

Aus der
Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen
Abteilung Innere Medizin III
(Schwerpunkt: Kardiologie und Angiologie)

**Auswirkungen einer kardialen Resynchronisationstherapie
(CRT) auf die rechtsventrikuläre Funktion**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Renz, André Philipp

2024

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Privatdozentin Dr. K. Müller

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. H. F. Latus

Tag der Disputation: 23.10.2024

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
I. Abbildungsverzeichnis	6
II. Tabellenverzeichnis.....	7
III. Abkürzungsverzeichnis	8
1. Einleitung	11
1.1 Herzinsuffizienz.....	11
1.2 Pathophysiologie.....	13
1.3 Therapie.....	14
1.3.1 Medikamentöse Beeinflussung des RAAS.....	16
1.3.2 Betarezeptorenblocker	16
1.3.3 SGLT2-Inhibitoren, ARNI und Ivabradin	16
1.3.4 Diuretika und Herzglykoside	17
1.4 Kardiale Resynchronisationstherapie.....	18
1.5 Fragestellung und Zielsetzung	20
2. Material und Methoden	21
2.1 Studiendesign und Patientenkollektiv.....	21
2.2 Klinische und apparative Untersuchungen.....	21
2.2.1 Anamnese und klinische Untersuchung.....	21
2.2.2 Telemetrische Untersuchung des Implantats	22
2.2.3 Transthorakale Echokardiografie (TTE)	22
2.2.3.1 Rechter Ventrikel	22
2.2.3.2 Linker Ventrikel	23
2.2.4 Elektrokardiografie (EKG).....	25
2.2.5 Herzkatheteruntersuchung.....	25
2.3 Statistische Auswertung	25

2.4 Datenschutz	26
2.5 Ethikvotum	26
3. Ergebnisse	27
3.1 Beschreibung der Patientenkohorte	27
3.1.1 Demografische und klinische Patientenmerkmale	27
3.1.2 Follow-ups und Endpunkte	30
3.1.3 Therapieabgaben des Implantats.....	32
3.2 Klinische Parameter	32
3.2.1 Rechter Ventrikel.....	32
3.2.1.1 Rechtsventrikuläre Funktion	32
3.2.1.2 TAPSE + TAPSE kategorisiert	35
3.2.1.3 Rechtsventrikuläre Größe absolut + kategorisiert.....	38
3.2.1.4 Trikuspidalinsuffizienz.....	44
3.2.1.5 Systolischer Pulmonalarterieller Druck	48
3.2.2 Linker Ventrikel	51
3.2.2.1 Linksventrikuläre Funktion	51
3.2.2.2 Linksventrikuläre Ejektionsfraktion	56
3.2.2.3 Diastolische Dysfunktion.....	60
3.2.2.4 Linksventrikuläre Größe.....	64
3.2.2.5 Klappeninsuffizienzen des linken Ventrikels	67
3.2.3. Status gemäß New York Heart Association.....	67
4. Diskussion	72
4.1 Patientenkohorte	72
4.1.1 Demografische und klinische Patientenmerkmale, Studiendesign....	72
4.1.2 Follow-ups und Endpunkte	73
4.1.3 Therapieabgaben des Implantats.....	74

4.2 Klinische Parameter	74
4.2.1 Ansprechen der Patienten auf die kardiale Resynchronisationstherapie.....	74
4.2.2 Rechtsventrikuläre funktionelle und strukturelle Veränderungen	76
4.3 Limitationen.....	77
4.4 Schlussfolgerung.....	78
5. Zusammenfassung.....	80
6. Literaturverzeichnis	81
7. Erklärung zum Eigenanteil	86
8. Danksagung.....	87

I. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Prognostische Parameter im Rahmen der kardialen Resynchronisationstherapie	19
Abbildung 2: Rechtsventrikuläre Funktion, kategorisiert.....	34
Abbildung 3: TAPSE, absolut.....	37
Abbildung 4: Rechtsventrikuläre Größe, absolut	41
Abbildung 5: Rechtsventrikuläre Größe, kategorisiert	43
Abbildung 6: Trikuspidalinsuffizienz	47
Abbildung 7: PAPsys	50
Abbildung 8: Linksventrikuläre Funktion	55
Abbildung 9: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion.....	59
Abbildung 10: Diastolische Dysfunktion.....	64
Abbildung 11: Linksventrikuläre Größe, absolut	66
Abbildung 12: NYHA-Klassifikation.....	70

II. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Indikation der medikamentösen Therapie gemäß NYHA-Status	15
Tabelle 2: Demografische und klinische Patientenmerkmale	27
Tabelle 3: Hauptursache der Herzinsuffizienz.....	29
Tabelle 4: Anzahl Patienten pro FU-Gruppe und maximaler Nachverfolgungszeitraum.....	30
Tabelle 5: Primäre und sekundäre Studienendpunkte	30
Tabelle 6: Therapieabgaben des Implantats	32
Tabelle 7: Mittelwerte und Mediane der Rechtsventrikulären Funktion	35
Tabelle 8: Mittelwerte der TAPSE, absolut.....	38
Tabelle 9: Mediane der TAPSE, kategorisiert.....	38
Tabelle 10: Mittelwerte der Rechtsventrikulären Größe, absolut.....	44
Tabelle 11: Mediane der Rechtsventrikulären Größe, kategorisiert	44
Tabelle 12: Mittelwerte und Mediane der Trikuspidalinsuffizienz	48
Tabelle 13: Mittelwerte des PAPsys	51
Tabelle 14: Mittelwerte und Mediane der Linksventrikulären Funktion.....	56
Tabelle 15: Mittelwerte und Mediane der Linksventrikulären Ejektionsfraktion	60
Tabelle 16: Mittelwerte und Mediane der Diastolischen Funktionsstörung.....	64
Tabelle 17: Mittelwerte der Linksventrikulären Größe	67
Tabelle 18: Mittelwerte und Mediane des NYHA-Status	71

III. Abkürzungsverzeichnis

ADH	Antidiuretisches Hormon, Vasopressin
AI	Aortenklappeninsuffizienz
AMI	Akuter Myokardinfarkt
AP	Angina Pectoris
ARB	Angiotensin1-Rezeptor-Blocker, Sartan
ARNI	Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor
AS	Aortenklappenstenose
AsCD	Acute Sudden Cardiac Death
AV-Block	Atrioventrikulärer Block
BMI	Body-Mass-Index
BNP	Brain-Natriuretic Peptide
CCS	Kanadische Kardiovaskuläre Gesellschaft (Canadian Cardiovascular Society)
CK	Creatinkinase
CKD	Chronische Nierenerkrankung (Chronic Kidney Disease)
COPD	Chronisch-Obstruktive Lungenerkrankung (Chronic-Obstructive Pulmonary Disease)
CRP	C-Reaktives Protein
CRT	Kardiale Resynchronisationstherapie
CRT-D-System	CRT-Schrittmacher mit Defibrillator-Funktion
CRT-P-System	CRT-Schrittmacher (Pacemaker) ohne Defibrillator-Funktion
CT	Computertomografie
CW-Doppler	Continuous-Wave Doppler
ESC	Europäische Gesellschaft für Kardiologie
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
EKG	Elektrokardiogramm
FU	Follow-up
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
Hb	Hämoglobin

HbA1c	Hämoglobin A _{1c} (Glycosylated Hemoglobin A _{1c})
HCT	Hydrochlorothiazid
HDL	High-Density Lipoprotein
HFmrEF	Herzinsuffizienz mit mäßiggradig eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (Heart-Failure with mildly-reduced Ejection- Fraction)
HFpEF	Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion (Heart-Failure with preserved Ejection-Fraction)
HFrEF	Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (Heart-Failure with reduced Ejection-Fraction)
HI	Herzinsuffizienz
HOCM	Hypertrophe Obstruktive Kardiomyopathie
HZV	Herzzeitvolumen
ICD	Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
KHK	Koronare Herzerkrankung
LDH	Lactatdehydrogenase
LDL	Low-Density Lipoprotein
LV	Linker Ventrikel/linksventrikulär
LVEDP	Linkventrikulärer Enddiastolischer Druck
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LV-Funktion	Linksventrikuläre Funktion
MI	Mitralklappeninsuffizienz
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MRA	Mineralkortikoid-Rezeptorantagonist
ms	Millisekunde
MRT	Magnetresonanztomografie
NT-proBNP	N-Terminales Pro-Brain-Natriuretic Peptide

NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
NYHA	New York Heart Association
PAPsys	Systolischer Pulmonalarterieller Druck
PCT	Procalcitonin
PCWP	Lungenkapillaren-Verschlussdruck, Wedge-Druck (Pulmonary Capillary Wedge Pressure)
PET	Positronen-Emissionstomografie
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RV	Rechter Ventrikel/rechtsventrikulär
RV-Funktion	Rechtsventrikuläre Funktion
SGLT2	Natrium/Glukose-Cotransporter2 (Sodium-dependent Glucose-Cotransporter2)
SPECT	Single-Photon-Emissionscomputertomografie
TTE	Transthorakale Echokardiografie
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
UKT	Universitätsklinikum Tübingen
VCI	Vena Cava Inferior
VHF	Vorhofflimmern
VT	Ventrikuläre Tachykardie

1. Einleitung

1.1 Herzinsuffizienz

Die Herzinsuffizienz (HI) ist ein klinisches Syndrom, das sich durch verschiedene kardiale Symptome wie beispielsweise Kurzatmigkeit, periphere Ödeme, allgemein verminderte körperliche Belastbarkeit und Konzentrationsstörungen bis hin zur Angina pectoris und Synkopen äußert. Hervorgerufen werden diese Symptome durch eine strukturelle oder funktionelle Veränderung des Herzens. Mit einer Gesamtprävalenz von 1-2 % stellt die HI eines der häufigsten Krankheitsbilder der westlichen Welt dar. In Deutschland belegt sie aktuell Platz drei der häufigsten Todesursachen und keine andere Erkrankung weist eine höhere Hospitalisierungsrate auf (Benjamin et al. 2019; Bundesärztekammer (BÄK) 2019).

