S.35).

43,1 % (n=25) der CRT-Nonresponder hatten im EKG vor CRT-Implantation ein **VHF**, dahingegen nur 20,8 % (n=32) der CRT-Responder. Der Hauptteil der Patienten beider Kategorien wies bei Erhebung der

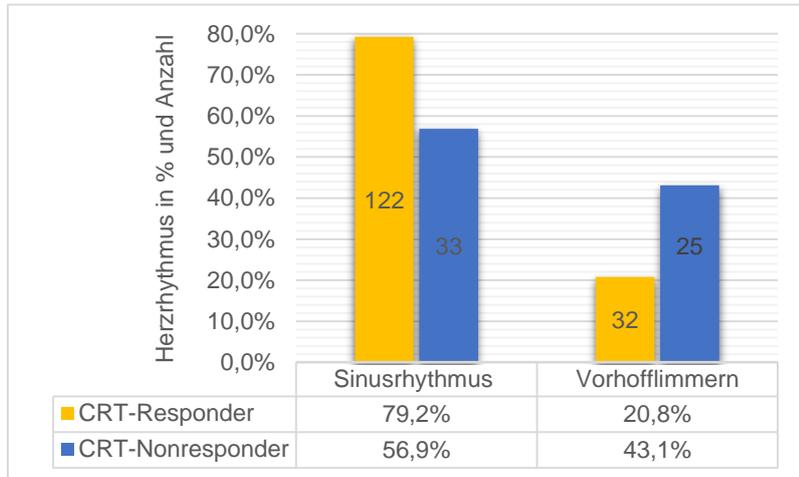


Abbildung 21: Verteilung der Herzrhythmus-Basisdaten bei CRT-Respondern und -Nonrespondern

Basisdaten einen Sinusrhythmus auf (Abbildung 21). Der Unterschied erwies sich als statistisch hochsignifikant ($p=0,001$).

Einen weiteren statistisch signifikanten Effekt zeigte die echokardiografische Erhebung der **MR** ($p=0,030$). 31,1 % der CRT-Nonresponder und somit 12,6 % mehr als die CRT-Responder waren an einer MR Grad 2 oder 3 (= „MR vorhanden“ in Abbildung 22) erkrankt.

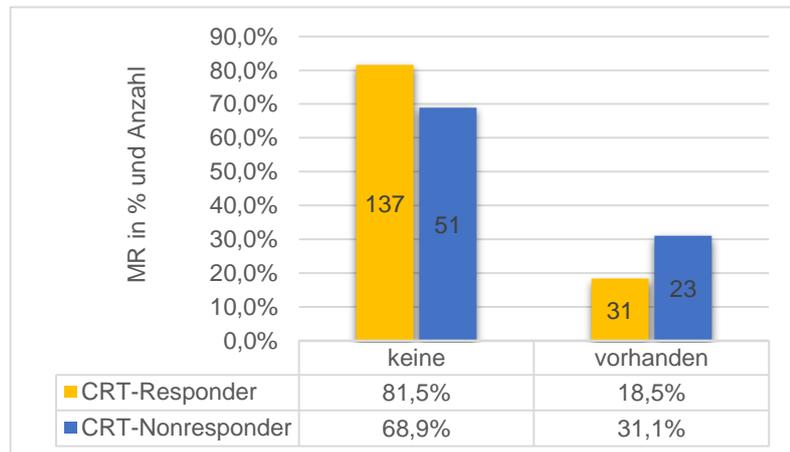


Abbildung 22: Verteilung der MR-Basisdaten bei CRT-Respondern und -Nonrespondern

Bei Betrachtung der **NYHA**-Klassen der Basisdaten und deren Verteilung innerhalb einer Klasse ergab sich kein signifikanter Vorteil. Dahingegen zeigte die funktionelle Kombination einen signifikanten Unterschied ($p=0,027$) zwischen den beiden

Kategorien. 55,5 % (n=91) der CRT-Responder gaben vor Implantation leichte bis milde NYHA-Symptome an und 60,6 % (n=40) der CRT-Nonresponder moderate bis schwere NYHA-Symptome (Abbildung 23).

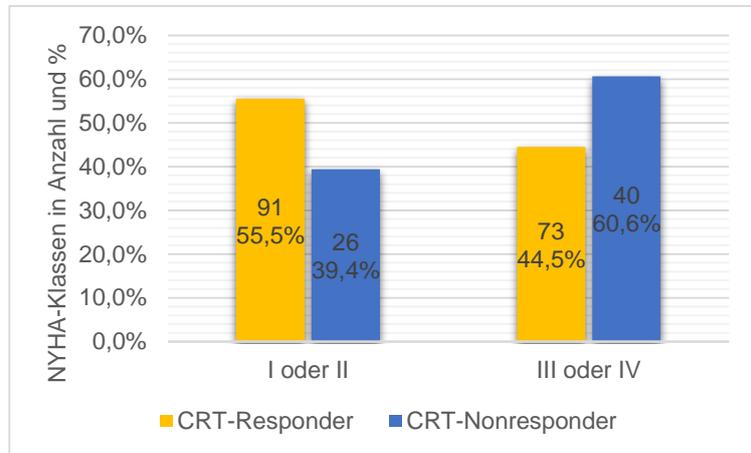
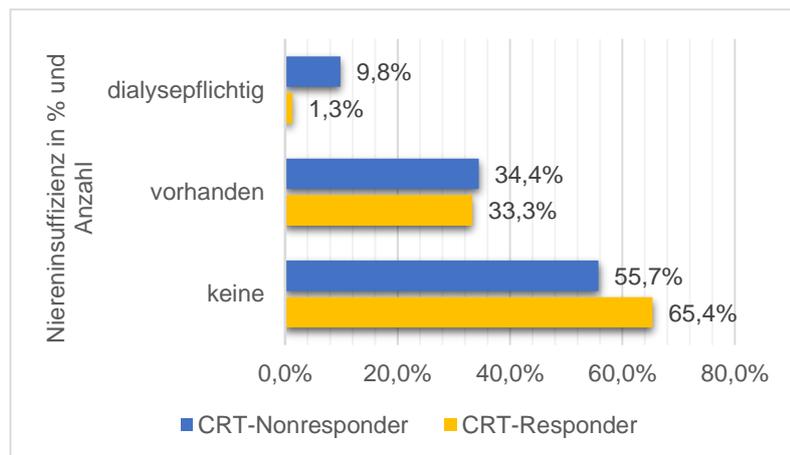


Abbildung 23: Verteilung der NYHA nach funktionellen Klassen bei CRT-Respondern und -Nonrespondern

Als eine Komorbidität wurde die Niereninsuffizienz aufgenommen. Die größte Differenz zeigte sich im Vergleich der Anzahl der **dialysepflichtigen Niereninsuffizienzen**



(Tabelle 4, Abbildung 24). 9,8 % (n=6) der

Abbildung 24: Verteilung der Niereninsuffizienz-Basisdaten bei CRT-Respondern und -Nonrespondern

CRT-Nonresponder waren vor CRT-Implantation dialysepflichtig, wohingegen der Anteil der dialysepflichtigen CRT-Responder 1,3 % (n=2) betrug. Unter den CRT-Respondern gab es zudem 9,7 % mehr Patienten als bei den CRT-Nonrespondern, welche an keiner oder nur leichter Niereninsuffizienz (Grad 1 oder 2) erkrankt waren. Dies ergab einen statistisch signifikanten Vorteil ($p=0,010$).

4.3.2 Basisvariablen ohne signifikanten Unterschied zwischen CRT-Respondern und CRT-Nonrespondern

Bei dem Vergleich der Mittelwerte der **LVEF** zwischen CRT-Respondern und -Nonrespondern zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,269$). Sowohl die Mediane als auch das erste Quartil der LVEF waren bei beiden Gruppen identisch (Median: 30 %, Q1: 25 %, Abbildung 25).

Bei Betrachtung weiterer erhobener echokardiografischer Variablen und des statistischen Vergleichs fiel ein geringer signifikanter Unterschied ($p=0,049$) bei dem Parameter **LVEDD** auf (A.3 Tabelle 9).

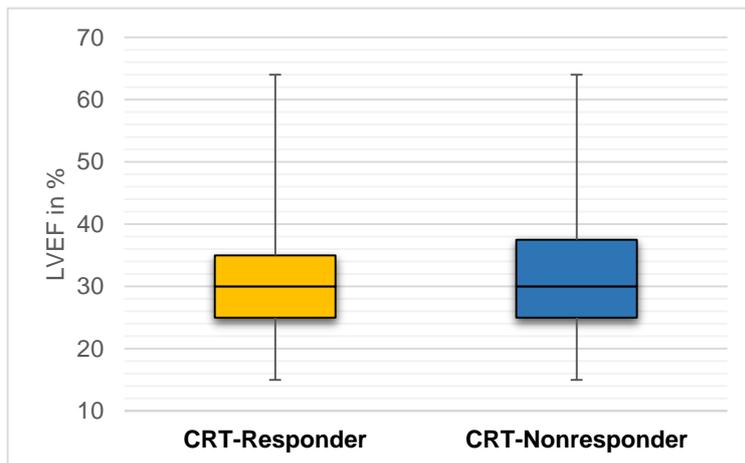


Abbildung 25: Vergleich der LVEF-Basisdaten bei CRT-Respondern und -Nonrespondern

Bei Vergleich der Basisdaten des **NT-proBNPs** und der **QRS-Breite** sowie der Verteilung eines vorhandenen **LSBs** ergab sich kein signifikanter Vorteil (NT-proBNP $p=0,984$; QRS-Breite $p=0,737$; LSB $p=0,192$). Bei den Parametern zeigte sich ein zu geringer Unterschied der Mittelwerte, der Mediane und der Häufigkeiten zwischen CRT-Respondern und -Nonrespondern (Tabelle 4, Anhang A.3 Tabelle 9, A.4 Tabelle 10, A.5 Abbildung 34 und 35).

Die Verteilung der **kardialen Risikofaktoren** war zwischen CRT-Respondern und -Nonrespondern annähernd gleich. Vor allem in der Kombination gesehen, unterschieden sich die beiden Gruppen nur um wenige Prozent. Der Unterschied war somit statistisch nicht signifikant ($p=0,897$). Ebenso wies die Verteilung der **kardialen Grunderkrankung** zwischen CRT-Respondern und -Nonrespondern keinen statistisch signifikanten Effekt auf (Tabelle 4, S.35).

4.3.3 Prädiktoren-Potential relevanter Basisvariablen

Durch **univariate binäre logistische Regressionsanalysen** wurde der Einfluss der in Tabelle 5 (S.40) genannten Variablen auf die CRT-Response

untersucht. Diese Variablen wurden aufgrund ihrer Definition als CRT-Response-Kriterium sowie bei positiver Signifikanz in der vorangehenden Analyse (Punkt 4.3) ausgewählt. Ein hochsignifikanter positiver Zusammenhang ließ sich zwischen dem **BIV-Stimulationsanteil** und der CRT-Response nachweisen. Der BIV-Stimulationsanteil wäre demnach ein signifikanter Prädiktor der CRT-Response. Einen stark negativ signifikanten Einfluss hatte der EKG-Rhythmus auf die CRT-Response. Ein **VHF** reduzierte im Gegensatz zu einem Sinusrhythmus die Odds Ratio der CRT-Response um 65,4 %. Das Vorliegen einer **dialysepflichtigen Niereninsuffizienz** oder einer **hochgradigen MR** verhielt sich ähnlich. Diese Variablen könnten als Prädiktoren einer CRT-Nonresponse diskutiert werden. Der Einfluss der **NYHA-Klassifikation** in funktioneller Kombination auf die CRT-Response war signifikant zum 5 %-Niveau mit einer Odds Ratio von 0,521 (95 % Konfidenzintervall (KI): [0,291; 0,933], $p=0,028$). Die Odds der Kategorie „NYHA-Klasse III oder IV“ war somit nur halb so groß wie die Odds der Referenzkategorie „NYHA-Klasse I oder II“. Dies bedeutet, dass eine „NYHA-Klasse III oder IV“ die Odds Ratio der CRT-Response um 47,9 % reduziert und somit eher mit einer CRT-Nonresponse einhergeht.

Bei den Variablen LVEF, NT-proBNP und der QRS-Breite konnte kein statistisch signifikanter Einfluss auf die CRT-Response nachgewiesen werden.

Tabelle 5: CRT-Response-Prädiktorenpotential relevanter Variablen

Variable	Odds Ratio	95 %-KI	p-Wert	Signifikanz
LVEF	0,982	[0,952; 1,014]	0,269	n.s.
NT-proBNP	1,0	[1,0; 1,0]	0,984	n.s.
QRS-Breite	0,998	[0,987; 1,009]	0,735	n.s.
BIV-Stimulationsanteil	1,091	[1,030; 1,156]	0,003	hochsignifikant
NYHA	0,521 (1,918)	[0,291; 0,933] ([1,072; 3,432])	0,028	signifikant
Dialysepflichtige NI	0,113	[0,022; 0,588]	0,010	signifikant
MR	0,502	[0,268; 0,940]	0,031	signifikant
EKG-Rhythmus	0,346	[0,181; 0,663]	0,001	hochsignifikant

NYHA=hier funktionelle Kombination der NYHA-Klassen nach Symptomen; NI=Niereninsuffizienz, n.s.=nicht signifikant

4.4 Gründe der CRT-Nonresponse

Nach Ermittlung einer CRT-Nonresponder-Rate von 31 % stellte sich die Frage, welche behebbaren Faktoren ursächlich für eine fehlende Verbesserung der Response-Kriterien sein könnten. Durch Häufigkeitsanalysen diverser Komorbiditäten der CRT-Nonresponder-Fallgruppe (n=76) ergaben sich folgende Krankheitsbilder bzw. Ursachen am häufigsten (Abbildung 26):

- Arrhythmie (n=28, 37 %)
- Klappenvitium (n=11, 14 %)
- Extrakardiale Ursachen (n=15, 20 %)
- Incompliance (n=4, 5 %)
- Unklare Nonresponse (n=18, 24 %)

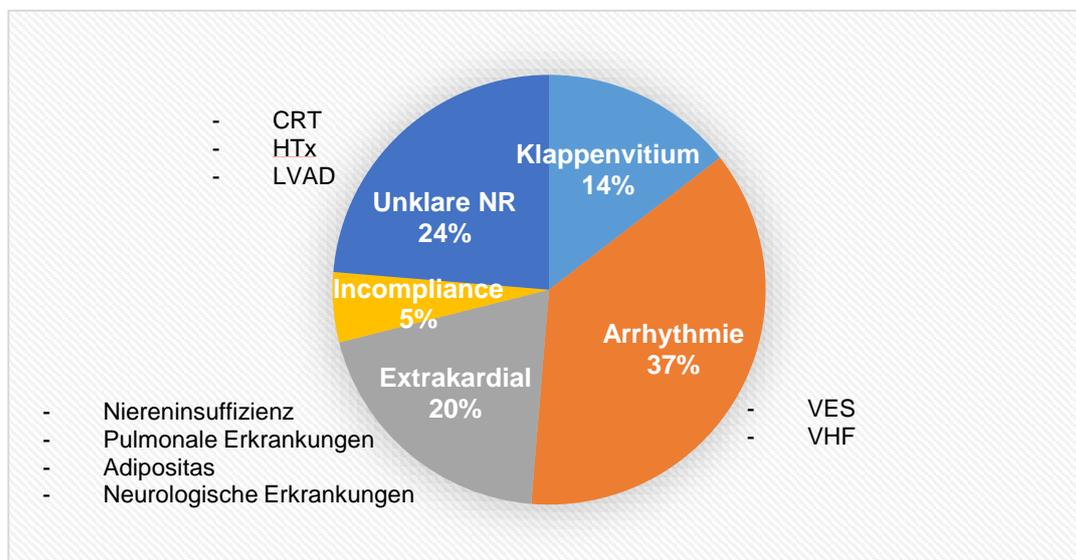


Abbildung 26: Ermittelte Ursachen der CRT-Nonresponse mit Angabe weiterer Ursachen der Untergruppen

NR=Nonresponse; HTx=Herztransplantation, LVAD=LV-Assist-Device

Die **Arrhythmie** stellte den größten Anteil der möglichen behebbaren Ursachen für eine CRT-Nonresponse dar (n=28, 37 %). Am häufigsten war die Persistenz oder das vermehrte Auftreten von ventrikulären Extrasystolen (**VES**) unter Therapie mit der CRT (n=16, 21 % der CRT-Nonresponder, 57 % der Arrhythmie-Untergruppe) die Ursache der Arrhythmie. In der zweiten großen Gruppe war die Diagnose eines persistierenden oder paroxysmalen **VHFs** bereits bekannt (n=12, 16 % der CRT-Nonresponder, 43 % der Arrhythmie-Untergruppe) (Abbildung 27, S.42). Ein damit einhergehender unregelmäßiger Herzrhythmus wurde, sowohl bei Patienten mit VES als auch mit VHF, mit

einem verminderten BIV-Stimulationsanteil (VES: $93,6 \pm 1,5$ %; VHF: $92,3 \pm 2,9$ %) assoziiert und eine fehlende Verbesserung der NYHA-Symptome beobachtet.