Man unterscheidet eine akute Herzinsuffizienz von der chronischen Form. Traditionell wurde die chronische Herzinsuffizienz durch die New York Heart Association (NYHA) eingeteilt. Hierbei beschreiben Patienten der NYHA-Klasse I keine klinischen Beschwerden. Patienten der NYHA-Klasse II haben nur bei ausgeprägter und Patienten der NYHA-Klasse III schon bei geringerer körperlicher Belastung Beschwerden. Patienten der NYHA-Klasse IV leiden unter Ruhebeschwerden. Die europäische Gesellschaft für Kardiologie (ESC) teilte 2016 die chronische Herzschwäche anhand der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) ein. Patienten mit einer LVEF < 40 % wurden der Gruppe der HFrEF zugeteilt (Heart Failure with reduced Ejection Fraction). Lag die LVEF zwischen 40 und 49 % so wurden diese Patienten der Gruppe der HFmrEF zugeteilt (Heart Failure with mildly reduced Ejection Fraction). Bei einer LVEF ≥ 50 % wurden die Patienten der Gruppe der HFpEF zugeteilt (Heart Failure with preserved Ejection Fraction) (Ponikowski et al. 2016).

Die rechtsventrikuläre Herzschwäche wird in diesen Einteilungsklassifikationen nicht abgebildet. Aber auch eine Dysfunktion der rechten Herzkammer kann zur Symptomatik einer chronischen Herzschwäche führen. Die mechanische Funktion des rechten Ventrikels wird dabei von veränderten Druckverhältnissen oder Volumenbelastungen beeinflusst, die häufig ihren Ursprung im Bereich des

Lungenkreislaufes haben oder aber durch strukturelle und funktionelle Störungen der linken Herzhälfte bedingt sind.

Die häufigste Ursache einer rechtsventrikulären Herzschwäche ist die gestörte linksventrikuläre Funktion (LV-Funktion). Diese wird in der westlichen Welt bei 70-90 % der Patienten vor allem durch die koronare Herzkrankheit (KHK) und die arterielle Hypertonie ausgelöst (Bundesärztekammer (BÄK) 2019). Durch die KHK entsteht eine chronische Minderversorgung des Herzmuskels mit sauerstoffreichem Blut und eine Verringerung der kardialen Pumpleistung. Akute Myokardinfarkte (AMI) führen zu massiven Gewebsveränderungen und einer eingeschränkten Relaxation und Pumpfunktion. Chronisch erhöhte Blutdruckwerte resultieren durch eine Steigerung der Nachlast und der Entwicklung systemischer Entzündungsreaktionen in einer myokardialen Überlastung und Dysfunktion. Nicht-ischämische Herzmuskelerkrankungen wie Kardiomyopathien toxischer, dilatativer (DCM), hypertropher (HOCM), restriktiver oder peripartaler Genese stellen weitere Ursachen dar. Vor allem gilt Alkoholabusus in 2-3 % aller chronischer HIs als ursächlich (Lip, Gibbs, and Beevers 2000). Auch Arzneimittel wie Zytostatika und andere Xenobiotika sind ebenso mögliche Auslöser (Page et al. 2016). Des Weiteren können herzeigene Erkrankungen wie Klappenvitien, Arrhythmien, angeborene und strukturelle Herzfehler oder Perikardpathologien ursächlich sein. Auch nephrologische Krankheitsbilder, infektiöses Geschehen, systemische Erkrankungen oder therapiebedingte Schädigungen können Auslöser darstellen. Grundsätzlich sind Risikofaktoren und auslösende Ursachen eng miteinander verbunden, sodass auch Faktoren wie Rauchen, körperliche Inaktivität und Adipositas, der sozioökonomische Status sowie eine familiäre Prädisposition eine Rolle bei der Genese der Erkrankung spielen.

Seltenere Ursachen für eine Rechtsherzschwäche sind akute oder auch rezidivierende chronische Lungenembolien, eine arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie, Cor pulmonale und verschiedene Formen der Lungengerüsterkrankungen.

Diagnostisch werden neben der Anamnese und der körperlichen Untersuchung vor allem Laborparameter und apparative Methoden herangezogen, wobei die Echokardiografie den Goldstandard darstellt und auch zur Differenzierung und Schweregradeinteilung der HI dient (Yancy et al. 2017).

1.2 Pathophysiologie

Während bei der systolischen HI die Pumpkraft des Herzens reduziert ist, liegt der diastolischen HI eine verminderte Dehnbarkeit und Relaxation der Herzkammer zugrunde. Durch Vorwärtsversagen nimmt die Perfusion des systemischen Kreislaufs ab. Bei Rückwärtsversagen des linken Ventrikels entstehen Lungenödeme, Pleuraergüssen und Dyspnoe - langfristig führt dieser Mechanismus ebenso zur Schädigung des rechten Ventrikels. Die Kompensationsfähigkeit des rechten Ventrikels ist hierbei aufgrund seiner dünnen Herzwand mit hoher Compliance und wenig Muskelmasse besonders eingeschränkt, wodurch eine Nachlasterhöhung bei linksventrikulärem Rückstau meist schnell zu einer Dilatation des rechten Ventrikels führt. Ein Rückwärtsversagen des rechten Herzens führt zu einem venösen Rückstau über die Vena cava inferior in den Gastrointestinaltrakt, sodass es neben generalisierter Ödembildung und Stauungsneuropathien auch zu Stauungshepatoopathien, Stauungsgastroopathien und Stauungsenteroopathien kommen kann. Bei einem Rückstau über die Vena cava superior werden gestaute Halsvenen und ein hepatojugulärer Reflux ersichtlich.

Der Organismus reagiert auf eine verminderte Herzleistung mit verschiedenen Kompensationsmechanismen, wodurch das Herzzeitvolumen (HZV) und damit die Homöostase kurzfristig aufrechterhalten werden können - langfristig tragen diese allerdings unbehandelt zu einem kardialen Remodeling, einer Herzhypertrophie und einer kontinuierlichen Manifestation der HI bei. Ein Circulus vitiosus entsteht.

Zur Kompensation der Herzschwäche werden so durch die Detektion eines Blutdruckabfalls an Barorezeptoren vermehrt Katecholamine wie Adrenalin und Noradrenalin ausgeschüttet, welche kurzfristig durch eine Erhöhung der Herzfrequenz, des Blutdrucks und der Kontraktilität des Herzmuskels das HZV

stabilisieren. Bei verminderter renaler Perfusion werden vermehrt Angiotensin II, Aldosteron und Vasopressin (ADH) zur Erhaltung der Nierenhomöostase produziert. Angiotensin erhöht durch Vasokonstriktion kurzfristig die Nachlast, um die Perfusion des Organismus zu gewährleisten. Aldosteron und ADH fördern die Wasser- und Natriumretention über die Niere und sichern durch eine Vorlasterhöhung und Steigerung der Kontraktilität der Herzmuskelzellen gemäß Frank-Starling-Mechanismus kurzfristig die Aufrechterhaltung des HZV.

Die gesteigerte Sympathikusaktivität führt folglich wiederum durch die Verkürzung der Diastole zu einer relativen Koronarinsuffizienz, welche eine verminderte Koronardurchblutung und ein niedrigeres Schlagvolumen bedingt. Die Überstimulation der Katecholaminrezeptoren führt dabei ebenso zur Downregulation der kardialen Betarezeptoren und durch einen negativen Feedbackmechanismus zu stetig steigenden Adrenalin- und Noradrenalinspiegeln. Auch eine Erhöhung der Vor- und Nachlast durch das RAAS resultiert in einer vermehrten Herzarbeit und einem gesteigerten myokardialen Sauerstoffverbrauch, wodurch das HZV langfristig und kontinuierlich sinkt. Ebenso führt die gesteigerte Resorption von Wasser über das RAAS langfristig zu einer Hypervolämie und venösen Stauungen sowie Ödemen.

Als Gegenspieler der Kompensationsmechanismen werden bei Erhöhung der Vorlast und gesteigerter Vorhof- und Ventrikeldehnung vermehrt natriuretische Peptide freigesetzt, welche das Herz durch Reduktion des Plasmavolumens, Natriumausscheidung und Vasodilatation vor Druck- und Volumenbelastung schützen.

1.3 Therapie

Während sich die nicht-medikamentöse Therapie der HI aus einer Adhärenzsteigerung, einer Lifestyleänderung und Präventionsmaßnahmen zusammensetzt zielt die medikamentöse Therapie hauptsächlich auf die Kompensationsmechanismen der HI ab. Hierbei bezieht sich aktuell kein Therapieregime speziell auf die Rechtsherzinsuffizienz. Zwar können zur Symptomkontrolle Diuretika, Herzglykoside und ein strenges Flüssigkeitsmanagement eingesetzt werden - hauptsächlich besteht die Therapie

allerdings aus der Beseitigung der Ursachen und der Behandlung der Komorbiditäten. Da eine Rechtsherz- meist aus einer Linksherzinsuffizienz resultiert verläuft die aktuelle Behandlungsstrategie meist analog zur Therapie der HFrEF. Eine Übersicht der Arzneimittelklassen zur Behandlung der HFrEF veranschaulicht Tabelle 1.

Tabelle 1: Indikation der medikamentösen Therapie gemäß NYHA-Status

Modifiziert nach: Nationale Versorgungsleitlinie (Bundesärztekammer (BÄK) 2019)

		NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
Prognoseverbessernd	ACE-Hemmer	Indiziert	Indiziert	Indiziert	Indiziert
	ARB	Bei ACE-Hemmer-Intoleranz	Bei ACE-Hemmer-Intoleranz	Bei ACE-Hemmer-Intoleranz	Bei ACE-Hemmer-Intoleranz
	Beta-blocker	Nach AMI oder bei Hypertonie	indiziert	indiziert	indiziert
	MRA		Indiziert ¹	Indiziert	Indiziert
	SGLT2-Inhibitoren		Bei persistierender Symptomatik ²	Bei persistierender Symptomatik ²	Bei persistierender Symptomatik ²
	ARNI		Als ACE-Hemmer/ARB-Ersatz bei persistierender Symptomatik	Als ACE-Hemmer/ARB-Ersatz bei persistierender Symptomatik	Als ACE-Hemmer/ARB-Ersatz bei persistierender Symptomatik
	Ivabradin ³		Bei Betablocker-intoleranz oder additiv bei Herzfrequenzen $\geq 75/\text{min}$	Bei Betablocker-intoleranz oder additiv bei Herzfrequenzen $\geq 75/\text{min}$	Bei Betablocker-intoleranz oder additiv bei Herzfrequenzen $\geq 75/\text{min}$
Sympto	Diuretika		Bei Ödemen	indiziert	indiziert
	Digitalis-glykoside			Reserve	Reserve
Bei nicht beherrschbarem tachyarrhythmischem VHF					
¹ Bei persistierender Symptomatik unter leitliniengerechter Kombinationstherapie mit ACE-Hemmern/ARB und Betablockern ² Trotz leitliniengerechter Kombinationstherapie mit ACE-Hemmern/Angiotensinrezeptorblocker, Betablockern und Mineralkortikoidrezeptorantagonisten ³ Nur bei stabilem Sinusrhythmus					

ACE – Angiotensin Converting Enzyme, ARB – Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker, min – Minute, ARNI - Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor, MRA – Mineralkortikoidrezeptorantagonisten, NYHA – New York Heart Association, SGLT2 – Sodium-Dependent Glucose Transporter2/Natriumabhängiger Glukosetransporter2

1.3.1 Medikamentöse Beeinflussung des RAAS

ACE-Hemmer sind in der Lage Hospitalisierungsraten, die Progression der Pumpfunktionsstörung sowie die Mortalität der HI zu senken (Garg and Yusuf 1995; Flather et al. 2000). Als spezifische Nebenwirkung tritt bei 5-10 % der Patienten ein trockener Reizhusten auf, infolgedessen die Umstellung auf ein Sartan erfolgen sollte (Mackay, Pearce, and Mann 1999). Da die Datenlage der Sartane zur Senkung von Hospitalisierungsrate und Mortalität uneindeutig ist, sollten diese nur als Mittel der zweiten Wahl eingesetzt werden (Jong, Demers, McKelvie, and Liu 2002; Lee et al. 2004).

MRA können ebenfalls die Hospitalisierungsrate und Mortalität der HI senken (Pitt et al. 1999; Pitt et al. 2003). Indiziert sind diese bei Patienten, welche trotz Behandlung mit ACE-Hemmern oder Sartanen und Betablockern weiterhin symptomatisch sind. Neben dem typischen Nebenwirkungsprofil durch die Wirkung auf das RAAS kann eine Behandlung mit Spironolacton zu Gynäkomastie führen (Pitt et al. 1999).

1.3.2 Betarezeptorenblocker

Auch Betablocker wirken prognoseverbessernd. Ein zeitgleicher Start der Behandlung mit ACE-Hemmern oder Sartanen sollte patientenindividuell erwogen werden (Willenheimer et al. 2005). Typische Nebenwirkung sind Bradykardie, Hypotension oder peripheren Durchblutungsstörungen - die Aufdosierung sollte daher einschleichend erfolgen. Mit Hilfe von spezifischen beta-1-selektiven Betablockern können auch Patienten mit komorbidem Asthma oder Chronisch-Obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) behandelt werden.

1.3.3 SGLT2-Inhibitoren, ARNI und Ivabradin

SGLT2-Inhibitoren, ARNI sowie Ivabradin können bei persistierender Symptomatik unter Basistherapie eingesetzt werden und wirken ebenso prognosefördernd (Zinman et al. 2015; McMurray et al. 2014; Swedberg et al. 2010).

Das Nebenwirkungsprofil von ARNI ist einerseits durch die Valsartan-Komponente dasselbe wie bei Sartanen, wobei andererseits aufgrund der

Sacubitril-Komponente auch auf mögliche Hypotonien geachtet werden sollte. Ebenso besteht die Möglichkeit zur Entstehung von Angioödemem.

SGLT-2-Inhibitoren fördern durch die Diurese von Glucose Infektionen der Harnwege und der Genitalien.

Analog zum Nebenwirkungsstpektrum von Betablockern können auch durch Ivabradin Bradykardien ausgelöst werden. Aufgrund einer potentiellen Entwicklung von Vorhofflimmern (VHF) ist eine regelmäßige Frequenzkontrolle während der Therapie empfohlen (Fox et al. 2013). Auch Sehstörungen sind möglich.

1.3.4 Diuretika und Herzglykoside

Diuretika und Digitalisglykoside wirken nicht prognoseverbessernd aber symptomlindernd.

Die Substanzklasse der Diuretika kann in kaliumsparende Thiaziddiuretika und stärker diuretisch wirkende Schleifendiuretika unterteilt werden. Bei einer Diuretika-Resistenz ist auch eine sequentiellen Nephronblockade durch Kombination von Schleifen- und Thiaziddiuretika möglich (Yancy et al. 2013). Die Dosierung sollte sich an der Symptomatik und der Nierenfunktion orientieren, wobei sich fehlerhafte Einstellungen auf den Volumen- und Elektrolytstatus auswirken.

Digitalisglykoside werden zur Steigerung der körperlichen Belastbarkeit und bei tachykardem VHF, welches durch Betablocker nicht adäquat behandelt werden kann, eingesetzt. Hierbei sollten zuvor alle anderen Therapieoptionen ausgeschöpft worden sein. Bei geringer therapeutischer Breite sollten die Serumspiegel, Elektrolyte und die Ruheherzfrequenz in geregelten Abständen kontrolliert werden. Bei CKD sollte entweder die Dosis angepasst oder das hepatisch metabolisierte Digitoxin eingesetzt werden, sodass vor allem proarrhythmogene Nebenwirkungen möglichst verhindert werden können (Rathore, Wang, and Krumholz 2002).

1.4 Kardiale Resynchronisationstherapie

Bei persistierenden Beschwerden unter ausgeschöpfter konventioneller und medikamentöser Therapie dienen invasive Verfahren als letzte Eskalationsstufe. Hierbei stellt die kardiale Resynchronisationstherapie ein meist minimalinvasives Verfahren dar, bei welchem mittels Herzkathetertechnik drei Elektrodenkabel im Herzen platziert werden. Um einen biventrikulären Handlungsspielraum zu schaffen wird jeweils eine Elektrode in der linken und eine Elektrode in der rechten Herzkammer platziert – das dritte Elektrodenkabel wird über den Sinus coronarius in die Vena cardiaca magna implantiert. Bei frustraner Elektrodenplatzierung oder nicht möglicher Sondierung des Koronarvenensinus-Ostiums besteht die Möglichkeit, die dritte Elektrode mittels minimalinvasivem Zugang epikardial an der Herzaußenseite anzubringen. Somit wird eine genau abgestimmte Stimulation der Vorhof- und Ventrikelkontraktionen sowie des Septums und der Seitenwand des linken Ventrikels möglich.

Da bei circa einem Drittel der an einer HFrEF erkrankten Patienten im NYHA-Stadium III-IV eine ventrikuläre Dyssynchronie vorliegt, welche mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko verbunden ist, werden jährlich Implantationen von Therapiesystemen zur kardialen Resynchronisation im fünfstelligen Bereich durchgeführt (Silverman et al. 1995; Fried, Parker, Newton, and Parker 1999). So erhielten beispielsweise im Jahr 2015 in Deutschland circa 12.500 Patienten einen CRT-Schrittmacher, wovon circa 10.000 ein System mit zusätzlicher Defibrillator-Funktion (CRT-D-System) implantiert bekommen haben (Bundesärztekammer (BÄK) 2019). Da CRT-D-Systeme gemäß aktueller Studienlage keinen Überlebensvorteil bieten, sollte ein Kombinationssystem allerdings nur bei Patienten implantiert werden, bei welchen beide Systeme indiziert sind (Woods et al. 2015). Die Implantation eines CRT-D-Systems ist mit einer verlängerten Operationsdauer und gesteigerten Komplikationsraten assoziiert. Zusätzlich sind höhere Kosten, eine kürzere Batterielaufzeit sowie ein mögliches Auslösen inadäquater Schocks und Einschränkungen der Lebensqualität zu beachten (Lam and Owen 2007).

Der Nutzen einer kardialen Resynchronisationstherapie ist von verschiedenen Faktoren wie dem Geschlecht, der Ätiologie, der QRS-Breite und der

Schenkelblockmorphologie abhängig – siehe Abbildung 1 (Sohaib et al. 2015; Cleland, Mareev, and Linde 2015; Woods et al. 2015).

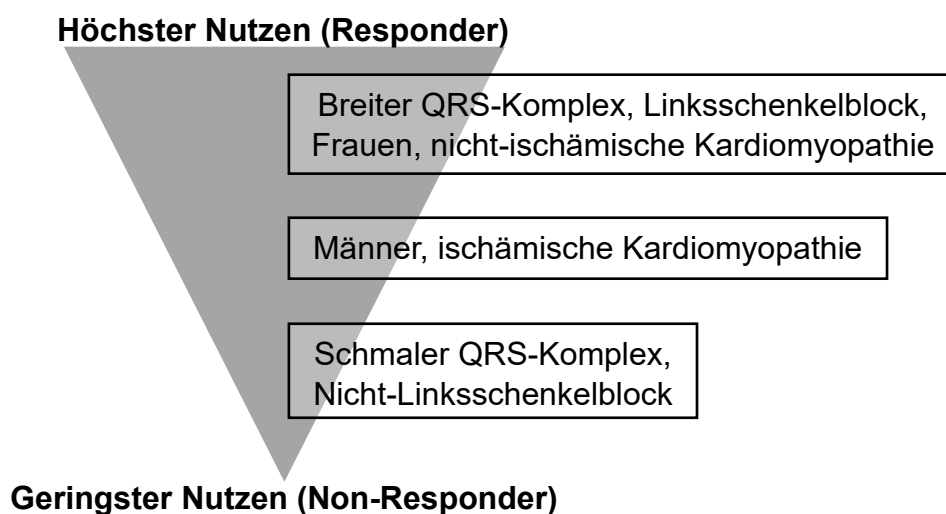


Abbildung 1: Prognostische Parameter im Rahmen der kardialen Resynchronisationstherapie

Modifiziert nach: Nationale Versorgungsleitlinie (Bundesärztekammer (BÄK) 2019)

Patienten mit einem Sinusrhythmus, einer LVEF ≤ 35 % trotz optimaler medikamentöser Therapie, einem QRS-Komplex ≥ 130 ms und einem Linksschenkelblock profitieren am wahrscheinlichsten von einer kardialen Resynchronisationstherapie (Cleland et al. 2013; Gervais et al. 2009). Auch Patienten ohne Linksschenkelblock können von einer Implantation profitieren - hierbei sollte der QRS-Komplex allerdings ≥ 150 ms sein (Cazeau et al. 2001; Woods et al. 2015). Für Patienten mit einem QRS-Komplex < 130 ms gilt aktuell keine Empfehlung (Cleland et al. 2013).