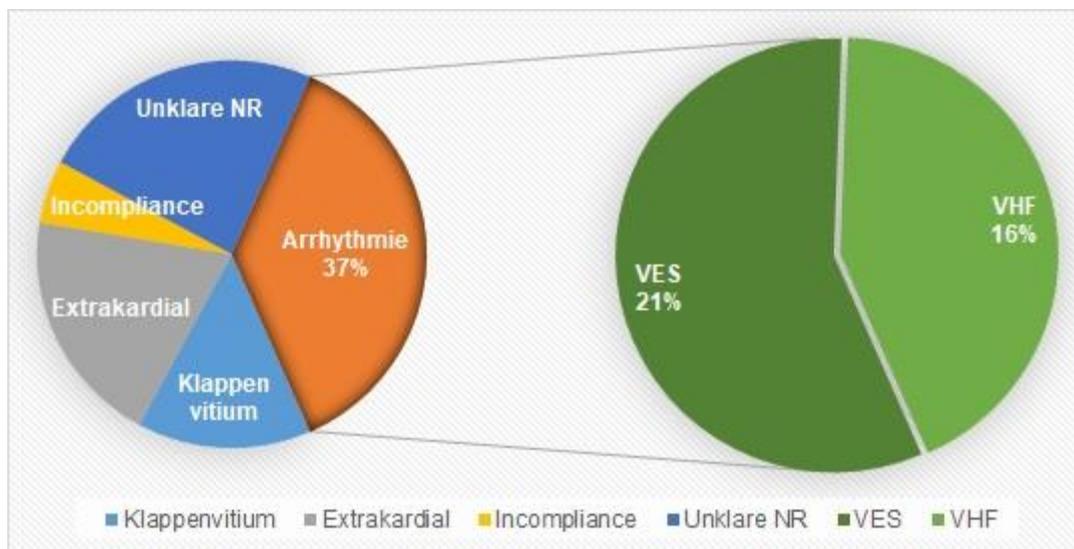


Abbildung 27: Ursachen der Arrhythmie bei CRT-Nonrespondern

14 % (n=11) der CRT-Nonresponder litten an einem **Herzklappenvitium**. Vor allem handelte es sich dabei um ein Vitium der Mitralklappe (55 % dieser Untergruppe wiesen eine MR Grad 2 oder 3 auf). Seltener kam ein Aortenklappenvitium vor. Eine durch ein Herzklappenvitium resultierende Verschlechterung des NYHA-Stadiums bzw. der körperlichen Belastbarkeit steht im Einklang mit einer fehlenden CRT-Response.

Unter extrakardialen Erkrankungen wurden jene zusammengefasst, welche nicht-kardialen Ursprungs waren und von welchen eine gewisse Häufung unter den CRT-Nonrespondern gesehen wurde. 15 Patienten (20 %) zeigten hierfür folgende Komorbiditäten (Abbildung 28, S.43). Eine Progression einer vorbestehenden **Niereninsuffizienz** (NI), teilweise dialysepflichtig, war bei acht Patienten (11 % der CRT-Nonresponder, 53 % der Extrakardial-Untergruppe) zu sehen, wodurch das NT-proBNP schlecht zu verwerten war. Bei einigen Patienten konnte eine anamnestische Verschlechterung der NYHA-Symptome mit einer eigentlichen Progression der **pulmonalen Vorerkrankung**, wie einer COPD oder einer pulmonalen Hypertonie (pHT), assoziiert werden (n=4, 5 % der CRT-Nonresponder, 27 % der Extrakardial-Untergruppe). Des Weiteren wurde ein negativer Verlauf der CRT-Response bei einem Patienten mit ausgeprägter **Adipositas** ermittelt (n=1, 1 % der CRT-Nonresponder, 7 % der

Extrakardial-Untergruppe). Dies zeigte sich vor allem in einer Stagnation der NYHA-Symptomatik. Aufgrund von **neurologischen Erkrankungen**, wie einer Demenz oder eines Morbus Parkinson, waren zwei Patienten (3 % der CRT-Nonresponder, 13 % der Extrakardial-Untergruppe) schlechter belastbar, was sich ebenso in einer NYHA-Verschlechterung widerspiegelte.

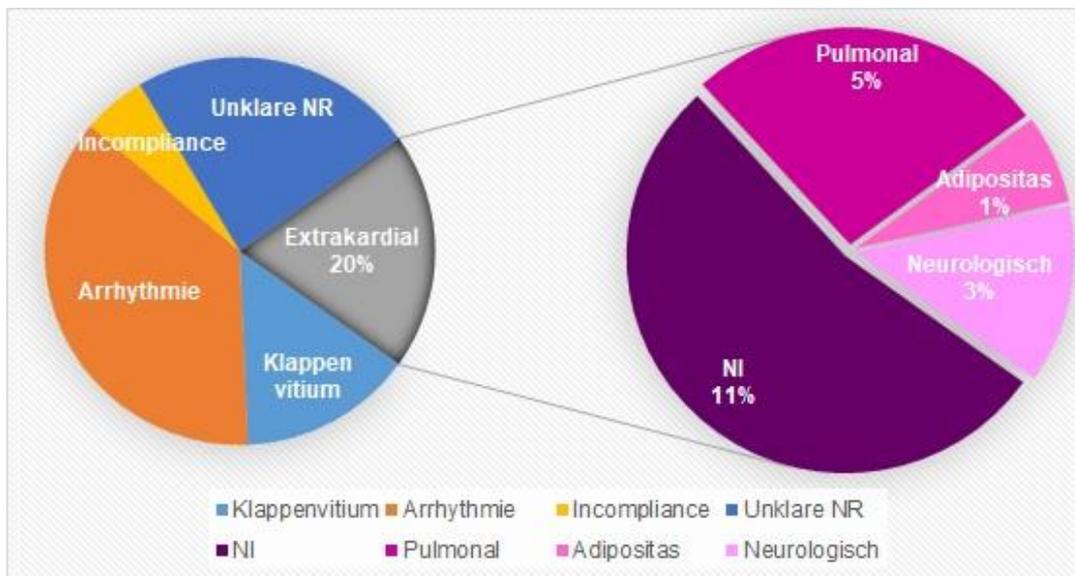


Abbildung 28: Extrakardiale Ursachen bei CRT-Nonrespondern

Bei wenigen Patienten (n=4, 5 %) war der Grund der CRT-Nonresponse am ehesten die **Incompliance**. Aufgrund mangelhafter Herzinsuffizienz-Medikationseinnahme und Ablehnung einer allgemeinen Optimierung der CRT-Einstellungen stellte sich keine Besserung der LVEF, des NT-proBNPs und der NYHA-Symptomatik ein.

Die zweite große Gruppe der möglichen Ursachen der CRT-Nonresponse bildete jene, für welche durch die weiter angestellten Untersuchungen (Punkt 3.3.3) keine klare kardiale (rhythmogen oder valvulär) oder extrakardiale Ursache gefunden werden konnte. Diese wird im Folgenden als „**Unklare Nonresponse (NR)**“ betitelt und 18 Patienten (24 %) wurden dieser Gruppe zugeteilt. Bei diesen Patienten zeigte sich eine ausgeprägte Verschlechterung des NT-proBNPs und die LVEF verblieb weiterhin nach der Therapie bei Werten < 40 %. Hierbei erfolgten verschiedene Definitionsversuche der unklaren Nonresponse (Abbildung 29, S.44).

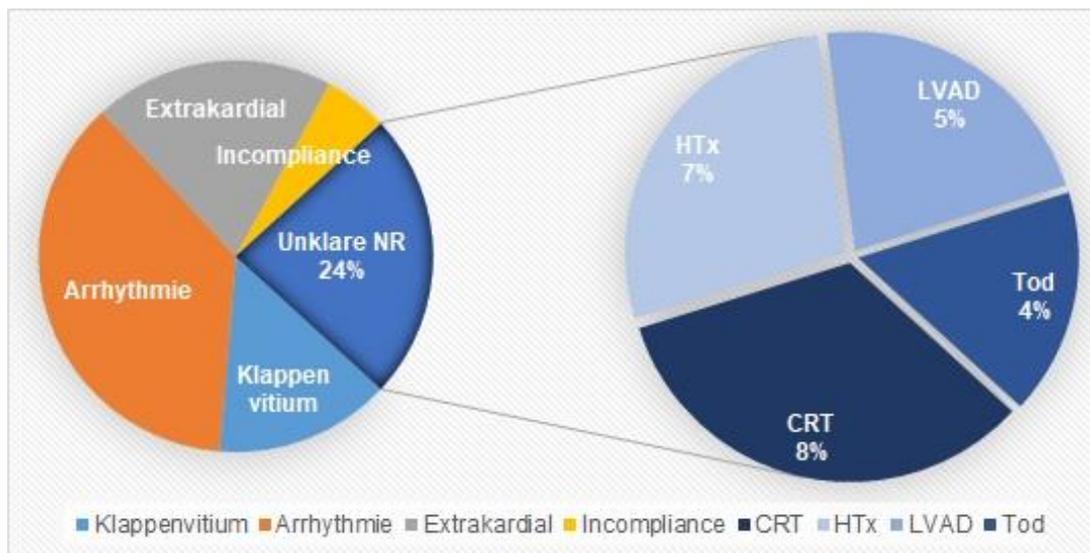


Abbildung 29: Ursachen der Unklaren Nonresponse (NR) bei CRT-Nonrespondern

Auffällige Ereignisse oder Verläufe stellten folgende Faktoren dar:

- Herztransplantation (HTx): fünf Patienten (7 % der CRT-Nonresponder, 28 % der Unklare-NR-Gruppe) erhielten im Verlauf eine HTx aufgrund der terminalen Herzinsuffizienz.
- Linksventrikulärer Assist-Device (LVAD): vier Patienten (5 % der CRT-Nonresponder, 22 % der Unklare-NR-Gruppe) bekamen im Verlauf einen LVAD aufgrund einer fehlenden Besserung der Herzinsuffizienz-Symptomatik durch die CRT.
- „Tod“: drei Patienten (4 % der CRT-Nonresponder, 17 % der Unklare-NR-Gruppe) dieser Untergruppe sind im Verlauf an kardiogenem oder septischem Schock gestorben.
- CRT: sechs Patienten (8 % der CRT-Nonresponder, 33 % der Unklare-NR-Gruppe) wurden dieser Untergruppe zugeteilt, da die Hauptursache der CRT-Nonresponse nach diversen Untersuchungen und CRT-Funktionsabfragen an der CRT selbst vermutet wurde.

4.5 Auswertung des Laufzettels bei CRT-Nonresponder

Insgesamt erhielten acht Patienten der Gesamtstichprobe weitere Untersuchungen zur besseren Beurteilung der CRT-Response, wie unter Punkt 3.3.3 beschrieben. Tabelle 6 zeigt einen Überblick über die verwendeten diagnostischen Mittel und deren Ergebnisse.

Die folgenden Daten beziehen sich auf den Erhebungszeitpunkt mittels des Laufzettels (Definition siehe Punkt 3.3.3). Das Durchschnittsalter der Stichprobe betrug 62 ± 16 Jahre. 62,5 % der Stichprobe gaben eine NYHA-Klasse II an. Des Weiteren wurde eine LVEF von $33,0 \pm 9,1$ % und ein NT-proBNP von 2125 ± 1658 pg/ml gemessen. Im Sinusrhythmus befanden sich 87,5 % der Stichprobe und es wurde eine QRS-Breite von 154 ± 24 ms nachgewiesen.

Tabelle 6: Ergebnisse der diagnostischen Mittel des Laufzettels bei CRT-Nonrespondern

Diagnostik	Verlauf
6MWD (n=7)	Durchschnittliche Wegstrecke 432 ± 83 m <ul style="list-style-type: none"> - RR systolisch: 122 ± 15 mmHg (PRÄ); 125 ± 18 mmHg (POST) - HF: 71 ± 9 bpm (PRÄ); 96 ± 16 bpm (POST) - SpO₂: 97 ± 1 % (PRÄ); 98 ± 2 % (POST) - BORG: $0,4 \pm 0,7$ (PRÄ); $3,5 \pm 1,0$ (POST)
Lufu (n=7)	Ventilationsstörung: <ul style="list-style-type: none"> - geringe Restriktion, keine Obstruktion (n=4) - schwere kombinierte Restriktion und Obstruktion (n=1) - geringe kombinierte Restriktion und Obstruktion (n=1) - keine Restriktion, keine Obstruktion (n=1)
MR (n=8)	Interventionspflichtige MR (n=0)
Progress ICM (n=8)	Verdacht auf, bei zunehmender Belastungsdyspnoe (n=1)
Medikation (n=8)	GDMT (Beta-Blocker + ACEI/ARB) (n=6) <ul style="list-style-type: none"> - ACEI (n=6) - Beta-Blocker (n=8) Diuretika (Schleifen-/Thiazid-Diuretikum) (n=8) MRA (n=7)
CRT-Optimierung	BIV-Stimulationsanteil (n=8) <ul style="list-style-type: none"> - durchschnittlich $98,3 \pm 1,9$ % - Reduktion ≤ 97 % (n=2), aufgrund rezidivierender VTs persistierender VHF's
	LV- Sondenlage (n=8) <ul style="list-style-type: none"> - apikal (n=0) - Narbenareal (Verdacht auf n=2; gesichert n=1)
	Polarität der LV-Sonde (n=8) <ul style="list-style-type: none"> - quadripolar (n=4) - bipolar (n=4)
	AV-Optimierung (n=4) <ul style="list-style-type: none"> - möglich (n=1) - nicht notwendig (n=3)

6MWD=6-Minuten-Gehtest; Lufu=Lungenfunktion; bpm=beats per minute (Schläge/Minute);

Im Durchschnitt erreichten die Patienten der Stichprobe eine Weite von 432 ± 83 m im **6-Minuten-Gehtest**. Leider lagen bei allen Patienten keine Vorwerte zum Vergleich vor. Der systolische Blutdruck und die Herzfrequenz zeigten im Mittel ein adäquates Verhalten mit leichtem Anstieg nach der Belastung. Die Sauerstoffsättigung verblieb stabil auf einem Ausgangswert von 97 %. In der BORG-Atemnotskala fand im Mittel eine Erhöhung von 0,35 auf 3,5 Punkte statt (Skala siehe Anhang A.2, S.83)

Der Großteil der Patienten der Stichprobe ($n=4$, 57,1 %), welche eine **Lungenfunktionsprüfung** erhalten hatten, zeigten eine geringgradige restriktive Ventilationsstörung ohne Interventions- oder Therapiebedarf. Bei einem Patienten wurde eine Progression seiner pulmonalen Erkrankung (COPD) festgestellt. Da der BIV-Stimulationsanteil bei 99,21 % lag, keine AV- oder VV-Optimierung möglich war und keine behebbare Ursache einer kardialen Genese identifiziert werden konnte, wurde am ehesten die Ursache der CRT-Nonresponse dieses Patienten in der schweren kombinierten restriktiven und obstruktiven Ventilationsstörung gesehen. Es erfolgte eine Empfehlung an den behandelnden Hausarzt und Pulmologen zur Optimierung der antiobstruktiven COPD-Medikation.

Drei Patienten der Stichprobe (37,5 %) wiesen eine insuffiziente **Medikation** der Herzinsuffizienz nach Leitlinie auf. Hier erfolgte ebenso eine Empfehlung an den behandelnden Arzt zur Optimierung der Medikation.

Bei der Hälfte der Patienten dieser Stichprobe ($n=4$) wurde die Möglichkeit einer **AV-Optimierung** evaluiert. Bei einem Patienten wurde ein zu langes Intervall der AV-Überleitungsverzögerung detektiert und ein neues Intervall auf 80-100 ms programmiert. Allerdings erfuhr der Patient hiervon keine subjektive Verbesserung seiner Belastbarkeit nach einem Monat. Bei einem weiteren Patienten ergab sich die Möglichkeit einer **VV-Optimierung** bei einem Hinweis auf interventrikuläre Dyssynchronie. Diese wurde allerdings bei Notwendigkeit einer Pulmonalvenenisolation wegen persistierenden VHF zurückgestellt.

Zusammenfassend ließen sich durch die Untersuchungen folgende Ursachen einer CRT-Nonresponse evaluieren und weitere Verläufe installieren:

- 2 Patienten: hohe VES/VT-Last → weitere VES/VT-Abklärung
- 1 Patient: erneutes VHF → Pulmonalvenenisolation

- 2 Patienten: extrakardiale Ursache (COPD, M. Parkinson) → Optimierung
- 2 Patienten: Ablehnung PET-CT bzw. Besserung der Symptome
- 1 Patient: Durchführung PET-CT → Deaktivierung der LV-Sonde (siehe Punkt 4.6).

4.6 Fallbeispiel: CRT-Nonresponder-Management mithilfe eines PET-CTs als bildgebendes Verfahren

Wie unter Punkt 4.4 erläutert, wurde bei sechs Patienten als Ursache der CRT-Nonresponse das Problem an der CRT selbst vermutet. Ein Patient willigte in die Durchführung eines PET-CTs zur Beurteilung des vitalen Herzgewebes, der Herzfunktion und der LV-Sondenlage ein. Die Diagnose von behebbaren kardialen oder extrakardialen Ursachen für die Belastungsverschlechterung war im Vorfeld durch weiterführende Untersuchungen (siehe Punkt 4.5) nicht möglich. Durch eine Optimierung des AV-Intervalls stellte sich ebenso keine Besserung der subjektiven Belastung ein. Deshalb wurde mit dem Patienten die Durchführung eines PET-CTs vereinbart. Die Patientencharakteristika sowie die Basis- (Prä) und Follow-up- (Post) Daten des Patienten zeigten sie wie folgt:

Tabelle 7: Fallbeispiel – Patientencharakteristika

Fallbeispiel	
<i>Demographische Daten</i>	
Geschlecht	Männlich
Alter	54
Kardiale Grunderkrankung	ICM
Kardiale Risikofaktoren	Arterielle Hypertonie Nikotinabusus Dyslipidämie
<i>Klinische Daten</i>	
NYHA	Prä: NYHA III Post: NYHA III
Niereninsuffizienz	Grad 2
Kreatinin	1,0 mg/dl
NT-proBNP	Prä: <i>nicht vorhanden</i> Post: 1225 pg/ml
LVEF	Prä: 22 % Post: 30 %
LVESV	Prä: <i>nicht vorhanden</i> Post: 247 ml
LVEDV	Prä: <i>nicht vorhanden</i> Post: 326 ml

Ergebnisse

LVESD	Prä: <i>nicht vorhanden</i> Post: 67 ml
LVEDD	Prä: <i>nicht vorhanden</i> Post: 73 ml
MR	Grad 0
QRS Breite	Prä: 130 ms Post: 140 ms
EKG-Rhythmus	Prä: VHF Post: Sinusrhythmus
LSB	ja
Medikation	Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitor Beta-Blocker Schleifen- & Thiazid-Diuretikum MRA Amiodaron
CRT-Technologie CRT-Aggregat Implantation in München	CRT-D Boston Nein (09/2014)
BIV Stimulation LV-Sonde	98 % quadripolar, keine apikale Lage
6MWD	427 m
Lufu	Geringe restriktive Ventilationsstörung
AV-Optimierung VV-Optimierung	möglich, keine Besserung nicht notwendig

Die Untersuchung mittels eines PET-CTs fand während eines mehrtägigen stationären Aufenthaltes statt. Die Untersuchung wurde von ärztlichem und pflegerischem Personal der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin am Campus Großhadern durchgeführt und folgte dem standardisierten Vorgehen (105). Die Untersuchung wurde sowohl mit eingeschaltetem als auch mit deaktiviertem CRT-Gerät durchgeführt. Es zeigten sich ausgedehnte Myokardnarben im Bereich der mittventrikulären Vorderwand, des Septums, des kompletten Herzapex sowie der basisnahen Seitenwand, welche circa 50 % des LV-Myokards einnahmen (Abbildung 30). Ebenso konnte eine Lage der mittleren Pole der LV-Sonde im Narbenbereich identifiziert werden. Der proximale (LV4) und distale Pol (LVTip) der LV-Sonde sowie die RV-Sonde befanden sich knapp an der Grenze zwischen vitalem Myokard

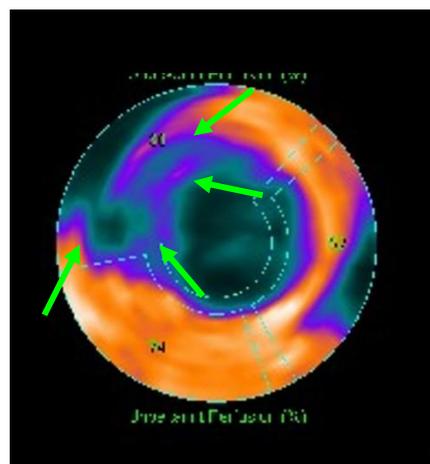


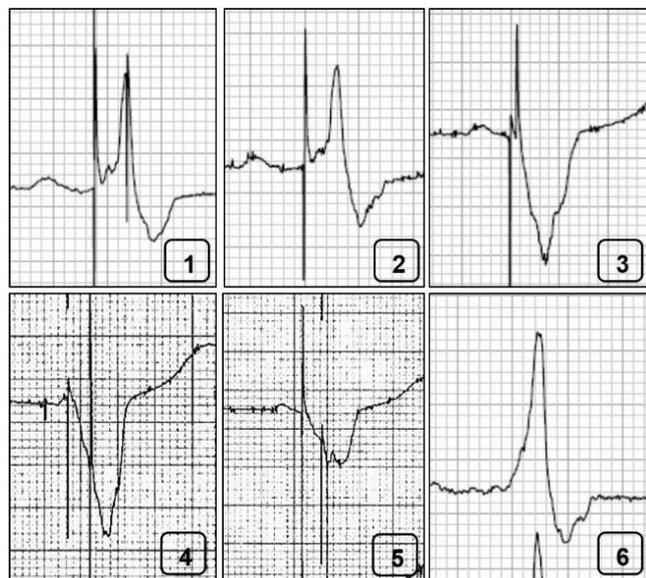
Abbildung 30: Fallbeispiel – Darstellung des vitalen Myokardgewebes im PET-CT

Übersichtskarte des linksventrikulären Zuckerstoffwechsels mit Darstellung eines stark verminderten Stoffwechsels im Bereich der Vorderwand (Pfeile, blau/schwarz für verminderten Stoffwechsel)

und Narbe. Bei Vergleich der LV-Funktion zwischen eingeschaltetem und ausgeschaltetem CRT wurde ein signifikanter Abfall der Pumpfunktion von 25 % auf 15 % bei eingeschaltetem CRT und eine Zunahme der Dyssynchronie im Bereich des Apex sowie anteroseptal festgestellt.

Eine LV-Sondenrevision erschien bei ausgedehnter LV-Myokardnarbe und optimaler Lage der LV-Sonde im Sinus coronarius nicht möglich. Durch die Lage des distalen Pols der quadripolaren LV-Sonde knapp außerhalb des Narbenareals wurden zunächst die Umprogrammierung des LV-Vektors und die Optimierung des LV-Delays diskutiert. Der LV-Vektor wurde von ursprünglich LV4→RV auf LVTip→RV umgestellt. Sämtliche Messungen des LV-Delays (-60 ms, -40 ms, -20 ms, 0 ms, +20 ms, +40 ms, +60 ms) unter BIV-Stimulation

zeigten einen deutlich breiteren QRS-Komplex als der des Eigenrhythmus' des Patienten (Auswahl in Abbildung 31). Bei zudem besserer LV-Funktion der unstimulierten Messungen im PET-CT erschien in Zusammenschau der Befunde eine BIV-Stimulation nicht vorteilhaft. Somit wurde die LV-Sonde stillgelegt und es erfolgte



eine Umprogrammierung des CRTs auf den DDI-Modus mit unveränderter antitachykarder Therapie.

Abbildung 31: Fallbeispiel – QRS-Komplex während der Optimierung des LV-Delays in Ableitung II

- 1 – BIV-Stimulation alte Einstellung LV4→RV
- 2 – RV-Stimulation über LV4→RV
- 3 – BIV-Stimulation LVTip→RV 0ms Delay
- 4 – BIV-Stimulation LVTip→RV -60ms Delay
- 5 – BIV-Stimulation LVTip→RV +60ms Delay
- 6 – ohne Stimulation (Eigenrhythmus)

Bis zum Ende des allgemeinen Beobachtungszeitraumes im Juli 2018 verblieb die Einstellung des ursprünglichen CRTs im DDIR-Modus. Bei dem nächsten Follow-up ein Jahr nach der Datenerhebung („1-Jahres-Follow-up“) berichtete der Patient über eine bessere subjektive Belastung. Objektiv ließen sich eine QRS-Verschmälerung im EKG und eine Verbesserung der LVEF um 10 % feststellen. Es erfolgten regelmäßige Vorstellungen in der Rhythmus- sowie Herzinsuffizienz-Ambulanz. Die klinische und pulmonale Situation verblieb während des gesamten Beobachtungszeitraumes stabil. Die Entwicklung der

Ergebnisse

LVEF und des NT-proBNPs wird in Abbildung 32 dargestellt. Im Verlauf waren mehrere Hospitalisierungen aufgrund rezidivierender Schockabgaben bei VT und Kammerflimmern notwendig. Die Ereignisse wurden am ehesten als Folge der Schwere der ICM gewertet, wodurch eine Listung zur Herztransplantation im Einvernehmen mit dem Patienten initialisiert wurde.

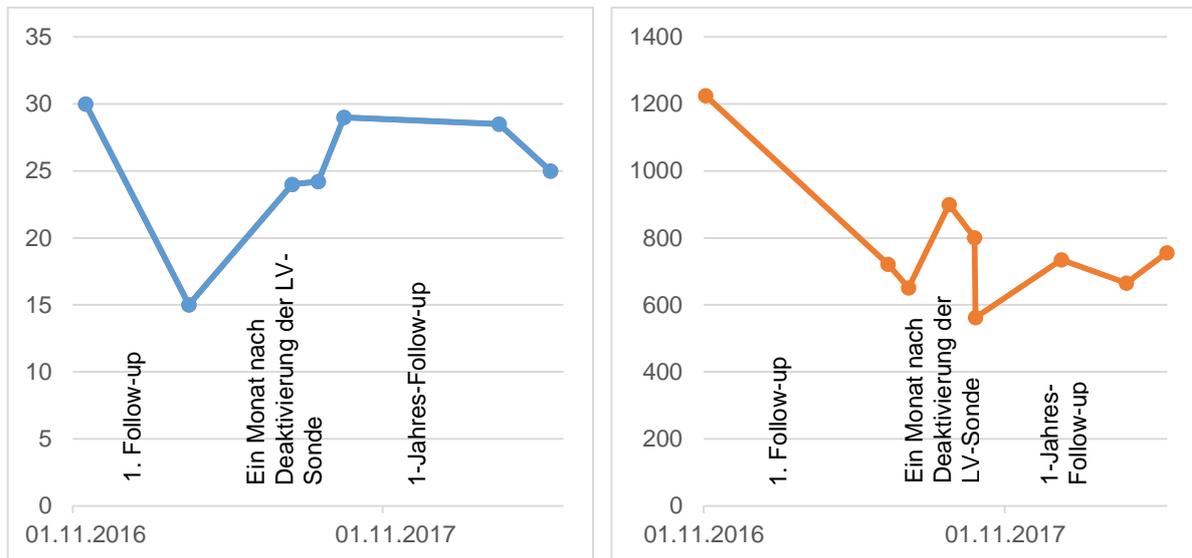


Abbildung 32: Fallbeispiel – Verlauf der LVEF (in %, links) und des NT-proBNPs (in pg/ml, rechts) während des Beobachtungszeitraumes

5 Diskussion

Mit der vorliegenden Arbeit wurde erstmals in einem zum Teil prospektiven Ansatz die CRT-Response am Campus Großhadern des Klinikums der LMU München verfolgt, das Prädiktoren-Potential der Variablen definiert und die Frage nach Ursachen der CRT-Nonresponse erörtert.

Aus der Gesamtstichprobe (n=246) dieser Arbeit lässt sich eine CRT-Responder-Rate von 69 % und eine CRT-Nonresponder-Rate von 31 % ermitteln. Dies steht im Einklang mit der international publizierten CRT-Nonresponder-Rate zwischen 30 und 40 % (76). Besonders ein hoher BIV-Stimulationsanteil stellt einen Prädiktor der CRT-Response dar, wohingegen das Vorliegen einer dialysepflichtigen Niereninsuffizienz oder eines VHF in einem negativen Zusammenhang zur CRT-Response steht. Das Bestehen einer Arrhythmie als mögliche Ursache der CRT-Nonresponse ergab in dieser Stichprobe mit 37 % den größten Anteil. Speziell das Vorhandensein von Extrasystolen oder, wie statistisch signifikant belegt, von VHF kann in Verbindung mit einer CRT-Nonresponse gebracht werden. Einen möglichen Ansatzpunkt im diagnostischen und therapeutischen Management von CRT-Nonrespondern könnte neben einer multidisziplinären Behandlung ein bildgebendes Verfahren, wie ein PET-CT, darstellen.

5.1 Studiendesign und Follow-up-Zeiträume

Der einzige und letzte Follow-up-Zeitpunkt in dieser Arbeit wurde auf drei Monate nach Implantation des CRT-Device gesetzt. Dadurch konnten bereits Änderungen der NYHA-Klassifikation und der echokardiografischen Parameter detektiert werden. Dennoch wurden die meisten RCTs als Langzeitstudie angelegt. Die Studiendesigns großer RCTs zur Grundlagenforschung über die CRT verwendeten Follow-up-Zeiträume von mindestens sechs Monaten mit Zwischenuntersuchungen nach jeweils drei Monaten (47, 52, 53, 55, 106). Studien hinsichtlich der Response-Frage definierten die CRT-Response der Fallgruppe ebenso nach mindestens sechs Monaten (Tabelle 8, S.52). Goldberg et al. verglichen sogar die echokardiografischen Baseline-Werte mit den Werten des 12-Monats-Follow-ups (76). Trotz der kurzen Follow-up-Dauer

in dieser Arbeit konnten gleiche Response-Raten wie in international publizierten RCTs erzielt werden (73, 76). Unter anderem wurde in dieser Abhandlung als Response-Kriterium eine Verbesserung des klinischen Status festgesetzt. Wie Packer et al. im Jahr 2001 beschrieben, sind hierfür Beobachtungszeiträume von kurzer bis mittelmäßiger Dauer gebräuchlich (98).

Es war nicht möglich, bei allen Patienten der Gesamtstichprobe nach genau drei Monaten ein Follow-up durchzuführen. Bei 27,2 % Patienten konnte diese Vorgabe mit einer Standardabweichung von einem Monat (3 ± 1 Monat) eingehalten werden. Der häufigste Grund für die Abweichung lag darin, dass viele Daten zur Sicherung der Fallzahl retrospektiv erhoben wurden. Bei diesen Fällen belief sich der Follow-up-Zeitraum kumulativ auf $40,3 \pm 32,7$ Monate. Bei den prospektiv erhobenen Daten erfolgte nach $3,6 \pm 2,6$ Monaten ein Follow-up.

Tabelle 8: Vergleich der vorliegenden Studie mit Response-Studien hinsichtlich der Kriterien und des Follow-up-Zeitraums

	Vorliegende Studie	Goldenberg 2011 (76) (MADIT-CRT)	Chung 2008 (PROSPECT) (73)	Bleeker 2006 (60)	Hoogslag 2013 (99)
Fallzahl	246	1761	498	144	170
Response-Kriterien	LVEF >5% NYHA $\geq 1+$ NT-proBNP >4%	LVESV/ LVEDV $\geq 10-15\%$ Response-Score	LVESV $\geq 15\%$ CCS "improved"	LVESV/ LVEDV $\geq 15\%$ LVEF >5% (absolut) NYHA $\geq 1+$	LVESV $\geq 15\%$ NYHA $\geq 1+$ NT-proBNP $\geq 15\%$
Letztes Follow-up	nach 3 Monaten	nach 12 Monaten	nach 6 Monaten	nach 6 Monaten	nach 6 Monaten
Response-Rate	Kl. R 56% Echo. R 66% Biom. R 68%		Kl. R 69% Echo. R 56,3%	Kl. R 70% Echo. R 56%	Kl. R 66% Echo. R 58% Biom. R 54%

Kl. R=klinische CRT-Responder; Echo. R=echokardiografische CRT-Responder; Biom. R=Biomarker/NT-proBNP-CRT-Responder

5.2 Definition der CRT-Response-Kriterien

In der vorliegenden Studie wurden als CRT-Response-Kriterien eine Verbesserung der NYHA-Symptome um mindestens eine Klasse (klinischer Faktor), eine Erhöhung der LVEF um > 5 % (echokardiografischer Faktor) und eine Reduktion des NT-proBNPs um > 4 % (laboranalytischer Faktor) festgelegt.

Der hier verwendete **klinische Faktor** stellt einen Parameter der subjektiven Einschätzung des Patienten dar und besitzt eine geringe Sensitivität, um kleine Änderungen im klinischen Status wiedergeben zu können (98). Außerdem kann er von mehreren Variablen abhängig sein, weshalb eine Verbesserung des klinischen Faktors nicht zwingendermaßen aufgrund einer kardialen Besserung (zum Beispiel der LVEF) geschehen muss (73). Packer et al. bewerteten die isolierte Verwendung der NYHA-Klassifikation zur Beurteilung des klinischen Status im Gegensatz zu anderen klinischen Parametern als am geeignetsten. Dennoch muss bei der Verwendung eines einzelnen Faktors bedacht werden, dass Zusammenhänge missinterpretiert werden können (98). Im Vergleich zu anderen Response-Studien (Tabelle 8, S.52) floss in jene teilweise nicht nur die Veränderung der NYHA-Klasse zur Beschreibung des klinischen Status ein, sondern zusätzlich der „Clinical Composite Score“ (CCS). Neben einer Veränderung der NYHA-Klasse berücksichtigt der CCS außerdem den klinischen Verlauf und den umfassenden körperlichen Status eines Patienten. Aufgrund der Kombination mehrerer klinischer Faktoren besitzt der CCS eine bessere Sensitivität (98, 107). Abbildung 15 (S.31) zeigt, dass viele NYHA-Nonresponder (91 %) in der gleichen Klasse verblieben waren. Die Verwendung des CCS könnte hier zu einer besseren Selektion jener Nonresponder durch intensivere klinische Befragung führen.

Der hier angewendete **echokardiografische Faktor** ist der am weitesten verbreitete Parameter zur Beurteilung der kardialen Funktion. Allerdings ist er unter anderem auch abhängig von Preload, Afterload und Frequenz des Herzens und wird im Gegensatz zu anderen echokardiografischen Parametern am meisten durch ein LV-Remodeling beeinflusst (108). Bleeker et al. verwendeten in ihrer Untersuchung ebenfalls eine Veränderung der LVEF als Response-Kriterium, allerdings in Kombination mit einer Reduktion des LVESVs und LVEDVs um $\geq 15\%$ (60). Auch andere Response-Studien (Tabelle 8, S.52) präferierten eher eine Veränderung des LVESVs oder LVEDVs als einen Anstieg der LVEF. Ursächlich für die Wahl der LV-Volumina ist die in einigen Studien belegte größere Aussagekraft als prädiktiver Parameter für die Prognose und den Therapieeffekt einer chronischen Herzinsuffizienz oder einer CRT (69-71, 108, 109). Um das Ausmaß eines kardialen reversen Remodelings besser beurteilen zu können, wäre neben der LVEF die Verwendung der LV-

Volumina von Vorteil gewesen (110, 111). Die Bewertung des LVESVs und LVEDVs war in dieser Studie aufgrund zu vieler fehlender Daten nicht aussagekräftig, wodurch auf die Aufnahme des LVESVs als Response-Kriterium verzichtet wurde. Allgemein besteht bei der Erhebung aller echokardiografischer Parameter eine gewisse Vulnerabilität aufgrund einer hohen interobserver Variabilität (73, 87).

Der hier eingesetzte **laboranalytische Faktor** fand bisher im Hinblick auf die CRT-Response nur in einigen Subanalysen großer internationaler RCTs und in kleinen europäischen Studien Anwendung. In einer Subanalyse der CARE-HF-Studie wurde auf die objektive laboranalytische Erhebung des NT-proBNPs hingewiesen. Die Autoren diskutierten, dass eine CRT eine Reduktion des NT-proBNPs bewirkt. Die Veränderung des NT-proBNPs besitze dadurch ein stärkeres Prädiktoren-Potential als der Baseline-Wert, wodurch eine Verwendung als Response-Kriterium als gerechtfertigt erscheinen würde (93, 112). Hoogslag et al. wiesen ein ähnliches Vorgehen bei der Bestimmung der Response-Kriterien wie in der vorliegenden Studie auf. Diese definierten die Response durch den laboranalytischen Faktor erst ab einer Verbesserung des NT-proBNPs von $\geq 15\%$ (99). Wie Abbildung 19 (S.33) dieser Arbeit zeigt, hatte die Mehrheit der Patienten (49 %) eine Reduktion des NT-proBNPs $> 50\%$. Yu et al. beschrieben, dass genau dies am ehesten mit einer Response einher ginge (113). Dies könnte implizieren, dass die Grenze des laboranalytischen Faktors großzügiger hätte ausgewählt werden können. Da zum Zeitpunkt der Definition der Response-Kriterien dieser Arbeit noch sehr wenige Daten zur Verwendung des NT-proBNPs als Response-Kriterium publiziert waren, wurde die Grenze eher gering gehalten. Des Weiteren erfolgt die Bewertung durch den klinischen Faktor, wie beschrieben, hauptsächlich subjektiv und auch der echokardiografische Faktor weist eine gewisse Untersucher-Variabilität auf, weshalb sich in der vorliegenden Studie ein objektiver Parameter für die Definition der Response vorteilhaft zeigte.