Neben allgemeingültigen operationstechnischen und aggregatspezifischen Komplikationen sind bei einer kardialen Resynchronisationstherapie keinerlei spezielle Problematiken zu erwarten (Bogale et al. 2011). Lediglich eine verlängerte Operationsdauer, eine verkürzte Batterielaufzeit und höhere Kosten im Gegensatz zu herkömmlichen Systemen sind möglich (Bundesärztekammer (BÄK) 2019). Grundsätzlich überwiegen allerdings die Vorteile einer kardialen Resynchronisationstherapie, indem vor allem die LVEF und damit der NYHA-Status signifikant verbessert werden können. Ebenso ermöglicht die Therapie eine Verzögerung des kardialen Remodelings und teilweise eine Wiederherstellung der Struktur des Herzgewebes. Des Weiteren scheinen sich

Mitralklappeninsuffizienzen im Verlauf wieder zurückzubilden (Linde, Ellenbogen, and McAlister 2012). Von zentraler Bedeutung sind außerdem Hinweise auf eine Stabilisierung und Verbesserung der rechtsventrikulären Struktur, womit die Gesamtprognose der HI verbessert werden könnte (Yu et al. 2005; Abraham et al. 2002; Donal et al. 2008).

1.5 Fragestellung und Zielsetzung

Während zur Behandlung der chronischen linksventrikulären Herzschwäche in den letzten 3 Jahrzehnten deutliche Fortschritte gemacht werden konnten, stehen zur Therapie der rechtsventrikulären Herzschwäche auch heute noch nur sehr wenige Optionen zur Verfügung. Hierbei sind eine Beteiligung der rechten Herzhälfte im Rahmen einer HI und eine isolierte Rechtsherzinsuffizienz mit einer schlechten Gesamtprognose assoziiert (Di Salvo, Mathier, Semigran, and Dec 1995).

In der vorliegenden Promotionsarbeit wurde deshalb die Frage gestellt, ob eine kardiale Resynchronisationstherapie, deren prognoseverbessernde Effekte für Patienten mit chronischer linksventrikulärer Herzschwäche in zahlreichen Studien belegt werden konnte, auch günstige Einflüsse auf die rechtsventrikuläre Funktion hat. Hierzu wurden im Rahmen einer retrospektiven, klinischen Datenerfassung vor allem rechtsventrikuläre Parameter von Patienten vor und nach Implantation eines Therapiesystems zur kardialen Resynchronisation erfasst und analysiert, welche vorrangig durch echokardiographische Aufnahmen gewonnen wurden. Hierdurch sollte evaluiert werden, ob die Indikation zur Implantation zukünftig um rechtsventrikuläre Merkmale erweitert werden und die kardiale Resynchronisationstherapie eine mögliche Therapieoption bei rechtsherzinsuffizienten Patienten darstellen und deren Prognose verbessern könnte.

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign und Patientenkollektiv

Die Primärdaten dieser retrospektiven Kohortenstudie wurden ausschließlich am Universitätsklinikum Tübingen (UKT) generiert und im Rahmen dieser Dissertation durch mich methodisch erfasst, statistisch ausgewertet und interpretiert. Es wurden alle am UKT durchgeführten Implantationen von Therapiesystemen zur kardialen Resynchronisation aus den Jahren 2000-2018 berücksichtigt, wodurch sich nach statistischer Auslese durch mich eine Gesamtkohorte von 278 Patienten ergab. Hierbei galt als einziges Einschlusskriterium die Neuimplantation eines CRT-D-Systems oder eines CRT-Schrittmachers. Klinische Ausschlusskriterien zur Studienaufnahme wurden nicht definiert. Die Indikation zur kardialen Resynchronisationstherapie erfolgte bei einer vorliegenden HI mit einer LVEF < 35 % trotz adäquater medikamentöser Herzinsuffizienztherapie, einem kompletten Linksschenkelblock mit einem verbreiterten QRS-Komplex > 130 ms und einer ventrikulären Asynchronie.

Zur Nachverfolgung der Patienten wurden fünf Follow-up-Zeiträume (FU-Zeiträume) definiert: 1-6, 7-24, 25-48, 49-72 und > 72 Monate. Als primäre Studienendpunkte wurde der Tod eines Patienten oder eine aufgetretene nicht selbstlimitierende ventrikuläre Tachykardie (VT) festgelegt. Als sekundäre Studienendpunkte wurden Rehospitalisierungen aufgrund von kardiovaskulären Ereignissen, AMI, Stroke, Major Bleeding oder jeglicher Ursache definiert. Grundsätzlich wurden die Patienten bis zum Auftreten eines primären Endpunktes oder ausbleibender Wiedervorstellung nachverfolgt.

2.2 Klinische und apparative Untersuchungen

2.2.1 Anamnese und klinische Untersuchung

Die Anamnese diente zur Gewinnung von Daten bezüglich kardiovaskulärer Risikofaktoren, kardialer Vorerkrankungen und möglicher Ursachen einer bestehenden Herzinsuffizienz. Ebenso wurde der NYHA-Status der Patienten fortlaufend festgehalten.

Als wichtige kardiovaskuläre Risikofaktoren wurden die arterielle Hypertonie, Dyslipoproteinämien, Diabetes mellitus, Rauchen, eine familiäre Prädisposition,

sowie das männliche Geschlecht und ein erhöhtes Alter erfasst. Als relevante kardiale Vorerkrankungen wurden die KHK, VHF, DCM, Myokarditiden, HOCM und die kardiale Amyloidose definiert. Zur Ermittlung möglicher Ursachen einer bestehenden HI wurde die Patientenkohorte bezüglich KHK, DCM, arterieller Hypertonie, Klappenvitien - insbesondere Mitralklappeninsuffizienz (MI), AS und AI -, HOCM, Amyloidose und durchgemachter Radio/Chemotherapie gescreent.

Aus der klinisch-körperlichen Untersuchung konnten im Rahmen der Auskultation des Herzens Daten zur Bestimmung und Verlaufskontrolle möglicher Klappenvitien gewonnen werden.

2.2.2 Telemetrische Untersuchung des Implantats

Aus telemetrischen Untersuchungen konnten stattgehabte Rhythmusstörungen und Therapieabgaben der Implantate in Form von elektrischen Schocks oder antitachykardem Pacing (ATP) erfasst werden. Die Unterteilung der Intervention erfolgte jeweils in eine adäquate oder eine inadäquate Therapieabgabe.

2.2.3 Transthorakale Echokardiografie (TTE)

Die Beurteilung struktureller und funktioneller Veränderungen des Herzens wurden mit Hilfe von TTE-Daten durchgeführt. Zur Beurteilung des rechten Herzens wurden die rechtsventrikuläre Funktion (RV-Funktion) und die rechtsventrikuläre Größe (RV-Größe), die TAPSE, die Beschaffenheit der Trikuspidalklappe und der systolische Pulmonalarteriendruck (PAPsys) analysiert. Zur Beurteilung des linken Ventrikels wurde die LV-Funktion und linksventrikuläre Größe (LV-Größe), die LVEF, der Grad einer möglichen diastolischen Dysfunktion sowie potentielle Aorten- und Mitralklappenvitien verwendet.

2.2.3.1 Rechter Ventrikel

Die Bestimmung der RV-Funktion erfolgte qualitativ durch die Abschätzung der visuellen Pumpfunktion in der parasternalen langen Achse und im 4-Kammerblick. Hierbei wurde die Funktion als normal, leicht eingeschränkt oder deutlich eingeschränkt klassifiziert. Zur quantitativen Bestimmung der RV-Funktion wurde die TAPSE im 4-Kammerblick bestimmt. Hierbei wurde im M-Mode die Achse durch den lateralen Rand des Trikuspidalklappenannulus gelegt

und die zurückgelegte Strecke zwischen enddiastolischem und endsystolischem Füllungszustand des rechten Ventrikels gemessen. Die Darstellung erfolgte absolut in Millimetern (mm) und zusätzlich kategorisiert, wobei eine Exkursion des Trikuspidalanulus > 20 mm der Kategorie 1, Exkursionsbewegungen von 10-19 mm der Kategorie 2 und eine TAPSE < 10 mm der Kategorie 3 entsprachen.

Die RV-Größe wurde anhand des Durchmessers in der parasternalen langen Achse ermittelt, wobei der Abstand zwischen der vorderen rechtsventrikulären Wand zum Interventrikularseptum in der Enddiastole gemessen wurde. Analog zur TAPSE wurde auch die RV-Größe nicht nur absolut in Millimetern dargestellt, sondern auch zusätzlich kategorisiert. So stellte ein rechtsventrikulärer Durchmesser von < 30 mm die Kategorie 1, ein Durchmesser von 30-39 mm die Kategorie 2 und ein Durchmesser von > 40 mm die Kategorie 3 dar.

Die Beschaffenheit der Trikuspidalklappe wurde ebenfalls im 4-Kammerblick beurteilt. Hierbei erfolgte eine visuelle Einschätzung der Größe der Vena contracta und des Insuffizienzjets mit Hilfe des Continuous-Wave-Dopplers (CW-Doppler). Neben einer normalen Funktion der Klappe wurden Insuffizienzen klassischerweise in die Grade 1-3 eingeteilt.

Zur Bestimmung des PAPsys erfolgte eine Messung des Druckgradienten über der Trikuspidalklappe mit Hilfe des CW-Dopplers im 4-Kammerblick. Das Ergebnis wurde absolut in Millimeter Quecksilbersäule (mmHg) angegeben – eine Addition des zentralen Venendrucks erfolgte nicht, da dieser als konstant angenommen wurde.

2.2.3.2 Linker Ventrikel

Die qualitative Einschätzung der LV-Funktion erfolgte visuell in der parasternalen langen Achse, in der parasternal kurzen Achse und im 4-Kammerblick. Hierbei wurden anhand der Endokardbewegungen und der Wandverdickungen die Pumpfunktion in normal, leichtgradig reduziert, mittelgradig reduziert und hochgradig reduziert eingeteilt. Zur Quantifizierung der LV-Funktion wurde die LVEF bestimmt. Die Berechnung der Ejektionsfraktion basiert auf der Methode nach Simpson, bei der durch biplane 2-dimensionale Vermessungen der linksventrikulären Fläche im 2- und 4-Kammerblick die LVEF bestimmt werden

kann. Das Ergebnis wurde absolut in % angegeben – auf eine Kategorisierung wurde verzichtet.