5.3 Erhebung der CRT-Responder-Rate

Die in der vorliegenden Arbeit ermittelte CRT-Nonresponder-Rate aus mehreren Variablen von 31 % entspricht jener aus internationalen Response-Studien zwischen 30 und 40 % (73, 76). Die Verwendung mehrerer Variablen zur Definition der CRT-Response beobachtet man in diversen Studien. Häufig wurde zur Bestimmung einer allgemeinen Response eine Kombination aus klinischen und echokardiografischen Faktoren verwendet (Tabelle 8, S.52). So erfolgte in einer Subanalyse der MADIT-CRT Studie eine kombinierte Anwendung der Faktoren. Unter anderem wurden sieben klinische wie auch echokardiografische Faktoren in einem Response-Score berücksichtigt, welche mit einer echokardiografischen Response und somit einem reversen Remodeling assoziiert waren. Bei Patienten mit einem Score ≥ 9 bestand der Einfluss der meisten Faktoren und diese erfuhren den besten klinischen Benefit durch die CRT, zudem war eine 69 %-ige Reduktion der Hospitalisierungswahrscheinlichkeit und eine 61 %-ige Risikoreduktion der Mortalität zu beobachten (76). Zwei Studien aus Europa berücksichtigten zusätzlich das NT-proBNP als neurohormonalen Biomarker in ihrer Response-Definition (99, 114). In Subanalysen der genannten Studien fand meist zusätzlich die Bestimmung der klinischen, echokardiografischen und neurohormonalen (laboranalytischen) Response nochmals einzeln statt, wie es auch in der vorliegenden Arbeit geschah.

In dieser Abhandlung wurde eine wesentlich schlechtere **NYHA-Response** mit 58 % als in anderen Studien beobachtet. In **Abbildung 33** (S.57) wird unter anderem die klinische Response im Vergleich zu den Ergebnissen von Chung et al., Bleeker et al. und Hoogslag et al. dargestellt. Chung et al. beschrieben 69 % klinische Responder, welche durch die Kategorie „improved“ im CCS definiert wurden (73). Ebenso wurde eine deutlich höhere klinische Response-Rate mit 70 % bei Bleeker et al. gesehen (60). In Subanalysen der ersten RCTs über die allgemeine CRT-Wirkung analysierten Abraham et al. eine klinische Responder-Rate nach CCS von 67 % und nach einer Verbesserung des NYHA-Stadiums von 68 % (47). Wie unter Punkt 5.2 angesprochen, wäre es zu diskutieren, ob eine Verwendung von mehreren klinischen Variablen einen Einfluss auf den Responder-Anteil hätte. Der CCS oder der Quality-of-Life-

Fragebogen (QoL) würden diese Anforderungen erfüllen. Dennoch zeigte sich in den oben genannten Studien, dass zwar zur klinischen Einschätzung mehrere Variablen nützlich waren, zur Response-Definition hingegen meist die alleinige Verbesserung des NYHA-Stadiums um eine Klasse gewertet wurde. Dies spiegelt auch eine Subanalyse der MIRACLE-ICD Studie wieder. Hier zeigte sich eine große Differenz zwischen Response nach CCS (52,4 %) und NYHA-Klassen-Verbesserung (> 60 %) (106).

Die **echokardiografische Response** lag in dieser Arbeit bei 66 %. Im Gegensatz zu den Studien in Abbildung 33 (S.57) wurde hier eine um circa zehn Prozentpunkte höhere Response-Rate ermittelt. Die Differenz könnte durch die präferierte Verwendung des LVESVs und LVEDVs als Response-Kriterium in anderen Studien zu erklären sein. Bleeker et al. ermittelten eine echokardiografische Response von 56 % unter Berücksichtigung des LVESVs und LVEDVs, aber auch zusätzlich der LVEF, definiert durch eine absolute Veränderung von 5 % (60). Es wäre von Interesse, wie sich die Response-Rate in jener Studie verhalten würde, würde nur die LVEF in die Definition der Response einfließen. Abreu et al. verwendeten zur Definition der echokardiografischen Response alleinig eine absolute Veränderung der LVEF um $\geq 5\%$ und beschrieben eine Response-Rate von 64,6 % (72). Dieser Anteil kommt demjenigen in dieser Studie von 66 % sehr nahe. Dennoch besitzen die LV-Volumina eine bessere prädiktive Aussagekraft hinsichtlich der CRT-Response und des Ausmaßes des reversen Remodelings, wie in Punkt 5.2 beschrieben (110, 111).

Die hier ermittelte **NT-proBNP-Responder-Rate** von 68 % kam der kumulativen allgemeinen Responder-Rate von 69 % am nächsten. Bei Hoogslag et al. lag die laboranalytische Response bei 54 % und wies somit im Vergleich zur klinischen und echokardiografischen Response den geringsten Anteil auf (99) (Abbildung 33, S.57). Wie in Punkt 5.2 angemerkt, könnte man diskutieren, wie viele Patienten durch eine Ausweitung des hier definierten Bereichs das laboranalytische Response-Kriterium nicht erfüllt hätten. Allgemein ist zu beobachten, dass Patienten mit nur gering erhöhten NT-proBNP-Werten eine ähnliche CRT-Response zeigten wie Patienten mit höheren Werten. Darüber hinaus deckte die Population der CRT-Responder eine wesentlich ausgedehntere Bandbreite an Baseline-Werten ab und zeigte

größere Interquartilsabstände als CRT-Nonresponder auf, wie ebenso in dieser Arbeit in Abbildung 11 (S.29) sichtbar (93, 112, 114).

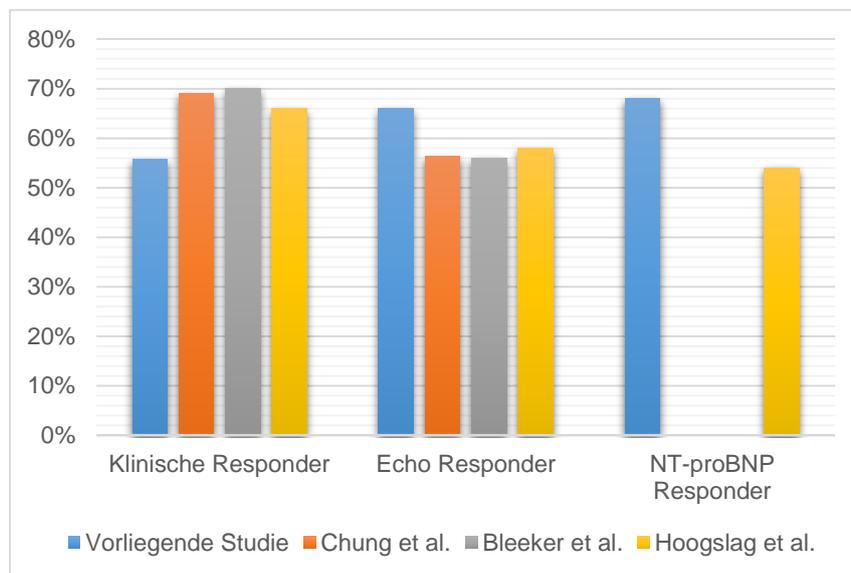


Abbildung 33: Vergleich der klinischen, echokardiografischen und laboranalytischen Response mit Chung et al., Bleeker et al. und Hoogslag et al.

5.4 Prädiktoren der CRT-Nonresponse im Vergleich

Sowohl in RCTs über die CRT allgemein als auch im Hinblick auf die Response-Frage wurden diverse Faktoren als Prädiktoren der Response diskutiert (Punkt 1.3.1). Eine vermehrte statistisch signifikante Häufung einer **ICM** bei CRT-Nonrespondern konnte in der Gesamtstichprobe dieser Studie nicht gesehen werden ($p=0,771$). Moss et al. beschrieben einen ähnlichen Effekt zwischen Patienten mit ICM und ohne ICM auf die Langzeiteffekte durch eine CRT (HR; 95 % KI: 0,67; 0,52–0,88 vs. 0,62; 0,44–0,89) (48). Ebenso wenig sah man in der vorliegenden Arbeit das **männliche Geschlecht**, **mehr Komorbiditäten** oder einen **schmalen QRS-Komplex** vermehrt bei CRT-Nonrespondern. Diese Faktoren wurden hingegen in Subanalysen der CARE-HF und MADIT-CRT Studie mit einem deutlich schlechteren Outcome nach CRT-Implantation gesehen (65, 75, 76).

Das vermehrte Auftreten von **VHF** bei CRT-Nonrespondern und ein damit einhergehendes schlechteres Outcome wurde ebenso in diversen Studien mit großer Fallzahl belegt (48, 76, 77). In einer Metaanalyse konnten Wilton et al. ein höheres CRT-Nonresponse-Risiko für Patienten mit VHF (34,5 % vs. 26,7 %; $p=0,001$) sowie eine erhöhte Mortalität (10,8 % vs. 7,1 %; $p=0,015$)

nachweisen (115). Häufig ging dies mit einem unzureichenden BIV-Stimulationsanteil einher (77, 116). Dies steht im Einklang mit dem ermittelten BIV-Stimulationsanteil dieser Arbeit von $92,8 \pm 11,1$ % bei CRT-Nonrespondern mit VHF. Van Bommel et al. diskutierten den Einfluss einer kardialen Arrhythmie auf die CRT-Response. Diese konnten aber nur einen signifikanten Effekt einer ventrikulären Arrhythmie nachweisen. Für das Vorliegen eines VHF wurde kein signifikanter Einfluss gesehen (117). Dies zeigt, dass die Beurteilung einer Arrhythmie allgemein sehr wichtig bei der CRT-Nonresponder-Abklärung ist.

Durch eine univariate Regressionsanalyse konnte eine **dialysepflichtige Niereninsuffizienz** als Prädiktor für eine CRT-Nonresponse in der vorliegenden Arbeit identifiziert werden (OR 0,113; 95 % KI 0,022–0,588; $p=0,010$). Allgemein wurde in diversen Studien eine erhöhte Mortalität sowie eine reduzierte CRT-Response bei Patienten mit Niereninsuffizienz bestätigt (118–121). Moreira et al. untersuchten ebenso den Effekt einer Niereninsuffizienz, dort definiert als $eGFR < 60$ ml/min/1,73m², auf die CRT-Response und Mortalität. Es konnte kein signifikanter Zusammenhang weder zur klinischen noch zur echokardiografischen Response ermittelt werden (118). Das Prädiktoren-Potential der Baseline-Niereninsuffizienz wird möglicherweise im Vergleich zu Moreira et al. darin begründet sein, dass in der vorliegenden Arbeit speziell der Effekt einer dialysepflichtigen Niereninsuffizienz mit assoziierten schlechteren GFR-Werten < 15 ml/min/1,73m² analysiert wurde, wohingegen bei Moreira et al. keine Untergruppierung des Niereninsuffizienz-Grades erfolgte (118). Bisher wurde nur in einer sehr kleinen Studie mit 15 Patienten speziell der Effekt einer dialysepflichtigen Niereninsuffizienz auf die CRT-Response untersucht und nachgewiesen, dass dialysepflichtige Patienten weniger mit einer echokardiografischen Response einhergingen und ein höheres Mortalitätsrisiko aufwiesen (122).

Eine basale Errungenschaft der CRT ist unter anderem eine Verbesserung der Lebensqualität und der klinischen Leistungsfähigkeit, welche mithilfe der **NYHA-Klassifikation** beschrieben wird. In der vorliegenden Arbeit sah man eine signifikante Verbesserung des NYHA-Stadiums in der Gesamtstichprobe ($p < 0,001$) sowie eine höhere Odds Ratio für die NYHA-Klassen I und II in Bezug auf die CRT-Response (OR 1,918; 95 % KI 1,072–3,432; $p=0,028$). Dies verhält sich kongruent mit in verschiedenen Studien beschriebenen

Ergebnissen. Goldenberg et al. beschrieben eine starke Assoziation einer NYHA-Klasse II mit einem höheren Response-Score (76). Moss et al. und Van Bommel et al. schilderten, dass eine höhere NYHA-Klasse (Grad III oder IV) mit einem schlechteren Outcome einhergingen. Eine nähere Differenzierung zwischen NYHA-Klasse III oder IV wurde hier ebenfalls nicht vorgenommen (48, 123). Cleland et al. verglichen hingegen explizit das Verhalten zwischen NYHA-Stadium III und IV. Dort stellte sich ein NYHA-Stadium IV als unabhängiger Prädiktor für eine schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeit dar (HR 2,228; 95 % KI 1,341–3,701; $p=0,0020$) (75). In der vorliegenden Arbeit war eine isolierte Beurteilung des Einflusses eines NYHA-Stadiums IV auf die CRT-Response aufgrund zu geringer Fallzahl ($n=2$) nicht aussagekräftig, wodurch die Vermutung naheliegt, dass der hier gezeigte negative Effekt auf die CRT-Response von dem Stadium NYHA III getragen wird.

Wie in Punkt 1.1.5 beschrieben, ist die MR eine häufige Komorbidität einer Herzinsuffizienz. In der vorliegenden Arbeit wurde ein signifikanter Unterschied bezüglich der Häufigkeit einer **hochgradigen MR** vor CRT-Implantation zwischen CRT-Respondern und -Nonrespondern (18,5 % vs. 31,1 %; $p=0,03$) festgestellt sowie als negativer unabhängiger Prädiktor der CRT-Response (OR 0,502; 95 % KI 0,268–0,940; $p=0,031$) identifiziert. Jin et al. stellten in gleicher Weise eine signifikante MR als unabhängigen Prädiktor fest und wiesen eine Reduktion der Hospitalisierungswahrscheinlichkeit und Mortalität nach (HR 4,622; 95 % KI 1,955–10,923; $p<0,001$) (124). In weiteren Studien wurde gleichermaßen der negative Zusammenhang einer hochgradigen MR auf die Langzeiteffekte beschrieben (75, 123, 125). Demgegenüber postulierten Boriani et al. in einer italienische Analyse von 659 Patienten keinen größeren signifikanten Einfluss einer hochgradigen MR auf die CRT-Response bzw. auf das Outcome. Als Grund für das gegenteilige Verhalten könnte eine fehlende Unterteilung zwischen funktioneller und signifikanter MR diskutiert werden. Des Weiteren sah man vor allem bei Patienten mit moderater bis schwerer MR eine Reduktion der MR durch die CRT. Im Vergleich verblieben meist Patienten mit milder MR auf ihrem Vorwert (47, 126, 127).

Ein hoher **BIV-Stimulationsanteil** stellte in der vorliegenden Arbeit einen starken signifikanten Prädiktor der CRT-Response dar (OR 1,091; 95 % KI 1,030–1,156; $p=0,003$). Dies steht im Einklang zu Studien mit großen

Fallzahlen, welche eine eindeutige Risikoreduktion der Mortalität und Hospitalisierungswahrscheinlichkeit bei einem BIV-Stimulationsanteil $\geq 98\%$ nachwiesen, insbesondere bei Patienten ohne VHF (77, 128). Im Vergleich zu Patienten mit einem BIV-Stimulationsanteil $\leq 92\%$ ergab sich bei den $\geq 93\%$ -BIV-stimulierten Patienten eine Mortalitätsreduktion um 44% (HR 0,56, $p < 0,00001$) (77). Im Umkehrschluss bedeutet dies, dass bei einer Reduktion des BIV-Stimulationsanteils ($< 94,8\%$) diagnostische und therapeutische Schritte eingeleitet werden sollten, da ein niedriger BIV-Stimulationsanteil mit einem schlechteren Outcome einhergeht (HR 1,19, $p < 0,001$). Zudem waren Männer, ein höheres Alter und das Auftreten von Herzinsuffizienz-Symptomen mit einem schlechteren BIV-Stimulationsanteil $< 95\%$ assoziiert (128). Diese Konstellationen sollten bei der CRT-Kontrolle bedacht werden und stets ein optimaler BIV-Stimulationsanteil angestrebt werden (41).

5.5 Gründe der CRT-Nonresponse und Management im klinischen Alltag

5.5.1 Management von CRT-Patienten mit Komorbiditäten

Die Analysen unter Punkt 4.4 zeigen, dass vor allem kardiale sowie extrakardiale Komorbiditäten mögliche behebbare Ursachen einer CRT-Nonresponse darstellen könnten. Eine Studie weist darauf hin, dass allgemein höhere Raten an Komorbiditäten als Prädiktoren einer CRT-Nonresponse gesehen werden können (129).

Wie in Punkt 5.4 angedeutet, ist die Abklärung und Therapie einer **Arrhythmie** unter CRT zur Prävention einer CRT-Nonresponse von Bedeutung. In einer Studie mit Daten von über 80.000 Patienten waren die häufigsten Gründe eines Verlustes des BIV-Stimulationsanteils ($< 98\%$) eine atriale Tachykardie bzw. VHF (30,6 %) und zu 16,6 % eine vorzeitige ventrikuläre Kontraktion bzw. VES (116). In der vorliegenden Arbeit wurde zwar nicht das Vorkommen einer Arrhythmie auf die Fallgruppe mit reduziertem BIV-Stimulationsanteil beschränkt, dennoch zeigte sich hier ebenso eine Häufung von VES (21 %) und des VHF (16 %) bei CRT-Nonrespondern. Cheng et al. brachten am ehesten den BIV-Stimulationsanteil-Verlust mit einer unzureichenden Programmierung

des AV-Intervalls in Verbindung (116). Daraus lassen sich folgende Handlungsmaßnahmen bei Patienten mit einer Arrhythmie unter CRT ableiten:

- (1) Die Patienten sollten eine optimale CRT-Einstellung erhalten, um unregelmäßige AV-Überleitungen zu verhindern und einen ausreichenden BIV-Stimulationsanteil anzustreben. Besonderes Augenmerk sollte eine CRT-Optimierung zur Anpassung der AV-Intervalle erhalten (88).
- (2) Um letztendlich bei Patienten mit VHF einen ausreichenden BIV-Stimulationsanteil > 97 % zu erreichen, würde die Indikation einer AV-Knoten-Ablation bestehen (41, 49). Gasparini et al. zeigten eine Verbesserung der LV-Funktion und der körperlichen Fitness bei Patienten mit CRT und AV-Knoten-Ablation im gleichen Umfang wie bei Patienten mit Sinusrhythmus (49). Deshalb wäre zu diskutieren, ob nicht die Indikation zur AV-Knoten-Ablation bei Patienten mit VHF, CRT und unzureichendem BIV-Stimulationsanteil frühzeitig zu stellen ist.

Die Pathophysiologie der Entstehung einer funktionellen **MR** bei chronischer Herzinsuffizienz wurde bereits ausführlich in Punkt 1.1.5 und 4.4 beschrieben und erklärt am ehesten den Zusammenhang zu einer CRT-Nonresponse (125). Wichtig sind das Wissen um und die daraus resultierende Beobachtung von Patienten mit MR und deren Verlauf unter CRT. Die höhere Mortalität und Hospitalisierungswahrscheinlichkeit bei CRT-Patienten mit MR sollte beachtet werden und zu einer regelmäßigen Kontrolle des Klappenvitiums und der Herzfunktion durch eine Echokardiografie führen (123-125).

Die Ergebnisse unter Punkt 4.4 (S.41) zeigen, dass **extrakardiale Komorbiditäten** im CRT-Nonresponder-Management ebenso berücksichtigt werden sollten.

Wie in Punkt 5.4 ausführlich unter dem Absatz der dialysepflichtigen Niereninsuffizienz als potentieller Prädiktor der CRT-Nonresponse diskutiert, sind CRT-Patienten mit **Niereninsuffizienz** eher mit einer CRT-Nonresponse assoziiert. Das Wissen um eine Niereninsuffizienz in der Anamnese ist also insofern von Vorteil, um die individuelle Response-Wahrscheinlichkeit eines CRT-Patienten abschätzen zu können. Einerseits kann die Verbesserung der kardialen Situation durch die CRT zu einer Verbesserung der Nierenfunktion

aufgrund des kardioresalen Zusammenwirkens führen (119), andererseits muss der nachteilige Langzeiteffekt im Blick behalten werden (120, 121). Dies könnte durch regelmäßige Beurteilungen des Kreatinins und der GFR in Zusammenschau mit dem NT-proBNP während der CRT-Kontrollen erfolgen und bei Verschlechterung jener Werte eine weiterführende Abklärung und Therapie frühzeitig installiert werden.

Die Beurteilung des Effekts einer **pulmonalen oder neurologischen Erkrankung** auf die CRT und deren Häufung bei CRT-Nonrespondern wurde bisher noch nicht ausreichend in Studien evaluiert. Nur wenige Studien mit geringer Fallzahl zeigten eine erhöhte Mortalität und Hospitalisierungshäufigkeit bei Patienten mit CRT und COPD (130, 131). Einen kleinen Anteil der CRT-Nonresponder mit extrakardialen Erkrankungen (=1 %) stellten Patienten mit ausgeprägter **Adipositas** dar. In einer Studie mit 91 Patienten wurde insbesondere der Effekt eines metabolischen Syndroms (definiert als eine Kombination aus Insulinresistenz, arterieller Hypertonie, Dyslipoproteinämie und abdomineller Adipositas) auf die CRT-Funktion untersucht. Die Autoren wiesen einen negativen Einfluss auf die CRT-Sondenfunktion, die CRT-Response ($p=0,017$) und das klinische Outcome (HR 0,327; 95 % KI 0,096–0,943; $p=0,044$) nach (132). In der vorliegenden Arbeit wurde nicht speziell dieser Effekt analysiert, allerdings zeigen diese Ergebnisse, dass bei einer allumfassenden CRT-Nonresponder-Abklärung auch der BMI und Faktoren eines metabolischen Syndroms sowie pulmonale und neurologische Erkrankungen beachtet werden sollten.

Bei einem geringen (=5 %) aber dennoch nicht zu vernachlässigenden Anteil wurde eine **Incompliance** als Grund der CRT-Nonresponse identifiziert. Diese bestand in der vorliegenden Arbeit am häufigsten aufgrund mangelnder oder unregelmäßiger Einnahme der Herzinsuffizienz-Medikation. Granger et al. zeigten in einer Studie, welche die Compliance der Medikationseinnahme bei chronischer Herzinsuffizienz untersuchte, ein signifikant erhöhtes Sterberisiko bei mangelnder Therapietreue (HR 0,65; 95 % KI 0,57–0,75; $p<0,0001$) (133). Des Weiteren bestand bei Incompliance ein signifikanter Zusammenhang zu einer reduzierten Lebensqualität (134) sowie zu längeren Behandlungszeiten, häufigen Arztbesuchen und Hospitalisierungen, die sowohl den Patienten als auch das Gesundheitssystem stark belasten (135). Allgemein wird je nach

Krankheitsbild der Grad der Incompliance auf durchschnittlich 25 % geschätzt (136). Daraus erschließt sich, dass unterschiedliche Maßnahmen, wie ausführliche Beratung und Schulung sowie regelmäßige Überprüfung des Therapieergebnisses und Therapieanpassung, notwendig werden, um eine ausreichende Therapietreue zu erreichen. Eine gute Compliance ist auch nur dann zu erreichen, wenn ein multidisziplinäres Team gut zusammenarbeitet (134, 137).

Die Gründe einer **unklaren Nonresponse** waren in der vorliegenden Arbeit nicht klar ermittelbar. Insgesamt waren 24 % (n=18) der CRT-Nonresponder davon betroffen. Auffällig war, dass einige Patienten im Verlauf eine terminale Therapielösung der Herzinsuffizienz erhielten, wie eine **HTx** oder ein **LVAD**. Dies wäre ein Hinweis darauf, dass es sich bei diesen Patienten um den Ausdruck einer therapieresistenten terminalen Herzinsuffizienz handeln könnte, wodurch Unterstützungssysteme wie ein LVAD nötig wurden oder als ultima ratio eine HTx (2). Autoren der CARE-HF-Studie beschrieben ein höheres Risiko für eine CRT-Nonresponse bei schwerer Herzinsuffizienz. Aufgrund der zu stark dilatierten Ventrikel sei bereits ein Punkt überschritten, wodurch selbst eine CRT keinen Effekt mehr erzeugen könne und nur noch ein irreversibles negatives kardiales Remodeling bestehe (75, 123). Außerdem könnte der Prozess der CRT-Implantation zu einer Progression der kardialen und renalen Situation bei schwerer Herzinsuffizienz führen sowie das Outcome verschlechtern (112). In den meisten Studien war das Auftreten einer HTx, eines LVAD oder eines Todesereignisses meist als primärer oder sekundärer Endpunkt definiert (52, 53, 76, 114, 124). Da in der vorliegenden Arbeit aufgrund des kurzen Follow-ups keine Erhebung der Mortalität stattfand, kann die Interpretation der ermittelten Ergebnisse nicht in Bezug auf die Gesamtstichprobe geschehen. Die prozentuale Häufung der beschriebenen Parameter (HTx, LVAD, Tod) lässt jedoch implizieren, dass bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz eine besondere, intensive Beobachtung gefordert ist, um einen schnelle Progression der kardialen Erkrankung zu verhindern.

In einer weiteren Untergruppe der „Unklaren Responder“ (n=6) wurde die Hauptursache der CRT-Nonresponse an der **CRT** selbst vermutet. Bei bekannter ICM (n=6, 100 %) wurde diese am ehesten durch eine Lage der LV-Sonde im Narbenareal hervorgerufen, welche bei der Hälfte jener Patienten

durch ein PET-CT nachgewiesen wurde. In diversen Studien mit geringen Fallzahlen wurde eine LV-Sondenlage im Narbenareal als negativer Prädiktor einer CRT-Response beschrieben (64, 138, 139). Zudem stand auch eine Lage der LV-Sonde im apikalen Herzbereich mit einem höheren Mortalitätsrisiko und einer größeren Hospitalisierungswahrscheinlichkeit in Verbindung (HR 1,72; 95 % KI 1,09–2,71; $p=0,019$) (78). Zusammenfassend ist zu diskutieren, ob eine CRT-Nonresponse aufgrund eines Geräte- oder Sondenfehlers als separate Kategorie zu werten ist. Diese Patienten benötigen intensive Betreuung und frühzeitige Diagnostik, um eine Fehllage oder unzureichende Programmierung des CRT-Aggregates identifizieren zu können. Auch sollte vor einer frühzeitigen Durchführung eines bildgebenden Verfahrens zur Kontrolle des Therapieerfolges nach Implantation nicht gezögert werden, um langwierige Verläufe als CRT-Nonresponder mit erfolglosen Interventionen und finanziellen Belastungen für das Gesundheitssystem zu vermeiden.

5.5.2 Allgemeines klinisches Management von CRT-Nonrespondern

In der Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz ist eine longitudinale Beobachtung mit regelmäßigen Vorstellungen fest etabliert (2). Durch die Einhaltung bestimmter Diagnostik- und Therapieprogramme konnte eine 27 %ige Reduktion der Hospitalisierungsrate bewirkt werden (140). Um einen ähnlichen Effekt bei CRT-Patienten erreichen zu können, wurde in wenigen Studien die Installierung einer ambulanten „Post-Implantation“-Klinik zur längerfristigen Beobachtung diskutiert (88, 89, 141).

Altman et al. untersuchten in einer Fall-Kontroll-Studie mit insgesamt 427 Patienten die Auswirkung einer multidisziplinären Behandlung auf das klinische Outcome. Sie zeigten eine signifikante Reduktion der Hospitalisierungshäufigkeit um 38 % sowie eine Erhöhung der event-freien Überlebenschancen im Zwei-Jahres-Follow-up (HR 0,62; 95 % KI 0,46–0,83; $p=0,001$) im Gegensatz zur Kontrollgruppe mit konventioneller Behandlung. Außerdem war ein ausgeprägtes kardiales Remodeling mit einer signifikanten Verbesserung der LVEF zu sehen ($9,3 \pm 10\%$ vs. $3,2 \pm 10\%$; $p<0,001$). Ein großer Kritikpunkt in der konventionellen Behandlung liegt laut Autoren häufig in einem zu geringen Austausch unter den behandelnden

Ärzten. Dies könnte durch die regelmäßige Vorstellung des Patienten in einem multidisziplinären Team vermieden werden. Außerdem wären die Patienten mehr eingebunden, wodurch CRT-Nonresponder früher detektiert und behandelt werden könnten. (89).

Mullens et al. suchten speziell in einem multidisziplinären Ansatz nach Gründen einer suboptimalen Response. Am häufigsten wurde eine inadäquate Gerät-Programmierung (47 %), eine ungünstige Medikationseinstellung, Arrhythmien (32 %), und eine fehlerhafte LV-Sondenlage (21 %) identifiziert. Empfehlungen des multidisziplinären Teams führten zu Änderungen der Therapie bei 74 % der Patienten. Allgemein wurde nachgewiesen, dass CRT-Nonresponder häufiger notwendige Interventionen erhielten als CRT-Responder (88). Diese beinhalteten eine Reposition oder Deaktivierung der LV-Sonde oder eine Umprogrammierung des AV-Intervalls in den CRT-Einstellungen (26 %) sowie eine Anpassung der Herzinsuffizienz-Medikation (74 %) oder anderweitige Behandlung (80 %). Durch ein festes Programm konnte mangelnde Medikation ergänzt und unangemessene Gerät-Programmierung identifiziert sowie die Incompliance reduziert werden (141).

Ähnlich wie in den genannten Studien wurden in der vorliegenden Arbeit analoge Gründe der CRT-Nonresponse durch eine interdisziplinäre Betrachtung ermittelt und, wie in Punkt 4.6 beschrieben, eine klinische und echokardiografische Besserung durch Deaktivierung der LV-Sonde erreicht. Die genannten Autoren wiesen ausdrücklich darauf hin, dass bei CRT-Nonrespondern eine Optimierung der AV- und VV-Intervalle vermehrt nötig wurde. Dies fand ebenso in der vorliegenden Arbeit statt, wenn auch nur bei einer geringer Fallzahl. Es wurde hier speziell auf Einflüsse von extrakardialen Erkrankungen auf die CRT-Nonresponse geachtet. Die ermittelten Ergebnisse zeigen, dass in einem multidisziplinären Team aus Elektrophysiologen, Herzinsuffizienz-Spezialisten und Vertretern von bildgebenden Verfahren wie der Echokardiografie oder Radiologie auch Ärzte der Pulmologie oder Neurologie bei vorerkrankten Patienten einbezogen werden sollten. Ferner sollte eine klinische Beurteilung mithilfe des 6-Minuten-Gehtests, einem Fragebogen zur Lebensqualität sowie kognitiven und geriatrischen Testungen erfolgen (88, 89, 141). Allerdings fanden diese Interpretationen aufgrund einer

sehr geringen Fallzahl (n=8) statt, wodurch randomisierte Studien mit großer Fallpopulation zur Überprüfung dieser Auslegung notwendig werden.

Abschließend lässt sich klar formulieren, dass für ein optimales Management der CRT-Nonresponder ein inter- und multidisziplinärer Ansatz (bestehend aus kardialen und extrakardialen Bereichen) zur ubiquitären Beurteilung des Patienten notwendig ist.

5.6 Limitationen

Die Datenerhebung in dieser Arbeit erfolgte zum Teil prospektiv, aber auch retrospektiv. Somit beinhalten die Limitationen die allgemein bekannten Nachteile eines retrospektiven Studiendesigns. Des Weiteren handelt es sich bei der vorliegenden Arbeit um eine Singlecenter-Kohortenstudie. Um eine bessere Aussagekraft zu erzielen, sind umfassendere Stichprobengrößen von Vorteil. Einschränkend ist darauf hinzuweisen, dass die Fallzahlen bei den einzelnen Variablen aufgrund fehlender Werte stark limitiert waren. Eine Übersicht über die einfließenden Fallzahlen bei der Auswertung der einzelnen Variablen gibt A.3 Tabelle 9 und A.4 Tabelle 10 (S.84–86) wieder.

Die wichtigsten Limitationen dieser Arbeit stellen die fehlenden Daten zu Mortalität und Hospitalisierungshäufigkeit dar. Als wichtigstes Messinstrument für das Outcome einer Therapie (117) hätte durch die Aufnahme dieser Endpunkte eine umfassendere Evaluation der Effekte diverser genannter Prädiktoren auf die CRT-Response und das Outcome durchgeführt werden können.

Wie in Punkt 5.5.2 ausführlich diskutiert, sollte ein inter- und multidisziplinäres Programm zum CRT-Nonresponder-Management aufgebaut werden. Um die Ergebnisse zu verifizieren, sollten große prospektive randomisierte Studien mit Langzeit-Beobachtung entwickelt werden, in der unter anderem auch extrakardiale Komorbiditäten als Ursache einer CRT-Nonresponse berücksichtigt werden sollten.

6 Zusammenfassung

Die CRT hat sich zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz über mehrere Jahre bewährt und zu einer Verbesserung der Lebensqualität, Reduktion eines kardialen Remodelings und zu einer Senkung der Hospitalisierungshäufigkeit und der Mortalität geführt. Dennoch zeigen einige Studien, dass circa 30–40 % jener Patienten als CRT-Nonresponder definiert werden. Dies entspricht bei einer jährlichen CRT-Implantationsrate von circa 140/1.000.000 der Bevölkerung einer großen Patientenzahl, wodurch die Frage nach einer Intensivierung der Therapie und präinterventionellen Patientenselektion weiterhin besteht. Ziel der durchgeführten Untersuchung war daher, die CRT-Response zu definieren, das Prädiktoren-Potential einzelner Variablen zu evaluieren und klinische Gründe der CRT-Nonresponse zu erörtern.

Hierfür wurden 246 CRT-Patienten mit regelmäßigen Kontrollen in der Rhythmusambulanz des Klinikums Großhadern akquiriert und in einer Follow-up Untersuchung drei Monate nach CRT-Implantation die CRT-Response aus dem klinischen, echokardiografischen und laboranalytischen Faktor bestimmt. Weitere interdisziplinäre Untersuchungen erfolgten bei nicht klar zu differenzierendem Response-Verhalten.

In dieser Abhandlung wurden eine CRT-Responder-Rate von 69 % und eine CRT-Nonresponder-Rate von 31 % ermittelt. Dies steht im Einklang mit der international publizierten CRT-Nonresponder-Rate. Ein inkongruentes Verhalten zu den publizierten Studien zeigte die Verteilung der klinischen (56 % vs. ~70 %), echokardiografischen (66 % vs. ~56 %) und laboranalytischen (68 % vs. ~54 %) CRT-Response. Ein hoher BIV-Stimulationsanteil war der stärkste statistisch signifikante Prädiktor für eine CRT-Response (OR 1,091; 95 % KI 1,030–1,156; $p=0,003$), wohingegen ein VHF (OR 0,346; 95 % KI 0,181–0,663; $p=0,001$) und eine dialysepflichtige Niereninsuffizienz (OR 0,113; 95 % KI 0,022–0,588; $p=0,010$) mit einer CRT-Nonresponse assoziiert waren. Als mögliche behebbare klinische Ursachen der CRT-Nonresponse wurden Arrhythmien (37 %), Klappenvitien (14 %), extrakardiale Komorbiditäten (20 %), Incompliance (5 %) und die unklare CRT-Nonresponse (24 %) als Ausdruck einer am ehesten therapieresistenten terminalen Herzinsuffizienz identifiziert.

Diese Befunde zeigen aufgrund der statistisch signifikanten Assoziation und Häufung kardialer und extrakardialer Komorbiditäten, dass das Management der CRT-Nonresponder einer multi- und interdisziplinären Behandlung bedarf. Diese sollte sowohl Bereiche der Kardiologie als auch pulmonale, neurologische und soziale Faktoren beachten. Zusätzlich kann ein bildgebendes Verfahren, wie ein PET-CT, eine detaillierte Aussage über die LV-Sondenlage und die kardiale Dyssynchronie geben sowie einen Beitrag zum Therapieverlauf leisten. Zur Verifizierung der Befunde sind große prospektive randomisierte Langzeitstudien notwendig.