Die LV-Größe wurde in der parasternalen langen Achse gemessen. Zur Bestimmung wurde der enddiastolische Durchmesser herangezogen, wobei der Messschieber senkrecht zur Längsachse des Ventrikels an den Mitralklappenspitzen angesetzt und die Strecke zwischen interventrikularem Septum und der linken Herzwand gemessen wurde. Die Werte wurden absolut in Millimetern angegeben – eine Kategorisierung erfolgte nicht.

Diastolische Funktionsstörungen wurden anhand des E/A-Quotienten bestimmt. Hierbei wurde mittels Pulsed-Wave-Doppler (PW-Doppler) die über der Mitralklappe sowohl passiv entstehende Flussgeschwindigkeit durch Druckverschiebungen - entsprechend E-Welle - und die aktiv entstehende Flussgeschwindigkeit durch Vorhofkontraktion - entsprechend A-Welle - des Blutflusses vom linken Atrium in die linke Herzkammer während der Diastole bestimmt. Die diastolische Funktion wurde durch den entstehenden E/A-Quotienten kategorisiert, wobei bei einem E/A-Ratio ≥ 1 eine normale diastolische Funktion vorlag. Bei Quotienten von $\leq 0,75$ lag eine diastolische Dysfunktion vom Grad 1 vor. Werte zwischen 0,75 und 1,5 wurden einer diastolischen Dysfunktion zweiten Grades zugeordnet, wobei hier bei augenscheinlich pseudonormalen Quotienten die Dezelerationszeit von der Spitze der E-Welle hin zur projizierten Grundlinie hinzugezogen werden muss – hierbei gilt eine Dezelerationszeit von > 140 ms als pathologisch. Quotienten $\geq 1,5$ entsprachen einer Dysfunktion dritten Grades.

Mögliche Insuffizienzen der Mitralklappe und der Aortenklappe wurde ebenfalls im 4-Kammerblick beurteilt. Hierbei erfolgte eine visuelle Einschätzung durch die Ausmaße der Vena contracta und des Insuffizienzjets mit Hilfe des CW-Dopplers. Neben einer normalen Funktion der Klappen wurden Insuffizienzen in die Grade 1-3 eingeteilt.

2.2.4 Elektrokardiografie (EKG)

Aus 12-Kanal-EKGs konnten Daten bezüglich der Indikationsstellung zur kardialen Resynchronisationstherapie, der Diagnostik und Verlaufskontrolle kardialer Vorerkrankungen und Ursachen einer HI gewonnen werden.

2.2.5 Herzkatheteruntersuchung

Kardiale Gefäßerkrankungen wurden mit Hilfe von Herzkatheteruntersuchungen diagnostiziert und therapiert. Zur Beurteilung einer KHK wurden Erst- und Verlaufsdagnostiken analysiert und eine Einteilung in eine 1-,2- oder 3-Gefäßerkrankung durchgeführt.

2.3 Statistische Auswertung

Zur Durchführung der statistischen Analyse und Auswertung wurde das Statistikprogramm SPSS® (Version 26.0, Inc., Chicago, IL, USA) verwendet. Die Daten wurden durch mich zuerst in Excel® (Version 2021, Inc., Redmond, WA, USA) gesammelt und anschließend in SPSS® übertragen. Die Diagramme in dieser Arbeit wurden mit Hilfe des Programms GraphPad Prism® (Version 10.2.0, LLC, Boston, MA, USA) erstellt. Als Kennzeichnung von signifikanten Veränderungen wurden Asteriske (*) verwendet. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgelegt. Zur Signifikanztestung skaliertes, normalverteilter Variablen wurde der paarweise T-Test verwendet. Zur Bestimmung einer signifikanten Veränderung von ordinalen, nicht-normalverteilten Variablen wurde der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test herangezogen.

Von insgesamt 445 potentiellen Patienten wurden nach Selektion 278 Patienten von mir tatsächlich ausgewertet und analysiert. Selektionsgründe stellten Datenreihen ohne Ausgangswerte vor Implantation dar - ebenso wurden Patienten ohne weitere FU-Datensätze nach Therapiestart aus der Auswertungsmatrix entfernt. Um kontinuierliche Datenreihen zu generieren wurde bei lückenhaften FU-Reihen die Annahme getroffen, dass sich im fehlenden Zeitraum die Daten nicht verändert haben. Hierbei wurden Daten des letzten vorhandenen FU jeweils übertragen.

Um ein Bias der Daten möglichst gering zu halten wurden die Patienten durch mich nach der Anzahl der durchlaufenen FU-Zeiträume gruppiert. Zum Vergleich

wurde ebenso die Gesamtkohorte durch mich analysiert und ausgewertet. Die einzelnen FU-Datensätze wurden immer mit den Ausgangswerten vor Implantation verglichen.

2.4 Datenschutz

Im Rahmen der Datenerfassung, deren Verarbeitung und Darstellung wurde zu jedem Zeitpunkt die ärztliche Schweigepflicht und der sichere und gewissenhafte Umgang mit den Datensätzen gewahrt. Der Umgang mit allen die Studie umfassenden Daten basierte hierbei auf Grundlage der aktuell geltenden Datenschutz-Grundverordnung (DSGVO).

2.5 Ethikvotum

Diese Studie wurde durch die ansässige Ethik-Kommission unter der Projektnummer 172/2019B02 genehmigt und gemäß den Standards der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1 Beschreibung der Patientenkohorte

Die Größe der Gesamtkohorte beträgt n=278 Patienten, wovon bei 1,4 % (n=4) der Teilnehmer ein CRT-Schrittmacher implantiert wurde und 98,6 % (n=274) ein CRT-D-System erhielten.

3.1.1 Demografische und klinische Patientenmerkmale

Die demografischen und klinischen Patientenmerkmale der Studienteilnehmer sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 2: Demografische und klinische Patientenmerkmale

Patientendaten nach Gruppierung						
Demografische Angaben						
	Alle	1 FU	2 FU	3 FU	4 FU	5 FU
Männliches Geschlecht	74,1 % (n=206)	78,9 % (n=30)	81,8 % (n=45)	65,9 % (n=29)	70,9 % (n=39)	73,3 % (n=63)
Mittleres Alter bei Implantation	69,77 ± 11,56	72,24 ± 10,90	67,24 ± 13,92	71,32 ± 11,36	71,00 ± 11,25	68,72 ± 9,93
Anzahl FUs	3,35 ± 1,46	1	2	3	4	5
Kardiale Vorerkrankungen						
KHK	66,5 % (n=185)	63,2 % (n=24)	67,3 % (n=37)	68,2 % (n=30)	65,5 % (n=36)	67,4 % (n=58)
VHF	48,0 % (n=133)	50,0 % (n=19)	56,4 % (n=31)	50,0 % (n=22)	41,8 % (n=23)	44,2 % (n=38)
DCM	32,0 % (n=89)	34,2 % (n=13)	25,5 % (n=14)	20,5 % (n=9)	30,9 % (n=17)	41,9 % (n=36)
Myokarditis	8,3 % (n=23)	5,3 % (n=2)	12,7 % (n=7)	6,8 % (n=3)	12,7 % (n=7)	4,7 % (n=4)
HOCM	1,1 % (n=3)	0 % (n=0)	5,5 % (n=3)	0 % (n=0)	0 % (n=0)	0 % (n=0)
Amyloidose	0,4 % (n=1)	0 % (n=0)	1,8 % (n=1)	0 % (n=0)	0 % (n=0)	0 % (n=0)

Kardiovaskuläre Risikofaktoren						
Arterielle Hypertonie	71,2 % (n=198)	78,9 % (n=30)	65,5 % (n=36)	65,9 % (n=29)	80,0 % (n=44)	68,6 % (n=59)
Dyslipoproteinämie	48,6 % (n=135)	52,6 % (n=20)	47,3 % (n=26)	38,6 % (n=17)	47,3 % (n=26)	53,5 % (n=46)
Diabetes mellitus	38,8 % (n=108)	36,8 % (n=14)	29,1 % (n=16)	38,6 % (n=17)	43,6 % (n=24)	43,0 % (n=37)
Raucher	33,1 % (n=92)	36,8 % (n=14)	32,7 % (n=18)	36,4 % (n=16)	29,1 % (n=16)	32,6 % (n=28)
Familienanamnese	16,9 % (n=47)	18,4 % (n=7)	20,0 % (n=11)	15,9 % (n=7)	16,4 % (n=9)	15,1 % (n=13)

Werte in Prozentanteilen des Gesamtkollektivs (%), absolute Zahlen (n), Mittelwert ± Standardabweichung

DCM – Dilatative Kardiomyopathie, FU – Follow-up, HOCM – Hypertrophe Obstruktive Kardiomyopathie, KHK – Koronare Herzkrankheit, VHF - Vorhofflimmern

74,1 % (n=208) aller Patienten waren Männer und 25,9 % (n=70) Frauen. Das mittlere Alter am Implantationstag betrug 69,77 ± 11,56 Jahre. Im Durchschnitt durchliefen die Patienten 3,35 ± 1,46 FU-Zeiträume.

Mit 66,5 % (n=185) war der Großteil der Patienten zu Studienbeginn bereits an einer KHK erkrankt. VHF konnte bei 48,0 % (n=133) der Probanden festgestellt werden. Des Weiteren lag bei 32,0 % (n=89) der Patienten eine DCM vor. 8,3 % (n=23) der Patienten waren vor der Implantation an einer Myokarditis erkrankt. 1,1 % (n=3) wiesen als Grunderkrankung eine HOCM und ein Patient (0,4 %) eine kardiale Amyloidose auf.

Der vorherrschende kardiovaskulärer Risikofaktor war mit 71,2 % (n=198) eine arterielle Hypertonie - mit 48,6 % (n=135) folgten Dyslipoproteinämien. Des Weiteren waren 38,8 % (n=108) der Patienten zu Beginn bereits an Diabetes mellitus erkrankt. Zudem waren 33,1 % (n=92) bei Studienstart aktive Raucher und 16,9 % (n=47) der Probanden wiesen eine positive Familienanamnese bezüglich kardialer Vorerkrankungen und Risikofaktoren auf.

Auch im Rahmen der Gruppierung waren die meisten Patienten männlich und im Mittel circa 70 Jahre alt, an einer KHK, VHF oder einer DCM vorerkrankt und wiesen dieselben kardiovaskulären Risikofaktoren wie das Gesamtkollektiv auf.