Literaturverzeichnis

1. Herold G. Innere Medizin 2019: Herold, Gerd; 2019.
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *Revista espanola de cardiologia (English ed)*. 2016;69(12):1167.
3. Brophy JM, Deslauriers G, Rouleau JL. Long-term prognosis of patients presenting to the emergency room with decompensated congestive heart failure. *The Canadian journal of cardiology*. 1994;10(5):543-7.
4. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart (British Cardiac Society)*. 2007;93(9):1137-46.
5. van Riet EE, Hoes AW, Limburg A, Landman MA, van der Hoeven H, Rutten FH. Prevalence of unrecognized heart failure in older persons with shortness of breath on exertion. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(7):772-7.
6. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC, Straus SM, Hofman A, Deckers JW, et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *European heart journal*. 2004;25(18):1614-9.
7. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. *Jama*. 1996;275(20):1557-62.
8. Aikawa Y, Rohde L, Plehn J, Greaves SC, Menapace F, Arnold MO, et al. Regional wall stress predicts ventricular remodeling after anteroseptal myocardial infarction in the Healing and Early Afterload Reducing Trial (HEART): an echocardiography-based structural analysis. *American heart journal*. 2001;141(2):234-42.
9. Goodwin JF, Gordon H, Hollman A, Bishop MB. Clinical aspects of cardiomyopathy. *British medical journal*. 1961;1(5219):69-79.
10. Bundesärztekammer Nationale Versorgungsleitlinien. Chronische Herzinsuffizienz 2019, Oktober 22 [Available from: <https://www.leitlinien.de/nvl/html/nvl-chronische-herzinsuffizienz/3-auflage/kapitel-1>].
11. Arastéh K. Duale Reihe Innere Medizin. Stuttgart: Thieme; 2018.
12. Roberts E, Ludman AJ, Dworzynski K, Al-Mohammad A, Cowie MR, McMurray JJ, et al. The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting. *BMJ (Clinical research ed)*. 2015;350:h910.
13. Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Poole-Wilson PA, et al. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet (London, England)*. 1997;350(9088):1349-53.
14. Mant J, Doust J, Roalfe A, Barton P, Cowie MR, Glasziou P, et al. Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in

primary care. Health technology assessment (Winchester, England). 2009;13(32):1-207, iii.

15. Shenkman HJ, Pampati V, Khandelwal AK, McKinnon J, Nori D, Kaatz S, et al. Congestive heart failure and QRS duration: establishing prognosis study. *Chest*. 2002;122(2):528-34.

16. Xiao HB, Roy C, Gibson DG. Nature of ventricular activation in patients with dilated cardiomyopathy: evidence for bilateral bundle branch block. *British heart journal*. 1994;72(2):167-74.

17. Iuliano S, Fisher SG, Karasik PE, Fletcher RD, Singh SN. QRS duration and mortality in patients with congestive heart failure. *American heart journal*. 2002;143(6):1085-91.

18. Baldasseroni S, Opasich C, Gorini M, Lucci D, Marchionni N, Marini M, et al. Left bundle-branch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality rate in 5517 outpatients with congestive heart failure: a report from the Italian network on congestive heart failure. *American heart journal*. 2002;143(3):398-405.

19. Wang NC, Maggioni AP, Konstam MA, Zannad F, Krasa HB, Burnett JC, Jr., et al. Clinical implications of QRS duration in patients hospitalized with worsening heart failure and reduced left ventricular ejection fraction. *Jama*. 2008;299(22):2656-66.

20. Garbi M, McDonagh T, Cosyns B, Bucciarelli-Ducci C, Edvardsen T, Kitsiou A, et al. Appropriateness criteria for cardiovascular imaging use in heart failure: report of literature review. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2015;16(2):147-53.

21. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *European heart journal*. 2007;28(20):2539-50.

22. Marwick TH, Raman SV, Carro I, Bax JJ. Recent developments in heart failure imaging. *JACC Cardiovascular imaging*. 2010;3(4):429-39.

23. Kirkpatrick JN, Vannan MA, Narula J, Lang RM. Echocardiography in heart failure: applications, utility, and new horizons. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(5):381-96.

24. Asgar AW, Mack MJ, Stone GW. Secondary mitral regurgitation in heart failure: pathophysiology, prognosis, and therapeutic considerations. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(12):1231-48.

25. de Marchena E, Badiye A, Robalino G, Junttila J, Atapattu S, Nakamura M, et al. Respective prevalence of the different Carpentier classes of mitral regurgitation: a stepping stone for future therapeutic research and development. *Journal of cardiac surgery*. 2011;26(4):385-92.

26. Wright JT, Jr., Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *The New England journal of medicine*. 2015;373(22):2103-16.

27. Neuhauser HK, Adler C, Rosario AS, Diederichs C, Ellert U. Hypertension prevalence, awareness, treatment and control in Germany 1998 and 2008-11. *Journal of human hypertension*. 2015;29(4):247-53.
28. Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Jr., Cohn JN. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *The New England journal of medicine*. 1992;327(10):685-91.
29. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjeksus J, et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *Jama*. 2000;283(10):1295-302.
30. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *The New England journal of medicine*. 1999;341(10):709-17.
31. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *The New England journal of medicine*. 2014;371(11):993-1004.
32. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *The New England journal of medicine*. 2019;381(21):1995-2008.
33. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *The New England journal of medicine*. 2020;383(15):1413-24.
34. Faris RF, Flather M, Purcell H, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Diuretics for heart failure. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012(2):Cd003838.
35. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *The New England journal of medicine*. 2014;370(15):1383-92.
36. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet (London, England)*. 2003;362(9386):777-81.
37. van Veldhuisen DJ, Cohen-Solal A, Bohm M, Anker SD, Babalis D, Roughton M, et al. Beta-blockade with nebivolol in elderly heart failure patients with impaired and preserved left ventricular ejection fraction: Data From SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure). *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(23):2150-8.
38. Fukuta H, Goto T, Wakami K, Ohte N. Effects of drug and exercise intervention on functional capacity and quality of life in heart failure with preserved ejection fraction: A meta-analysis of randomized controlled trials. *European journal of preventive cardiology*. 2016;23(1):78-85.

39. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *The New England journal of medicine*. 1996;335(26):1933-40.
40. Theuns DA, Smith T, Hunink MG, Bardy GH, Jordaens L. Effectiveness of prophylactic implantation of cardioverter-defibrillators without cardiac resynchronization therapy in patients with ischaemic or non-ischaemic heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Europace*. 2010;12(11):1564-70.
41. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt OA, et al. 2013 ESC guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the task force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Europace*. 2013;15(8):1070-118.
42. Morschhäuser D, Fischer W. *Praxis der Herzschrittmacher-Nachsorge*. 2nd ed: Springer; 2013.
43. Auricchio A, Stellbrink C, Block M, Sack S, Vogt J, Bakker P, et al. Effect of pacing chamber and atrioventricular delay on acute systolic function of paced patients with congestive heart failure. The Pacing Therapies for Congestive Heart Failure Study Group. The Guidant Congestive Heart Failure Research Group. *Circulation*. 1999;99(23):2993-3001.
44. Saxon LA, Kerwin WF, Cahalan MK, Kalman JM, Olgin JE, Foster E, et al. Acute effects of intraoperative multisite ventricular pacing on left ventricular function and activation/contraction sequence in patients with depressed ventricular function. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 1998;9(1):13-21.
45. Kanzaki H, Bazaz R, Schwartzman D, Dohi K, Sade LE, Gorcsan J, 3rd. A mechanism for immediate reduction in mitral regurgitation after cardiac resynchronization therapy: insights from mechanical activation strain mapping. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(8):1619-25.
46. Curtis AB, Worley SJ, Adamson PB, Chung ES, Niazi I, Sherfesee L, et al. Biventricular pacing for atrioventricular block and systolic dysfunction. *The New England journal of medicine*. 2013;368(17):1585-93.
47. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *The New England journal of medicine*. 2002;346(24):1845-53.
48. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *The New England journal of medicine*. 2009;361(14):1329-38.
49. Gasparini M, Auricchio A, Regoli F, Fantoni C, Kawabata M, Galimberti P, et al. Four-year efficacy of cardiac resynchronization therapy on exercise tolerance and disease progression: the importance of performing atrioventricular junction ablation in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(4):734-43.

50. Auricchio A, Stellbrink C, Butter C, Sack S, Vogt J, Misier AR, et al. 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.* 2003;42(12):2109-16.
51. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, Walker S, Varma C, Linde C, et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *The New England journal of medicine.* 2001;344(12):873-80.
52. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *The New England journal of medicine.* 2005;352(15):1539-49.
53. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *The New England journal of medicine.* 2004;350(21):2140-50.
54. Abraham WT, Young JB, Leon AR, Adler S, Bank AJ, Hall SA, et al. Effects of cardiac resynchronization on disease progression in patients with left ventricular systolic dysfunction, an indication for an implantable cardioverter-defibrillator, and mildly symptomatic chronic heart failure. *Circulation.* 2004;110(18):2864-8.
55. Linde C, Abraham WT, Gold MR, St John Sutton M, Ghio S, Daubert C. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(23):1834-43.
56. Tang AS, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Connolly S, et al. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *The New England journal of medicine.* 2010;363(25):2385-95.
57. Sipahi I, Carrigan TP, Rowland DY, Stambler BS, Fang JC. Impact of QRS duration on clinical event reduction with cardiac resynchronization therapy: meta-analysis of randomized controlled trials. *Archives of internal medicine.* 2011;171(16):1454-62.
58. Steffel J, Robertson M, Singh JP, Abraham WT, Bax JJ, Borer JS, et al. The effect of QRS duration on cardiac resynchronization therapy in patients with a narrow QRS complex: a subgroup analysis of the EchoCRT trial. *European heart journal.* 2015;36(30):1983-9.
59. Cleland JG, Abraham WT, Linde C, Gold MR, Young JB, Claude Daubert J, et al. An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure. *European heart journal.* 2013;34(46):3547-56.
60. Bleeker GB, Bax JJ, Fung JW, van der Wall EE, Zhang Q, Schalij MJ, et al. Clinical versus echocardiographic parameters to assess response to cardiac resynchronization therapy. *The American journal of cardiology.* 2006;97(2):260-3.

61. Daubert C, Behar N, Martins RP, Mabo P, Leclercq C. Avoiding non-responders to cardiac resynchronization therapy: a practical guide. *European heart journal*. 2017;38(19):1463-72.
62. Fornwalt BK, Sprague WW, BeDell P, Suever JD, Gerritse B, Merlino JD, et al. Agreement is poor among current criteria used to define response to cardiac resynchronization therapy. *Circulation*. 2010;121(18):1985-91.
63. Bax JJ, Gorcsan J, 3rd. Echocardiography and noninvasive imaging in cardiac resynchronization therapy: results of the PROSPECT (Predictors of Response to Cardiac Resynchronization Therapy) study in perspective. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(21):1933-43.
64. Bleeker GB, Kaandorp TA, Lamb HJ, Boersma E, Steendijk P, de Roos A, et al. Effect of posterolateral scar tissue on clinical and echocardiographic improvement after cardiac resynchronization therapy. *Circulation*. 2006;113(7):969-76.
65. Wikstrom G, Blomstrom-Lundqvist C, Andren B, Lonnerholm S, Blomstrom P, Freemantle N, et al. The effects of aetiology on outcome in patients treated with cardiac resynchronization therapy in the CARE-HF trial. *European heart journal*. 2009;30(7):782-8.
66. Woods B, Hawkins N, Mealing S, Sutton A, Abraham WT, Beshai JF, et al. Individual patient data network meta-analysis of mortality effects of implantable cardiac devices. *Heart (British Cardiac Society)*. 2015;101(22):1800-6.
67. Leyva F, Foley PW, Chalil S, Irwin N, Smith RE. Female gender is associated with a better outcome after cardiac resynchronization therapy. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 2011;34(1):82-8.
68. Cheng A, Gold MR, Waggoner AD, Meyer TE, Seth M, Rapkin J, et al. Potential mechanisms underlying the effect of gender on response to cardiac resynchronization therapy: insights from the SMART-AV multicenter trial. *Heart rhythm*. 2012;9(5):736-41.
69. Bax JJ, Abraham T, Barold SS, Breithardt OA, Fung JW, Garrigue S, et al. Cardiac resynchronization therapy: Part 1--issues before device implantation. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(12):2153-67.
70. Stellbrink C, Breithardt OA, Franke A, Sack S, Bakker P, Auricchio A, et al. Impact of cardiac resynchronization therapy using hemodynamically optimized pacing on left ventricular remodeling in patients with congestive heart failure and ventricular conduction disturbances. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(7):1957-65.
71. Yu CM, Fung JW, Zhang Q, Chan CK, Chan YS, Lin H, et al. 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*. 2004;110(1):66-73.
72. Abreu A, Oliveira M, Silva Cunha P, Santa Clara H, Santos V, Portugal G, et al. Predictors of response to cardiac resynchronization therapy: A prospective cohort study. *Revista portuguesa de cardiologia : orgao oficial da Sociedade Portuguesa de Cardiologia = Portuguese journal of cardiology : an official journal of the Portuguese Society of Cardiology*. 2017;36(6):417-25.

73. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, Sun JP, Nihoyannopoulos P, Merlino J, et al. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation*. 2008;117(20):2608-16.
74. Cleland JG, Mareev Y, Linde C. Reflections on EchoCRT: sound guidance on QRS duration and morphology for CRT? *European heart journal*. 2015;36(30):1948-51.
75. Cleland J, Freemantle N, Ghio S, Fruhwald F, Shankar A, Marijanowski M, et al. Predicting the long-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality from baseline variables and the early response a report from the CARE-HF (Cardiac Resynchronization in Heart Failure) Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(6):438-45.
76. Goldenberg I, Moss AJ, Hall WJ, Foster E, Goldberger JJ, Santucci P, et al. Predictors of response to cardiac resynchronization therapy in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT). *Circulation*. 2011;124(14):1527-36.
77. Koplán BA, Kaplan AJ, Weiner S, Jones PW, Seth M, Christman SA. Heart failure decompensation and all-cause mortality in relation to percent biventricular pacing in patients with heart failure: is a goal of 100% biventricular pacing necessary? *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(4):355-60.
78. Singh JP, Klein HU, Huang DT, Reek S, Kuniss M, Quesada A, et al. Left ventricular lead position and clinical outcome in the multicenter automatic defibrillator implantation trial-cardiac resynchronization therapy (MADIT-CRT) trial. *Circulation*. 2011;123(11):1159-66.
79. Kydd AC, Khan FZ, Watson WD, Pugh PJ, Virdee MS, Dutka DP. Prognostic benefit of optimum left ventricular lead position in cardiac resynchronization therapy: follow-up of the TARGET Study Cohort (Targeted Left Ventricular Lead Placement to guide Cardiac Resynchronization Therapy). *JACC Heart failure*. 2014;2(3):205-12.
80. Henneman MM, van der Wall EE, Ypenburg C, Bleeker GB, van de Veire NR, Marsan NA, et al. Nuclear imaging in cardiac resynchronization therapy. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2007;48(12):2001-10.
81. Ypenburg C, Roes SD, Bleeker GB, Kaandorp TA, de Roos A, Schalij MJ, et al. Effect of total scar burden on contrast-enhanced magnetic resonance imaging on response to cardiac resynchronization therapy. 2007;99(5):657-60.
82. Sawhney NS, Waggoner AD, Garhwal S, Chawla MK, Osborn J, Faddis MN. Randomized prospective trial of atrioventricular delay programming for cardiac resynchronization therapy. *Heart rhythm*. 2004;1(5):562-7.
83. Vidal B, Tamborero D, Mont L, Sitges M, Delgado V, Berruezo A, et al. Electrocardiographic optimization of interventricular delay in cardiac resynchronization therapy: a simple method to optimize the device. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2007;18(12):1252-7.
84. Abraham WT, Leon AR, St John Sutton MG, Keteyian SJ, Fieberg AM, Chinchoy E, et al. Randomized controlled trial comparing simultaneous versus optimized sequential interventricular stimulation during cardiac resynchronization therapy. *American heart journal*. 2012;164(5):735-41.

85. Abraham W, CaloL IN, Klein N, Alawwa A, Exner D, Goodman J, et al. Randomized controlled trial of frequent optimization of cardiac resynchronization therapy: results of the Frequent Optimization Study Using the QuickOpt™ Method (FREEDOM) Trial. 2010;7:2-3.
86. Boriani G, Muller CP, Seidl KH, Grove R, Vogt J, Danschel W, et al. Randomized comparison of simultaneous biventricular stimulation versus optimized interventricular delay in cardiac resynchronization therapy. The Resynchronization for the HemodyNamic Treatment for Heart Failure Management II implantable cardioverter defibrillator (RHYTHM II ICD) study. American heart journal. 2006;151(5):1050-8.
87. Varma N, Boehmer J, Bhargava K, Yoo D, Leonelli F, Costanzo M, et al. Evaluation, Management, and Outcomes of Patients Poorly Responsive to Cardiac Resynchronization Device Therapy. J Am Coll Cardiol. 2019;74(21):2588-603.
88. Mullens W, Grimm RA, Verga T, Dresing T, Starling RC, Wilkoff BL, et al. Insights from a cardiac resynchronization optimization clinic as part of a heart failure disease management program. J Am Coll Cardiol. 2009;53(9):765-73.
89. Altman RK, Parks KA, Schlett CL, Orencole M, Park MY, Truong QA, et al. Multidisciplinary care of patients receiving cardiac resynchronization therapy is associated with improved clinical outcomes. European heart journal. 2012;33(17):2181-8.
90. Caputo ML, van Stipdonk A, Illner A, D'Ambrosio G, Regoli F, Conte G, et al. The definition of left bundle branch block influences the response to cardiac resynchronization therapy. International journal of cardiology. 2018;269:165-9.
91. Trappe H-J, Schuster H-P. EKG-Kurs für Isabel: Thieme Stuttgart;; 2013.
92. Lainchbury JG, Campbell E, Frampton CM, Yandle TG, Nicholls MG, Richards AM. Brain natriuretic peptide and n-terminal brain natriuretic peptide in the diagnosis of heart failure in patients with acute shortness of breath. J Am Coll Cardiol. 2003;42(4):728-35.
93. Fruhwald FM, Fahrleitner-Pammer A, Berger R, Leyva F, Freemantle N, Erdmann E, et al. Early and sustained effects of cardiac resynchronization therapy on N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with moderate to severe heart failure and cardiac dyssynchrony. European heart journal. 2007;28(13):1592-7.
94. Kasiske BL, Wheeler DCJKIS. KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease foreword. 2013;3(1):2-.
95. Fröhlig G, Carlsson J, Jung J, Koglek W, Lemke B. Herzschritt-macher- und Defibrillator-Therapie: Indikation-Programmierung-Nachsorge: Georg Thieme Verlag; 2013.
96. Butter C, Minden H. Kardiale Resynchronisationstherapie (CRT): Steinkopff; 2008.
97. Gasparini M, Mantica M, Galimberti P, Boccione M, Genovese L, Mangiavacchi M, et al. Is the left ventricular lateral wall the best lead implantation site for cardiac resynchronization therapy? Pacing and clinical electrophysiology : PACE. 2003;26(1 Pt 2):162-8.