Die Hauptursachen der HI des Patientenkollektivs werden in Tabelle 3 aufgeführt.

Tabelle 3: Hauptursache der Herzinsuffizienz

Ursache	Anzahl Patienten nach Gruppierung					
	Alle	1 FU	2 FU	3 FU	4 FU	5 FU
KHK	53,2 % (n=148)	55,3 % (n=21)	50,9 % (n=28)	59,1 % (n=26)	52,7 % (n=29)	51,2 % (n=44)
DCM	31,7 % (n=88)	36,8 % (n=14)	29,1 % (n=16)	20,5 % (n=9)	29,1 % (n=16)	38,4 % (n=33)
Arterielle Hypertonie	2,9 % (n=8)	2,6 % (n=1)	1,8 % (n=1)	4,5 % (n=2)	1,8 % (n=1)	3,5 % (n=3)
MI	2,5 % (n=7)	0 % (n=0)	5,5 % (n=3)	2,3 % (n=1)	3,6 % (n=2)	1,2 % (n=1)
AI	0,7 % (n=2)	0 % (n=0)	3,6 % (n=2)	0 % (n=0)	0 % (n=0)	0 % (n=0)
AS	0,4 % (n=1)	0 % (n=0)	0 % (n=0)	2,3 % (n=1)	0 % (n=0)	0 % (n=0)
HOCM	0,7 % (n=2)	0 % (n=0)	3,6 % (n=2)	0 % (n=0)	0 % (n=0)	0 % (n=0)
Amyloidose	0,7 % (n=2)	0 % (n=0)	1,8 % (n=1,8)	0 % (n=0)	1,8 % (n=1)	0 % (n=0)
Chemotherapie	0,4 % (n=1)	0 % (n=0)	0 % (n=0)	0 % (n=0)	0 % (n=0)	1,2 % (n=1)
Unbekannt	6,8 % (n=19)	5,3 % (n=2)	3,6 % (n=2)	11,4 % (n=5)	10,9 % (n=6)	4,7 % (n=4)

Werte in Prozentanteilen des Gesamtkollektivs (%), absolute Zahlen (n)

AI – Aortenklappeninsuffizienz, AS – Aortenklappenstenose, DCM – Dilatative Kardiomyopathie, FU – Follow-up, HOCM – Hypertrophe Obstruktive Kardiomyopathie, KHK – Koronare Herzerkrankung, MI – Mitralklappeninsuffizienz

Als häufigste Ursachen für die HI zeigten sich mit 53,2 % (n=148) die KHK und die DCM mit 31,7 % (n=88). Bei 2,9 % (n=8) der Patienten war eine arterielle Hypertonie der Auslöser der HI. Nur 2,5 % (n=7) der Patienten litten aufgrund einer MI an der HI. Die restlichen Auslöser waren die HOCM (n=2) und die Amyloidose (n=2) mit jeweils 0,7 %. Bei jeweils einem Patienten galten eine AS

und eine Chemotherapie als Auslöser. Bei 6,8 % (n=19) der Patienten lag kein erkennlicher Grund für die HI vor.

Die KHK und die DCM stellten ebenso im Rahmen der Gruppierung die häufigsten Ursachen der HI dar.

3.1.2 Follow-ups und Endpunkte

Tabelle 4 stellt die Anzahl der Patienten pro FU-Gruppierung und deren maximalen Nachverfolgungszeitraum dar. Jeder Patient konnte nur einer Gruppe angehören. Primäre und sekundäre Studienendpunkte werden in Tabelle 5 aufgeführt.

Tabelle 4: Anzahl Patienten pro FU-Gruppe und maximaler Nachverfolgungszeitraum

FU-Anzahl	Maximaler Nachverfolgungszeitraum	Anzahl Patienten
1	1-6 Monate	13,7 % (n=38)
2	7-24 Monate	19,8 % (n=55)
3	25-48 Monate	15,8 % (n=44)
4	49-72 Monate	19,8 % (n=55)
5	> 72 Monate	30,9 % (n=86)

Werte in Prozentanteilen des Gesamtkollektivs (%), absolute Zahlen (n)

FU – Follow-up

Tabelle 5: Primäre und sekundäre Studienendpunkte

Patientendaten nach Gruppierung						
Primäre Studienendpunkte						
	Alle	1FU	2FU	3FU	4FU	5FU
Tod jeglich	1,4 % (n=4)	2,6 % (n=1)	3,6 % (n=2)	0 % (n=0)	0 % (n=0)	1,2 % (n=1)
Tod kardio-vaskulär	3,6 % (n=10)	2,6 % (n=1)	3,6 % (n=2)	4,6 % (n=2)	3,6 % (n=2)	3,5 % (n=3)
VT nicht selbstlimi-tierend	15,5 % (n=43)	23,6 % (n=9)	23,6 % (n=13)	22,7 % (n=10)	14,5 % (n=8)	3,5 % (n=3)

Sekundäre Studienendpunkte (Hospitalisierungsgrund)						
Kardio- vaskulär	22,7 % (m=135)	100 % (m=7)	75,8 % (m=25)	63,6 % (m=21)	72,5 % (m=29)	68,0 % (m=53)
AMI	15,2 % (m=29)	0 % (m=0)	9,1 % (m=3)	21,2 % (m=7)	12,5 % (m=5)	17,9 % (m=14)
Jeglich	13,09 % (m=25)	0 % (m=0)	12,1 % (m=4)	12,1 % (m=4)	15,0 % (m=6)	14,1 % (m=11)
Stroke	0,1 % (m=1)	0 % (m=0)	0 % (m=0)	3,03 % (m=1)	0 % (m=0)	0 % (m=0)
Major Bleeding	0,1 % (m=1)	0 % (m=0)	3,03 % (m=1)	0 % (m=0)	0 % (m=0)	0 % (m=0)

Werte in Prozentanteilen des Gesamtkollektivs (%), absolute Patientenzahlen (n), absolute Hospitalisierungszahlen (m)

AMI – Akuter Myokardinfarkt, FU – Follow-up, VT – Ventrikuläre Tachykardie

Kardiovaskuläre Ereignisse verursachten mit 22,7 % (m=135) den Großteil der Klinikeinweisungen. Des Weiteren erlitten 15,2 % (n=29) der Patienten einen AMI - 13,6 % (m=26) einen NSTEMI und 1,6 % (m=3) einen STEMI. Jegliche Ursachen waren mit 13,1 % (m=25) der zweithäufigste Grund für eine stationäre Aufnahme. Lediglich ein Stroke und ein Major Bleeding (0,1 %) führten bei zwei Patienten zu einer Hospitalisierung.

Von allen 278 in die Studie aufgenommenen Patienten verstarben 5,0 % (n=14). Der Tod trat bei 3,65 % (n=10) der Patienten aufgrund eines kardiovaskulären und bei 1,4 % (n=4) wegen eines jeglichen Auslösers ein. Nicht selbstlimitierende VTs wurden bei insgesamt 43 (15,5 %) Patienten detektiert.

Innerhalb der Gruppierung korrelierte die Anzahl der Hospitalisierungen mit der Anzahl der durchlaufenen FUs, wobei auch Einweisungen aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse und AMI die größte Rolle spielten. Prozentual verstarben die meisten Patienten innerhalb der Gruppierung mit zwei FUs (7,3 %, n=4) - gefolgt von der Gruppe mit einem FU (5,3 %, n=2). In Relation traten in der Gruppe mit vier FUs die wenigsten Tode auf (3,6 %, n=2). Die häufigste Todesursache war auch innerhalb der Gruppierung aufgrund einer kardiovaskulären Ursache. Die Anzahl der nicht selbstlimitierenden VTs zeigte innerhalb der Gruppierung eine negative Korrelation mit der FU-Anzahl, wobei

diese bei 23,7 % (n=9) der Patienten mit einem FU und bei lediglich 3,5 % (n=3) der Patienten mit fünf FUs auftraten.

3.1.3 Therapieabgaben des Implantats

Die erfolgten Therapieabgaben des Implantats werden in Tabelle 6 aufgeführt.

Tabelle 6: Therapieabgaben des Implantats

Therapieabgabe	Anzahl
ATP	60,42 % (o=29)
Schock adäquat	35,42 % (o=17)
Schock inadäquat	4,17 % (o=2)

Werte in Prozentanteilen des Gesamtkollektivs (%), absolute Therapieabgaben (o)

ATP – Antitachykardes Pacing, AsCD – Acute Sudden Cardiac Death/Plötzlicher Herztod

Alle 43 nicht selbstlimitierenden VTs wurden durch das Implantat behandelt, wobei 60,42 % (o=29) der Therapieabgaben ein ATP und 35,42 % (o=17) Schocks darstellten. Drei weitere Therapieabgaben fanden aufgrund anderer kardialer Arrhythmien wie Kammerflimmern oder selbstlimitierender VTs statt. Zusammenfassend konnten 44 prevented Acute Sudden Cardiac Deaths (AsCD) (100,00 %) bei 43 nicht selbstlimitierenden VTs und einem akuten Kammerflimmern verzeichnet werden. Lediglich 4,17 % (o=2) der ausgelösten Schocks waren inadäquat.

3.2 Klinische Parameter

3.2.1 Rechter Ventrikel

3.3.1.1 Rechtsventrikuläre Funktion

Die RV-Funktion beschreibt orientierend die Funktionsfähigkeit des rechten Ventrikels. Hierbei wurde mittels TTE die Pumpfunktion qualitativ in verschiedenen Schnittebenen beurteilt und in eine normale, leicht eingeschränkte und deutlich eingeschränkte Funktion eingeteilt.

In dieser Arbeit diente die RV-Funktion als wichtigster qualitativer Parameter zur Beurteilung der Veränderung des rechten Ventrikels. Hierbei ist eine höhergradige Verbesserung der RV-Funktion im Verlauf mit einem erfolgreicherem Outcome der Studie assoziiert.

Abbildung 2 zeigt die RV-Funktion der Patienten vor und nach Implantation eines Therapiesystems zur kardialen Resynchronisation im Balkendiagramm - signifikante Werte sind mit einem Asterisk gekennzeichnet. Die Patienten wurden anhand der Anzahl der durchlaufenen FUs gruppiert - lediglich die Gruppe mit zwei FUs ist graphisch dargestellt, die diese als einzige eine signifikante Veränderung zeigte. Statistisch erfolgte die Einteilung der RV-Funktion mittels Echokardiografie in die Grade 1-3. Hierbei entsprach der Zahlenwert 1 einer normalen, der Zahlenwert 2 einer leicht eingeschränkten und der Zahlenwert 3 einer deutlich eingeschränkten RV-Funktion. Die Prozentwerte stellen den Anteil der Patienten an der Gesamtpatientenzahl pro FU-Gruppierung und FU dar.

Aus Tabelle 7 können die Mittelwerte und Mediane der RV-Funktion aller Patientengruppierungen entnommen werden.

Bezüglich der RV-Funktion zeigte sich bei allen FU-Gruppen - außer bei der Gruppe mit zwei FUs - zu keinem Zeitpunkt eine signifikante Veränderung. Auch bei der Auswertung der Gesamtkohorte veränderte sich die RV-Funktion über den Beobachtungszeitraum von über 72 Monaten nicht signifikant. Lediglich bei Patienten mit zwei durchlaufenen FUs verschlechterte sich die RV-Funktion signifikant im zweiten FU-Zeitraum.

Grundsätzlich befanden sich die Werte der RV-Funktion allerdings vor Therapiebeginn bereits meist im Normbereich. Im Median stellte sich bis auf bei der Gruppe mit einem FU vor Implantation immer eine normale RV-Funktion dar. Auch im Mittel lag zu keinem Zeitpunkt der Studie eine eingeschränkte RV-Funktion vor.

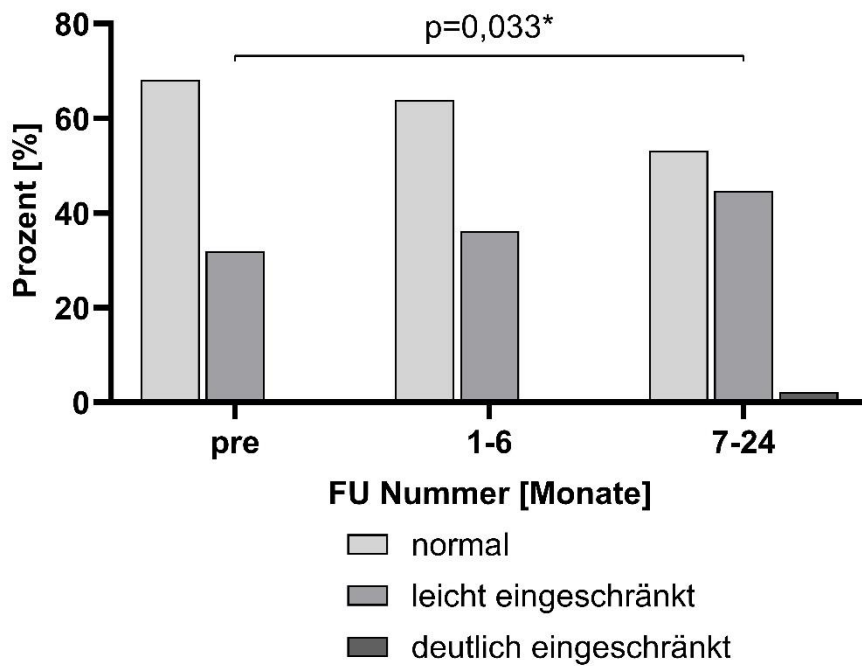


Abbildung 2: Rechtsventrikuläre Funktion, kategorisiert

Die Prozentwerte (%) stellen den Anteil der Patienten an der Gesamtpatientenzahl pro FU-Gruppierung und FU dar.

RV – Rechter Ventrikel/Rechtsventrikulär, Pre – Vor Implantation

Tabelle 7: Mittelwerte und Mediane der Rechtsventrikulären Funktion

Mittelwerte						
Gruppe	Pre	FU1	FU2	FU3	FU4	FU5
1 FU	1,67	1,64				
2 FU	1,32	1,36	1,49			
3 FU	1,49	1,41	1,43	1,41		
4 FU	1,35	1,39	1,39	1,50	1,50	
5 FU	1,22	1,16	1,13	1,16	1,24	1,22
Alle	1,39	1,38	1,36	1,35	1,37	1,22
Mediane						
1 FU	2,00	2,00				
2 FU	1,00	1,00	1,00			
3 FU	1,00	1,00	1,00	1,00		
4 FU	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	
5 FU	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Alle	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00

FU – Follow-up, Pre – Vor Implantation

3.2.1.2 TAPSE + TAPSE kategorisiert

Die TAPSE beschreibt die größte zurückgelegte Strecke des Trikuspidalklappenrings in der Systole. Sie dient zur quantitativen Beurteilung der RV-Funktion und wurde ebenfalls mittels TTE bestimmt. Hierbei wurde im 4-Kammerblick die Achse im M-Mode durch den lateralen Rand des Trikuspidalklappenannulus gelegt und die maximale Strecke absolut und kategorisiert angegeben.

In dieser Arbeit diente die TAPSE als wichtigster quantitativer Parameter zur Beurteilung der Veränderung des rechten Ventrikels. Hierbei ist eine höhergradige Verbesserung der TAPSE im Verlauf mit einem erfolgreicherem Outcome der Studie assoziiert.

Abbildung 3 zeigt die TAPSE der Patienten vor und nach Implantation eines Therapiesystems zur kardialen Resynchronisation im Boxplot - signifikante Werte sind mit einem Asterisk gekennzeichnet. Die Patienten wurden anhand der

Anzahl der durchlaufenen FU-Zeiträume gruppiert - lediglich die Gruppe mit drei FUs, die Gruppe mit 5 FUs und die Gesamtkohorte sind graphisch dargestellt, die diese als einzige eine signifikante Veränderung zeigten. Statistisch erfolgte die Darstellung der TAPSE mittels Echokardiografie in absoluten Werten und in den Kategorien 1-3. Hierbei entsprach eine TAPSE > 20 mm der Kategorie 1, eine TAPSE von 10-19 mm der Kategorie 2 einer und eine TAPSE < 10 mm der Kategorie 3. Die Prozentwerte stellen den Anteil der Patienten an der Gesamtpatientenzahl pro FU-Gruppierung und FU dar.

Aus den Tabellen 8 (absolut) und 9 (kategorisch) können die Mittelwerte beziehungsweise Mediane der TAPSE aller Patientengruppierungen entnommen werden.

Bei Patienten mit drei durchlaufenen FUs zeigte sich eine signifikante Verkleinerung der absoluten Werte der TAPSE nach einem und nach drei FUs. Bei der Patientengruppe mit fünf FUs ließ sich eine signifikante Verkleinerung der absoluten Werte der TAPSE nach einem FU erkennen. Bei der Gesamtkohorte verkleinerten sich die absoluten Werte der TAPSE signifikant nach zwei und drei FUs im Vergleich mit dem Startwert.

Bei allen FU-Gruppen zeigte sich durch Kategorisierung zu keinem Zeitpunkt eine signifikante Veränderung der TAPSE. Auch bei der Auswertung der Gesamtkohorte veränderte sich die TAPSE über den Beobachtungszeitraum von über 72 Monaten nicht signifikant.

Grundsätzlich bewegten sich die Werte aller FU-Gruppen und der Gesamtkohorte der TAPSE vor und nach Therapiebeginn im normalen Bereich von im Mittel > 20 mm beziehungsweise unterschritten diesen nur marginal. Zwar gab es teilweise signifikante negative Entwicklungen, die Werte blieben allerdings im Mittel immer unpathologisch. Lediglich die Gruppe mit einem FU befand sich sowohl vor als auch nach Implantation im Mittel im Bereich zwischen 10-19 mm. Hierbei zeigte der Wert allerdings keine signifikante negative Entwicklung und blieb stabil. Tendenzen ließen sich nicht erkennen. Durch die Kategorisierung entstand dasselbe Bild, wobei bei allen FU-Gruppen - bis auf bei

der Gruppe mit einem FU - vor und nach Implantation im Median meist die Kategorie 1 vorlag.