98. Packer M. Proposal for a new clinical end point to evaluate the efficacy of drugs and devices in the treatment of chronic heart failure. *Journal of cardiac failure*. 2001;7(2):176-82.
99. Hoogslag GE, Höke U, Thijssen J, Auger D, Marsan NA, Wolterbeek R, et al. Clinical, echocardiographic, and neurohormonal response to cardiac resynchronization therapy: are they interchangeable? *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 2013;36(11):1391-401.
100. DZHK. SOP-K-04 6-Minuten-Gehtest (6MWT) 2014, September 1 [Available from: https://dzhk.de/fileadmin/user_upload/DZHK-SOP-K-04-6MWT_V1.0.pdf].
101. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Medicine and science in sports and exercise*. 1982;14(5):377-81.
102. Lusardi MM, Pellecchia GL, Schulman MJJoGPT. Functional performance in community living older adults. 2003;26:14-22.
103. Steffen TM, Hacker TA, Mollinger L. Age- and gender-related test performance in community-dwelling elderly people: Six-Minute Walk Test, Berg Balance Scale, Timed Up & Go Test, and gait speeds. *Physical therapy*. 2002;82(2):128-37.
104. Bittner V, Weiner DH, Yusuf S, Rogers WJ, McIntyre KM, Bangdiwala SI, et al. Prediction of mortality and morbidity with a 6-minute walk test in patients with left ventricular dysfunction. SOLVD Investigators. *Jama*. 1993;270(14):1702-7.
105. LMU Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin. PET - Positronen-Emissions-Tomographie 2020 [Available from: <http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Klinik-und-Poliklinik-fuer-Nuklearmedizin/de/diagnostik/pet-folder/index.html#top>].
106. Young JB, Abraham WT, Smith AL, Leon AR, Lieberman R, Wilkoff B, et al. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. *Jama*. 2003;289(20):2685-94.
107. Abraham WT. Rationale and design of a randomized clinical trial to assess the safety and efficacy of cardiac resynchronization therapy in patients with advanced heart failure: the Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE). *Journal of cardiac failure*. 2000;6(4):369-80.
108. Konstam MA, Kramer DG, Patel AR, Maron MS, Udelson JE. Left ventricular remodeling in heart failure: current concepts in clinical significance and assessment. *JACC Cardiovascular imaging*. 2011;4(1):98-108.
109. Solomon SD, Foster E, Bourgoun M, Shah A, Vitoria E, Brown MW, et al. Effect of cardiac resynchronization therapy on reverse remodeling and relation to outcome: multicenter automatic defibrillator implantation trial: cardiac resynchronization therapy. *Circulation*. 2010;122(10):985-92.
110. Yu C-M, Bleeker GB, Fung JW-H, Schalij MJ, Zhang Q, van der Wall EE, et al. Left ventricular reverse remodeling but not clinical improvement predicts long-term survival after cardiac resynchronization therapy. *Circulation*. 2005;112(11):1580-6.

111. Ypenburg C, van Bommel RJ, Borleffs CJ, Bleeker GB, Boersma E, Schalij MJ, et al. Long-term prognosis after cardiac resynchronization therapy is related to the extent of left ventricular reverse remodeling at midterm follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(6):483-90.
112. Berger R, Shankar A, Fruhwald F, Fahrleitner-Pammer A, Freemantle N, Tavazzi L, et al. Relationships between cardiac resynchronization therapy and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with heart failure and markers of cardiac dyssynchrony: an analysis from the Cardiac Resynchronization in Heart Failure (CARE-HF) study. *European heart journal*. 2009;30(17):2109-16.
113. Yu CM, Fung JW, Zhang Q, Chan CK, Chan I, Chan YS, et al. Improvement of serum NT-ProBNP predicts improvement in cardiac function and favorable prognosis after cardiac resynchronization therapy for heart failure. *Journal of cardiac failure*. 2005;11(5 Suppl):S42-6.
114. Bakos Z, Chatterjee NC, Reitan C, Singh JP, Borgquist R. Prediction of clinical outcome in patients treated with cardiac resynchronization therapy - the role of NT-ProBNP and a combined response score. *BMC Cardiovasc Disord*. 2018;18(1):70.
115. Wilton SB, Leung AA, Ghali WA, Faris P, Exner DV. Outcomes of cardiac resynchronization therapy in patients with versus those without atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Heart rhythm*. 2011;8(7):1088-94.
116. Cheng A, Landman SR, Stadler RW. Reasons for loss of cardiac resynchronization therapy pacing: insights from 32 844 patients. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2012;5(5):884-8.
117. van Bommel RJ, Bax JJ, Abraham WT, Chung ES, Pires LA, Tavazzi L, et al. Characteristics of heart failure patients associated with good and poor response to cardiac resynchronization therapy: a PROSPECT (Predictors of Response to CRT) sub-analysis. *European heart journal*. 2009;30(20):2470-7.
118. Moreira RI, Cunha PS, Rio P, da Silva MN, Branco LM, Galrinho A, et al. Response and outcomes of cardiac resynchronization therapy in patients with renal dysfunction. *Journal of interventional cardiac electrophysiology : an international journal of arrhythmias and pacing*. 2018;51(3):237-44.
119. Boerrigter G, Costello-Boerrigter LC, Abraham WT, Sutton MG, Heublein DM, Kruger KM, et al. Cardiac resynchronization therapy improves renal function in human heart failure with reduced glomerular filtration rate. *Journal of cardiac failure*. 2008;14(7):539-46.
120. Van Bommel RJ, Mollema SA, Borleffs CJ, Bertini M, Ypenburg C, Marsan NA, et al. Impaired renal function is associated with echocardiographic nonresponse and poor prognosis after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(5):549-55.
121. Fung JW, Szeto CC, Chan JY, Zhang Q, Chan HC, Yip GW, et al. Prognostic value of renal function in patients with cardiac resynchronization therapy. *International journal of cardiology*. 2007;122(1):10-6.
122. Friedman DJ, Upadhyay GA, Singal G, Orencole M, Moore SA, Parks KA, et al. Usefulness and consequences of cardiac resynchronization therapy in dialysis-dependent patients with heart failure. *The American journal of cardiology*. 2013;112(10):1625-31.

123. van Bommel RJ, Borleffs CJ, Ypenburg C, Marsan NA, Delgado V, Bertini M, et al. Morbidity and mortality in heart failure patients treated with cardiac resynchronization therapy: influence of pre-implantation characteristics on long-term outcome. *European heart journal*. 2010;31(22):2783-90.
124. Jin H, Yang S, Hua W, Gu M, Niu H, Ding L, et al. Significant mitral regurgitation as a predictor of long-term prognosis in patients receiving cardiac resynchronisation therapy. *Kardiol Pol*. 2018;76(6):987-92.
125. Upadhyay GA, Chatterjee NA, Kandala J, Friedman DJ, Park MY, Tabatabai SR, et al. Assessing mitral regurgitation in the prediction of clinical outcome after cardiac resynchronization therapy. *Heart rhythm*. 2015;12(6):1201-8.
126. Boriani G, Gasparini M, Landolina M, Lunati M, Biffi M, Santini M, et al. Impact of mitral regurgitation on the outcome of patients treated with CRT-D: data from the InSync ICD Italian Registry. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 2012;35(2):146-54.
127. Cabrera-Bueno F, Molina-Mora MJ, Alzueta J, Pena-Hernandez J, Jimenez-Navarro M, Fernandez-Pastor J, et al. Persistence of secondary mitral regurgitation and response to cardiac resynchronization therapy. *Eur J Echocardiogr*. 2010;11(2):131-7.
128. Hayes DL, Boehmer JP, Day JD, Gilliam FR, 3rd, Heidenreich PA, Seth M, et al. Cardiac resynchronization therapy and the relationship of percent biventricular pacing to symptoms and survival. *Heart rhythm*. 2011;8(9):1469-75.
129. Zeitler EP, Friedman DJ, Daubert JP, Al-Khatib SM, Solomon SD, Biton Y, et al. Multiple Comorbidities and Response to Cardiac Resynchronization Therapy: MADIT-CRT Long-Term Follow-Up. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(19):2369-79.
130. Gazzoni GF, Fraga MB, Ferrari ADL, Soliz PDC, Borges AP, Bartholomay E, et al. Predictors of Total Mortality and Echocardiographic Response for Cardiac Resynchronization Therapy: A Cohort Study. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(6):569-78.
131. Verbrugge FH, Dupont M, Rivero-Ayerza M, de Vusser P, Van Herendael H, Vercammen J, et al. Comorbidity significantly affects clinical outcome after cardiac resynchronization therapy regardless of ventricular remodeling. *Journal of cardiac failure*. 2012;18(11):845-53.
132. Sardu C, Santamaria M, Funaro S, Sacra C, Barbieri M, Paolisso P, et al. Cardiac electrophysiological alterations and clinical response in cardiac resynchronization therapy with a defibrillator treated patients affected by metabolic syndrome. *Medicine*. 2017;96(14):e6558.
133. Granger BB, Swedberg K, Ekman I, Granger CB, Olofsson B, McMurray JJ, et al. Adherence to candesartan and placebo and outcomes in chronic heart failure in the CHARM programme: double-blind, randomised, controlled clinical trial. *Lancet (London, England)*. 2005;366(9502):2005-11.
134. Huang J, Fang JB, Zhao YH. [The Relationship Between Quality of Life and Psychological and Behavioral Factors in Patients With Heart Failure Following Cardiac Resynchronization Therapy]. *Hu Li Za Zhi*. 2018;65(3):58-70.

135. Volmer T, Kielhorn A. Cost of non-compliance. GEBURTSHILFE UND FRAUENHEILKUNDE. 2000;60(6):M82-M5.
136. DiMatteo MR. Variations in patients' adherence to medical recommendations: a quantitative review of 50 years of research. Med Care. 2004;42(3):200-9.
137. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. The New England journal of medicine. 2005;353(5):487-97.
138. Mele D, Agricola E, Galderisi M, Rigo F, Citro R, Dal Monte A, et al. Echocardiographic myocardial scar burden predicts response to cardiac resynchronization therapy in ischemic heart failure. Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography. 2009;22(6):702-8.
139. Adelstein EC, Saba S. Scar burden by myocardial perfusion imaging predicts echocardiographic response to cardiac resynchronization therapy in ischemic cardiomyopathy. American heart journal. 2007;153(1):105-12.
140. McAlister FA, Ezekowitz JA, Wiebe N, Rowe B, Spooner C, Crumley E, et al. Systematic review: cardiac resynchronization in patients with symptomatic heart failure. Annals of internal medicine. 2004;141(5):381-90.
141. Gorodeski EZ, Magnelli-Reyes C, Moennich LA, Grimaldi A, Rickard J. Cardiac resynchronization therapy-heart failure (CRT-HF) clinic: A novel model of care. PLoS One. 2019;14(9):e0222610.

Anhang

A.1 Laufzettel CRT-Nonresponder

Laufzettel non-responder																																																							
Patient																																																							
Datum der Erhebung _____ . _____ . _____																																																							
Definition non-responder:																																																							
<input type="checkbox"/> Hospitalisierung aufgrund Herzinsuffizienzsymptomatik <input type="checkbox"/> Pro BNP Anstieg im Verlauf <input type="checkbox"/> sonstiges																																																							
<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td colspan="2" style="padding: 5px;">Klinische Parameter</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">CRT Implantation am _____ . _____ . _____</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">NYHA Klassifikation VOR CRT-Implantation _____</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="padding: 5px;">Klinische Untersuchung</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;"></td> <td style="padding: 5px;">Pulmo gestaut?</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;"></td> <td style="padding: 5px;">Beinödeme</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;"></td> <td style="padding: 5px;">V. jugularis</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">NYHA Klassifikation Aktuell _____</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">UKG: VOR CRT Implantation</td> <td style="padding: 5px;">EF _____ %</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="padding: 5px;">LVEDD _____ mm</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="padding: 5px;">LVESD _____ mm</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="padding: 5px;">Biplane EF _____ %</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="padding: 5px;">Mitralinsuffizienz _____ °</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">UKG: NACH CRT Implantation</td> <td style="padding: 5px;">EF _____ %</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="padding: 5px;">LVEDD _____ mm</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="padding: 5px;">LVESD _____ mm</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="padding: 5px;">Biplane EF _____ %</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="padding: 5px;">Mitralinsuffizienz _____ °</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="padding: 5px;">V. cava atemvariabel? _____</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="padding: 5px;">ICD Kontrolle: Bei quadripolarer Sonde: Stimulation via _____ Aufgrund von (z.B. niedrige Reizschwelle, ansonsten Zwerchfellzucken oder nach AV, VV Optimierung etc.)</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">6-Minuten-Gehtest am _____ . _____ . _____</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td style="padding: 5px;">In Meter _____ m</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">LV-Sonde bei Implantation apikal? <input type="checkbox"/> ja</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td style="padding: 5px;"><input type="checkbox"/> nein</td> </tr> </table>	Klinische Parameter		CRT Implantation am _____ . _____ . _____		NYHA Klassifikation VOR CRT-Implantation _____		Klinische Untersuchung			Pulmo gestaut?		Beinödeme		V. jugularis	NYHA Klassifikation Aktuell _____		UKG: VOR CRT Implantation	EF _____ %		LVEDD _____ mm		LVESD _____ mm		Biplane EF _____ %		Mitralinsuffizienz _____ °	UKG: NACH CRT Implantation	EF _____ %		LVEDD _____ mm		LVESD _____ mm		Biplane EF _____ %		Mitralinsuffizienz _____ °		V. cava atemvariabel? _____	ICD Kontrolle: Bei quadripolarer Sonde: Stimulation via _____ Aufgrund von (z.B. niedrige Reizschwelle, ansonsten Zwerchfellzucken oder nach AV, VV Optimierung etc.)		6-Minuten-Gehtest am _____ . _____ . _____			In Meter _____ m	LV-Sonde bei Implantation apikal? <input type="checkbox"/> ja			<input type="checkbox"/> nein	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td colspan="2" style="padding: 5px;">Daten vollständig?</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;"><input type="checkbox"/> ja</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;"><input type="checkbox"/> nein</td> <td></td> </tr> </table>	Daten vollständig?		<input type="checkbox"/> ja		<input type="checkbox"/> nein	
Klinische Parameter																																																							
CRT Implantation am _____ . _____ . _____																																																							
NYHA Klassifikation VOR CRT-Implantation _____																																																							
Klinische Untersuchung																																																							
	Pulmo gestaut?																																																						
	Beinödeme																																																						
	V. jugularis																																																						
NYHA Klassifikation Aktuell _____																																																							
UKG: VOR CRT Implantation	EF _____ %																																																						
	LVEDD _____ mm																																																						
	LVESD _____ mm																																																						
	Biplane EF _____ %																																																						
	Mitralinsuffizienz _____ °																																																						
UKG: NACH CRT Implantation	EF _____ %																																																						
	LVEDD _____ mm																																																						
	LVESD _____ mm																																																						
	Biplane EF _____ %																																																						
	Mitralinsuffizienz _____ °																																																						
	V. cava atemvariabel? _____																																																						
ICD Kontrolle: Bei quadripolarer Sonde: Stimulation via _____ Aufgrund von (z.B. niedrige Reizschwelle, ansonsten Zwerchfellzucken oder nach AV, VV Optimierung etc.)																																																							
6-Minuten-Gehtest am _____ . _____ . _____																																																							
	In Meter _____ m																																																						
LV-Sonde bei Implantation apikal? <input type="checkbox"/> ja																																																							
	<input type="checkbox"/> nein																																																						
Daten vollständig?																																																							
<input type="checkbox"/> ja																																																							
<input type="checkbox"/> nein																																																							
<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="padding: 5px;">UKG:</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">Interventionspflichtige Mitralinsuffizienz?</td> <td style="padding: 5px;"><input type="checkbox"/> nein</td> </tr> </table>	UKG:		Interventionspflichtige Mitralinsuffizienz?	<input type="checkbox"/> nein	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td colspan="2" style="padding: 5px;">Optimierung möglich?</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;"><input type="checkbox"/> ja</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;"><input type="checkbox"/> nein</td> <td></td> </tr> </table>	Optimierung möglich?		<input type="checkbox"/> ja		<input type="checkbox"/> nein																																													
UKG:																																																							
Interventionspflichtige Mitralinsuffizienz?	<input type="checkbox"/> nein																																																						
Optimierung möglich?																																																							
<input type="checkbox"/> ja																																																							
<input type="checkbox"/> nein																																																							

A.2 Arbeitsblatt 6-Minuten-Gehtest

6 – Minuten – Gehtest

durchgeführt am: _____ Station: _____

Arzt/Student/Study Nurse: _____

Patient

Name: _____

Geb.datum: _____

VOR Gehtest

RR: _____

HF: _____

O2-Sättigung: _____

BORG-Atemnotskala

VOR

NACH

0	Überhaupt keine Atemnot
0,5	Sehr, sehr milde (gerade wahrnehmbar)
1	Sehr milde
2	Milde
3	Mäßig
4	Recht schwer
5	Schwer
6	Schwer bis sehr schwer
7	Sehr schwer
8	Sehr schwer bis sehr, sehr schwer
9	Sehr, sehr schwer (fast maximal)
10	Maximale Atemnot

NACH Gehtest

RR: _____

HF: _____

O2-Sättigung: _____

Geschaffte Wegstrecke: _____

Verwendung von Hilfsmitteln (Gehhilfe, Sauerstoff): _____

Bei Testabbruch:

Gesamtzeit: _____

Abbruchgrund: _____

A.3 Tabelle 9: Demographische und klinische Daten der Patienten vor CRT-Implantation

	Gesamt (N=246)	CRT-Responder (N=170)	CRT-Nonresponder (N=76)	P-Wert
<u>Demographische Daten</u>				
Alter (Jahre)	67 ± 11 (246)	67 ± 12 (170)	67 ± 11 (76)	0,601
Q1; Median; Q3	58,0; 70,0; 76,0	58,25; 69,0; 76,0	57,0; 70,5; 76,25	
Geschlecht, M	185/246 (75,2)	128/170 (75,3)	57/76 (75,0)	0,961
<u>Kardiale Grunderkrankung</u>				
ICM	97/246 (39,4)	66/170 (38,8)	31/76 (40,8)	0,771
DCM	118/246 (48,0)	83/170 (48,8)	35/76 (46,1)	0,688
Sonstiges	31/246 (12,6)	21/170 (12,4)	10/76 (13,2)	0,860
<u>Kardiale RF</u>				
Arterielle Hypertonie	194/244 (79,5)	135/168 (80,4)	59/76 (77,6)	0,625
Diabetes mellitus	71/244 (29,1)	49/168 (29,2)	22/76 (28,9)	0,972
Nikotinabusus	100/244 (41,0)	72/168 (42,9)	28/76 (36,8)	0,376
Dyslipidämie	146/244 (59,8)	97/168 (57,7)	49/76 (64,5)	0,320
pos. FA	52/244 (21,3)	39/168 (23,2)	13/76 (17,1)	0,281
<u>Komorbiditäten - Anzahl an kombinierten kardialen RF</u>				
0-1	64/244 (26,2)	42/168 (25,0)	22/76 (28,9)	0,897
2-3	138/244 (56,6)	97/168 (57,7)	41/76 (53,9)	
≥4	42/244 (17,2)	29/168 (17,3)	13/76 (17,1)	
<u>NYHA-Klassifikation</u>				
I	9/230 (3,9)	8/164 (4,9)	1/66 (1,5)	0,082
II	108/230 (47,0)	83/164 (50,6)	25/66 (37,9)	
III	111/230 (48,3)	71/164 (43,3)	40/66 (60,6)	
IV	2/230 (0,9)	2/164 (1,2)	0/66 (0,0)	
<u>Funktionelle Kombination der NYHA-Klassen</u>				
I und II	117/230 (50,9)	91/164 (55,5)	26/66 (39,4)	0,027
III und IV	113/230 (49,1)	73/164 (44,5)	40/66 (60,6)	
<u>Niereninsuffizienz</u>				
Grad 1 und 2	134/214 (62,6)	100/153 (65,4)	34/61 (55,7)	0,010
Grad 3 und 4	72/214 (33,6)	51/153 (33,3)	21/61 (34,4)	
Dialysepflichtig	8/214 (3,7)	2/153 (1,3)	6/61 (9,8)	
Kreatinin (mg/dl)	1,5 ± 0,6 (99)	1,5 ± 0,4 (43)	1,6 ± 0,8 (56)	0,454
NT-proBNP (pg/ml)	3987 ± 8246 (190)	3980 ± 8016 (137)	4006 ± 8891 (53)	0,984
Q1; Median; Q3	744; 1793; 4153,25	730; 1854; 4559	907; 1745; 3286	0,843
<u>Echokardiografie</u>				
LVEF (%)	30,6 ± 9,1 (225)	30,1 ± 8,6 (161)	31,6 ± 10,3 (64)	0,269
Q1; Median; Q3	25,0; 30,0; 35,0	25,0; 30,0; 35,0	25,0; 30,0; 37,5	0,545
LVESV (ml)	145,9 ± 65,5 (52)	148,2 ± 64,6 (44)	133,1 ± 73,2 (8)	0,553
LVEDV (ml)	208,6 ± 70,4 (60)	216,4 ± 68,5 (50)	169,6 ± 70,0 (10)	0,054
LVESD (mm)	52,3 ± 13,0 (79)	53,9 ± 12,9 (59)	47,5 ± 12,6 (20)	0,055
LVEDD (mm)	64,7 ± 11,2 (165)	65,7 ± 11,0 (125)	61,7 ± 11,4 (40)	0,049
<u>Mitralklappeninsuffizienz</u>				
Grad 0 und 1	188/242 (77,7)	137/168 (81,5)	51/74 (68,9)	0,030
Grad 2 und 3	54/242 (22,3)	31/168 (18,5)	23/74 (31,1)	

Anhang

MR-Intervention	23/243 (9,5)	15/169 (8,9)	8/74 (10,8)	0,635
<u>EKG</u>				
QRS Breite (ms)	167 ± 29 (188)	167 ± 27 (137)	169 ± 34 (51)	0,737
Q1; Median; Q3	150,0; 165,5; 186,0	150,0; 165,0; 182,0	154,0; 170,0; 193,0	0,644
>150 ms	138/188 (73,4)	99/137 (72,3)	39/51 (76,5)	0,562
≥120 ms	182/188 (96,8)	134/137 (97,8)	48/51 (94,1)	0,200
<120 ms	6/188 (3,2)	3/137 (2,2)	3/51 (5,9)	0,200
Sinusrhythmus	155/212 (73,1)	122/154 (79,2)	33/58 (56,9)	0,001
Vorhofflimmern	57/212 (26,9)	32/154 (20,8)	25/58 (43,1)	0,001
LSB	173/213 (81,2)	130/156 (83,3)	43/57 (75,4)	0,192
<u>Medikation</u>				
GDMT	186/246 (75,6)	133/170 (78,2)	53/76 (69,7)	0,152
ACEI	136/243 (56,0)	101/168 (60,1)	35/75 (46,7)	0,051
ARB	59/241 (24,5)	39/166 (23,5)	20/75 (26,7)	0,596
β-Blocker	238/244 (97,5)	164/169 (97,0)	74/75 (98,7)	0,449
Diuretika	226/244 (92,6)	154/169 (91,1)	72/75 (96,0)	0,179
MRA	178/244 (73,0)	120/169 (71,0)	58/75 (77,3)	0,305
Amiodaron	38/244 (15,6)	24/169 (14,2)	14/75 (18,7)	0,375
Entresto	23/244 (9,4)	14/169 (8,3)	9/75 (12,0)	0,359
Ivabradin	5/244 (2,0)	4/169 (2,4)	1/75 (1,3)	0,599
<u>Geräteinformationen</u>				
CRT-D	224/246 (91,1)	156/170 (91,8)	68/76 (89,5)	0,561
Implantation in Muc	196/246 (79,7)	146/170 (85,9)	50/76 (65,8)	0,001
Medtronic	105/246 (42,7)	82/170 (48,2)	23/76 (30,3)	0,008
Biotronik	63/246 (25,6)	37/170 (21,8)	26/76 (34,2)	0,039
St. Jude	34/246 (13,8)	24/170 (14,1)	10/76 (13,2)	0,840
Boston	43/246 (17,5)	26/170 (15,3)	17/76 (22,4)	0,177
Sorin	1/246 (0,4)	1/170 (0,6)	0/76 (0,0)	0,503
<u>BIV Stimulation</u>				
BIV (%)	97,0 ± 6,0 (246)	98,0 ± 4,8 (170)	94,9 ± 7,8 (76)	0,003
Q1; Median; Q3	97,0; 99,0; 99,6	97,8; 99,0; 99,8	95,0; 98,0; 99,0	0,000
≥98%	174/246 (70,7)	130/170 (76,5)	44/76 (57,9)	0,003
<u>LV-Sonde</u>				
quadripolar	119/245 (48,6)	88/169 (52,1)	31/76 (40,8)	0,102
bipolar	102/245 (41,6)	63/169 (37,3)	39/76 (51,3)	0,039
epikardial	24/245 (9,8)	18/169 (10,7)	6/76 (7,9)	0,502
Apikale Stimulation	5/227 (2,2)	2/154 (1,3)	3/73 (4,1)	0,178
Werte als Mittelwerte ± Standardabweichung (N); Mediane und Interquartilsabstände, und als Anzahl n/N (%)				
M=männlich, FA=Familienanamnese, RF=Risikofaktoren				

A.4 Tabelle 10: Vergleich der Variablen vor Implantation und zum Follow-up-Zeitpunkt

	Gesamt				CRT-Responder				CRT-Nonresponder			
	vor	nach	Diff.	p-Wert	vor	nach	Diff.	p-Wert	vor	nach	Diff.	p-Wert
<i>NYHA-Klassifikation</i>												
I	9/228 (3,9)	45/228 (19,7)		<0,001	8/163 (4,9)	44/163 (27,0)		#	1/65 (1,5)	2/65 (3,1)		#
II	106/228 (46,5)	150/228 (65,8)			82/163 (50,3)	110/163 (67,5)			24/65 (36,9)	45/65 (69,2)		
III	111/228 (48,7)	32/228 (14,0)			71/163 (43,6)	9/163 (5,5)			40/65 (61,5)	17/65 (26,2)		
IV	2/228 (0,9)	1/228 (0,4)			2/163 (1,2)	0/163 (0,0)			0/65 (0,0)	1/65 (1,5)		
<i>Funktionelle Kombination der NYHA-Klassen</i>												
I und II	115/228 (50,4)	195/228 (85,5)		<0,001	90/163 (55,2)	154/163 (94,5)		<0,001	25/65 (38,5)	41/65 (63,1)		0,002
III und IV	113/228 (49,6)	33/228 (14,5)			73/163 (44,8)	9/163 (5,5)			40/65 (61,5)	24/65 (36,9)		
<i>Niereninsuffizienz</i>												
Grad 1 und 2	134/214 (62,6)	124/214 (57,9)		0,105	100/153 (65,4)	95/153 (62,1)		0,297	34/61 (55,7)	29/61 (47,5)		0,197
Grad 3 und 4	72/214 (33,6)	82/214 (38,3)			51/153 (33,3)	56/153 (36,6)			21/61 (34,4)	26/61 (42,6)		
Dialysepfl.	8/214 (3,7)	8/214 (3,7)			2/153 (1,3)	2/153 (1,3)			6/61 (9,8)	6/61 (9,8)		
NT-proBNP (pg/ml)	3530 ± 5971 (184)	3299 ± 7479 (184)	-231 ±5863	0,594	3393 ± 4326 (132)	1950 ± 3296 (132)	-1443 ±3529	<0,001	3876 ± 8927 (52)	6536 ± 12518 (52)	2660 ±8829	0,034
Q1; Median; Q3	744; 1793; 4153,25	415,5; 1396; 3093			730; 1854; 4559	267,5; 903,5; 2232,25			907; 1745; 3286	1289; 2388; 5342		
<i>Echokardiografie</i>												
LVEF (%)	30,7 ± 9,1 (220)	37,2 ± 10,4 (220)	6,5 ±9,3	<0,001	30,2 ± 8,6 (159)	39,0 ± 9,8 (159)	8,8 ±9,3	<0,001	32,0 ± 10,3 (61)	32,9 ± 10,9 (61)	0,9 ± 6,0	0,252
Q1; Median; Q3	25,0; 30,0; 35,0	30,0; 36,0; 45,0			25,0; 30,0; 35,0	32,0; 40,0; 45,0			25,0; 30,0; 37,5	25,0; 30,0; 37,3		
LVESV (ml)	144,2 ± 66,0 (27)	135,5 ± 61,2 (27)	-8,7 ±54,9	0,419	143,5 ± 68,9 (24)	131,1 ± 59,8 (24)	-12,4 ±56,3	0,292	149,9 ± 44,4 (3)	171,0 ± 73,1 (3)	21,1 ±34,3	0,398

Anhang

LVEDV (ml)	207,8 ±74,5 (33)	196,9 ± 73,8 (33)	-10,9 ±76,4	0,418	215,1 ± 77,2 (27)	188,1 ± 72,9 (27)	-27,0 ±70,6	0,058	175,3 ± 54,3 (6)	236,7 ± 70,5 (6)	61,4 ±62,0	0,060
LVESD (mm)	52,5 ± 12,0 (49)	48,2 ± 15,0 (49)	-4,3 ±15,1	0,052	54,6 ± 11,2 (36)	45,9 ± 13,9 (36)	-8,7 ±13,5	<0,001	46,8 ± 12,8 (13)	54,6 ± 16,6 (13)	7,8 ±13,0	0,050
LVEDD (mm)	65,2 ± 11,4 (148)	62,3 ± 11,0 (148)	-2,9 ±12,2	0,004	66,2 ± 11,1 (114)	61,4 ± 10,1 (114)	-4,8 ±11,3	<0,001	62,2 ± 12,0 (34)	65,3 ± 13,2 (34)	3,1 ±13,2	0,183
EKG												
QRS Breite (ms)	167 ± 29 (184)	155 ± 26 (184)	-12 ±34	<0,001	167 ± 27 (134)	154 ± 26 (134)	-13 (±32)	<0,001	169 ± 34 (50)	159 ± 26 (50)	-10 ± 38	0,066
Q1; Median; Q3	150,0; 165,5; 186,0	140,0, 160,0, 170,0			150,0; 165,0; 182,0	140,0; 150,0; 160,0			154,0; 170,0; 193,0	140,0; 160,0; 180,0		
Rhythmus												
SR	155/212 (73,1)	169/212 (79,9)		0,029	122/154 (79,2)	130/154 (84,4)		0,077	33/58 (56,9)	39/58 (67,2)		0,263
VHF	57/212 (26,9)	43/212 (20,3)			32/154 (20,8)	24/154 (15,6)			25/58 (43,1)	19/58 (32,8)		
Werte als Mittelwerte ± Standardabweichung (N); Mediane und Interquartilsabstände, und als Anzahl n/N (%) Dialysepfl.=Dialysepflichtig; SR=Sinusrhythmus; #=kein Wert												

A.5 Verteilung der Baseline-Werte des NT-proBNPs und der QRS-Breite (aus Kap. 4.3)

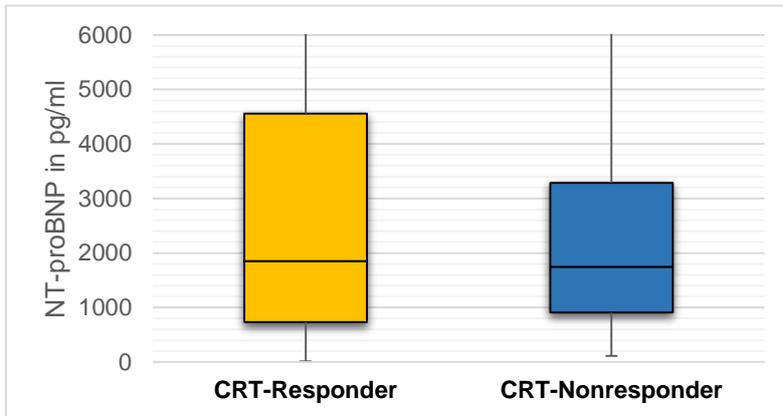


Abbildung 34: Verteilung der NT-proBNP-Baseline-Werte bei CRT-Respondern und -Nonrespondern (Zum Zwecke der Übersichtlichkeit wurde die y-Achse auf 6000 pg/ml beschränkt, da die Maximalwerte im fünf-stelligen Bereich liegen)

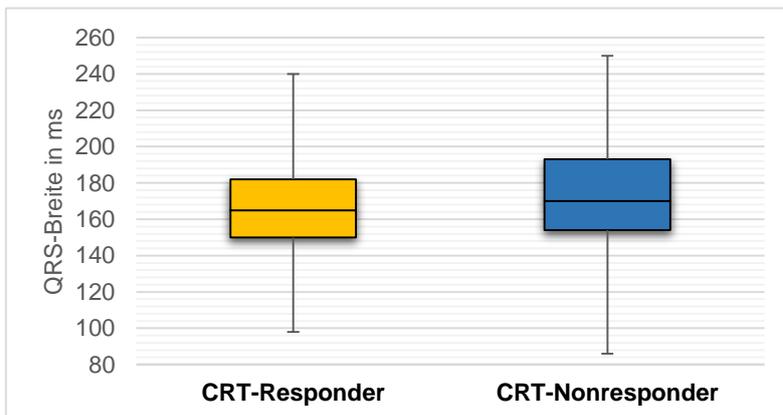


Abbildung 35: Verteilung der QRS-Breite-Baseline-Werte bei CRT-Respondern und -Nonrespondern

Danksagung

Ich bedanke mich bei meiner Doktormutter PD Dr. med. Stephanie Fichtner für die Überlassung des Themas, die fachliche Unterstützung und hervorragende intensive Betreuung während des gesamten Zeitraums.

Ein besonderer Dank gilt meiner Betreuerin Dr. med. Ina Klier, die mir stets als Ansprechpartner zur Verfügung stand und eine große Hilfe in allen Stadien der Arbeit von der Datenerhebung über die klinische Umsetzung bis hin zur Ausformulierung der fertigen Arbeit darstellte.

Besonders danken möchte ich außerdem dem ärztlichen und pflegerischen Personal der Rhythmusambulanz, der Echokardiografie, der Poliklinik und der Tagesstation F9 der Medizinischen Klinik I am Campus Großhadern. Mit viel Geduld erklärten sie mir die technischen Aspekte der kardialen Resynchronisationstherapie sowie deren Programmierung und unterstützten mich tatkräftig bei der Datenerhebung.

Zuletzt danke ich meiner Familie, meinen Freunden und meinem Freund Jonas, die mich durch diese Arbeit begleitet haben und mir stets Mut zusprachen.

Affidavit



Eidesstattliche Versicherung

Zeh, Karolina

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

Prädiktoren und Ursachen der CRT-Nonresponse im klinischen Alltag

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Passau, 23.12.2021

Ort, Datum

Karolina Zeh

Unterschrift Doktorandin