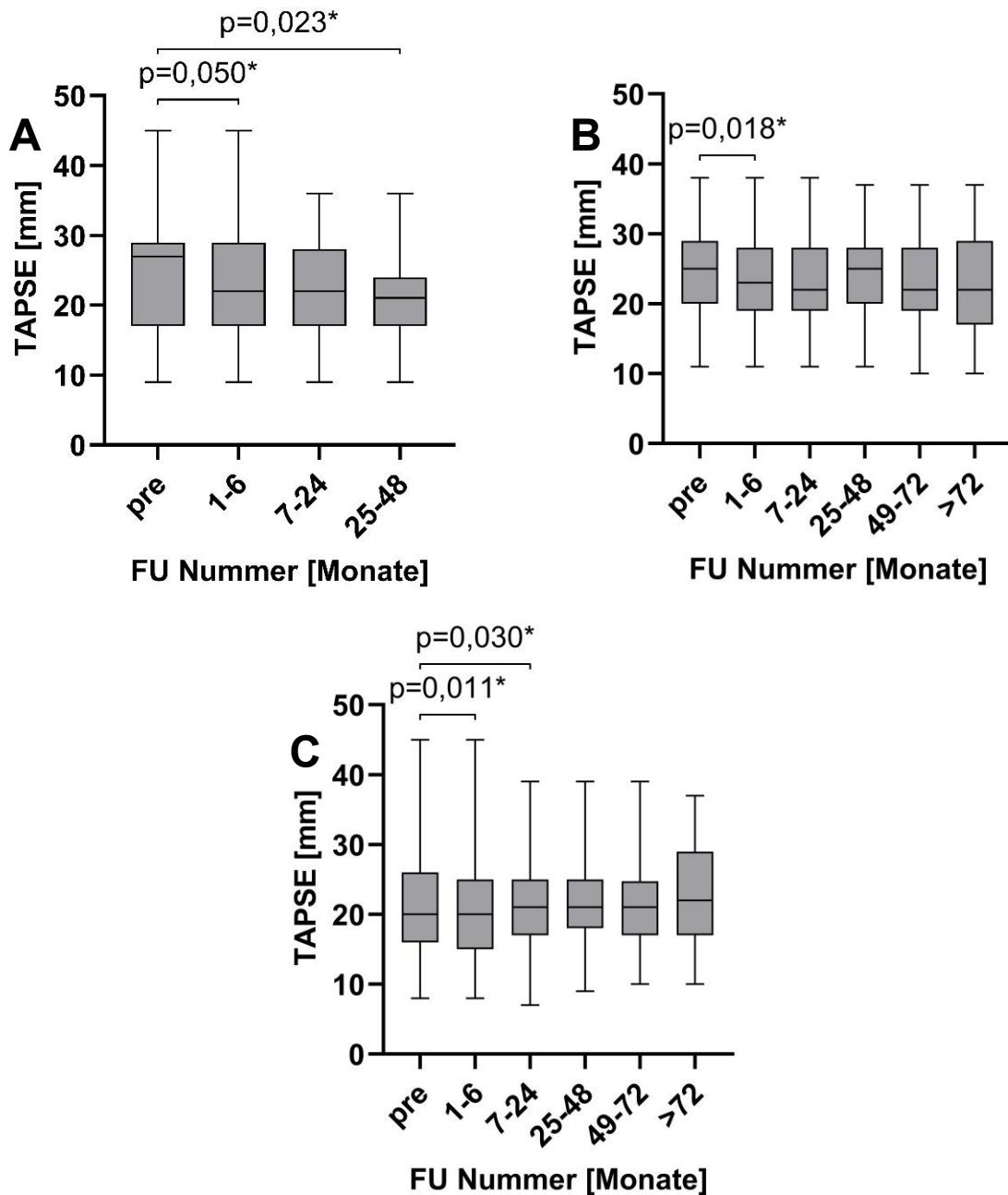


Abbildung 3: TAPSE, absolut

[A]: 3FU-Gruppe, [B]: 5FU-Gruppe, [C]: Gesamtkohorte

FU – Follow-up, mm – Millimeter, Pre – Vor Implantation, TAPSE – Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion

Tabelle 8: Mittelwerte der TAPSE, absolut

Mittelwerte						
Gruppe	Pre	FU1	FU2	FU3	FU4	FU5
1 FU	17,10	16,80				
2 FU	19,97	20,97	19,82			
3 FU	24,26	23,26	22,04	21,43		
4 FU	20,30	19,12	19,24	19,36	19,24	
5 FU	24,45	23,16	23,19	23,74	23,39	23,00
Alle	21,05	20,54	20,95	21,47	21,25	23,00

FU – Follow-up, Pre – Vor Implantation

Tabelle 9: Mediane der TAPSE, kategorisiert

Mediane						
1 FU	2,00	2,00				
2 FU	1,50	1,00	2,00			
3 FU	1,00	1,00	1,00	1,00		
4 FU	1,00	2,00	1,00	1,00	2,00	
5 FU	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Alle	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00

FU – Follow-up, Pre – Vor Implantation

3.2.1.3 Rechtsventrikuläre Größe absolut + kategorisiert

Als strukturelles Merkmal wurde die Größe des rechten Ventrikels bestimmt. Hierbei wurde mittels TTE der Abstand zwischen der vorderen rechtsventrikulären Wand zum Interventrikularseptum in der Enddiastole in der parasternalen langen Achse gemessen. Eine Verkleinerung des Durchmessers eines dilatierten Ventrikels über die Zeit ist mit einem positiven Outcome der Studie assoziiert.

Abbildung 4 und 5 zeigen die RV-Größe der Patienten vor und nach Implantation eines Therapiesystems zur kardialen Resynchronisation absolut im Boxplot (Abbildung 4) und kategorisiert im Balkendiagramm (Abbildung 5) - signifikante Werte sind mit einem Asterisk gekennzeichnet. Die Patienten wurden anhand der Anzahl der durchlaufenen FU-Zeiträume gruppiert - lediglich die Gruppe mit

einem FU, die Gruppe mit fünf FUs und die Gesamtkohorte sind bezüglich der absoluten RV-Größe graphisch dargestellt, die diese als einzige eine signifikante Veränderung zeigten. Durch Kategorisierung zeigte sich die Gruppe mit drei FUs auch signifikant und wird somit dort zusätzlich gezeigt. Statistisch erfolgte die Darstellung der RV-Größe mittels Echokardiografie in absoluten Werten und in die Kategorien 1-3. Hierbei entsprach eine RV-Größe < 30 mm der Kategorie 1, eine RV-Größe von 30-39 mm der Kategorie 2 einer und eine RV-Größe > 40 mm der Kategorie 3. Die Prozentwerte stellen den Anteil der Patienten an der Gesamtpatientenzahl pro FU-Gruppierung und FU dar.

Aus den Tabellen 10 (absolut) und 11 (kategorisch) können die Mittelwerte und Mediane aller Patientengruppierungen bezüglich der RV-Größe entnommen werden.

Bei der Patientengruppe mit einem FU zeigte sich nach der Implantation eine signifikante Vergrößerung des rechten Ventrikels von 32,23 mm auf 33,83 mm im Mittel. Des Weiteren ließ sich bei Patienten mit fünf detektierten FUs eine signifikante Vergrößerung des rechten Ventrikels von 29,98 mm auf 31,92 mm im dritten FU-Zeitraum und auf 31,73 mm im vierten FU-Zeitraum erkennen. Bei der Gesamtkohorte zeigte sich bei allen FUs - außer beim fünften FU - eine signifikante Vergrößerung des rechten Ventrikels - hier nahm die rechtsventrikuläre Größe im Verlauf von 31,01 mm bis auf 31,99 mm zu.

Auch bei der kategorisierten RV-Größe zeigte sich bei Patienten mit nur einem FU eine signifikante Vergrößerung des Ventrikels nach einem FU-Zeitraum. Zusätzlich zeigte sich durch die Kategorisierung eine signifikante RV-Vergrößerung bei Patienten mit drei FUs im zweiten FU-Zeitraum. Bei der Patientengruppe mit fünf FUs ließ sich wie bei der unkategorisierten Variante eine signifikante RV-Vergrößerung beim dritten und vierten FU-Zeitraum erkennen - zusätzlich ergab sich durch die Kategorisierung ebenso eine signifikante Vergrößerung des rechten Ventrikels im ersten und fünften FU-Zeitraum. Die kategorisierte Ventrikelgröße nahm analog zur absoluten Ventrikelgröße kontinuierlich zu.

Grundsätzlich waren bei allen Patientengruppen und der Gesamtkohorte die rechten Ventrikel bereits vor Therapiebeginn leicht dilatiert. Tendenziell dilatierten die rechten Ventrikel auch nach der Implantation weiter - teilweise auch im signifikanten Bereich, wobei die absolute Veränderung meist unter 2 mm lag und bei keiner Patientengruppe und der Gesamtkohorte die Kategorie 2 im Median verlassen wurde.

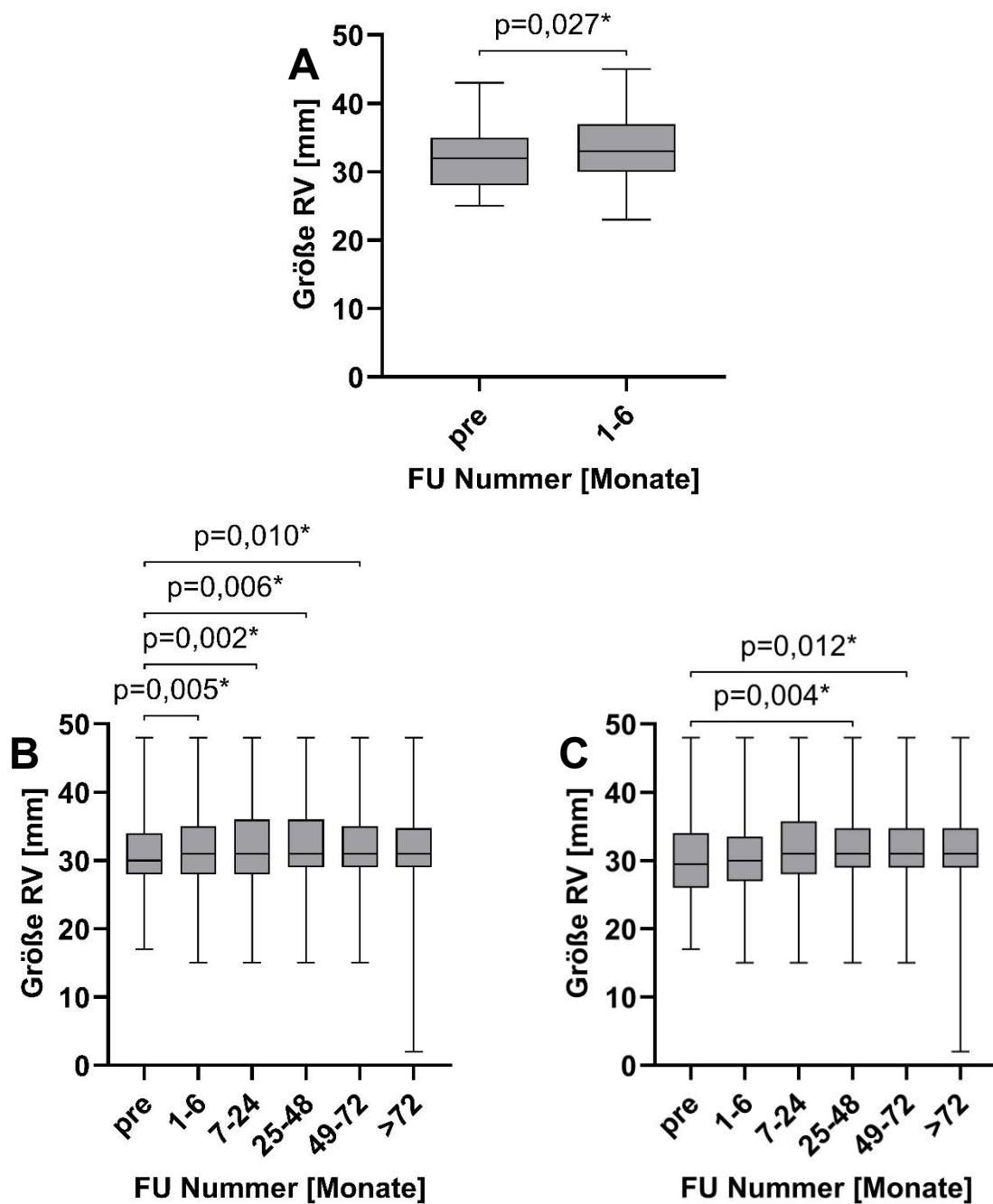
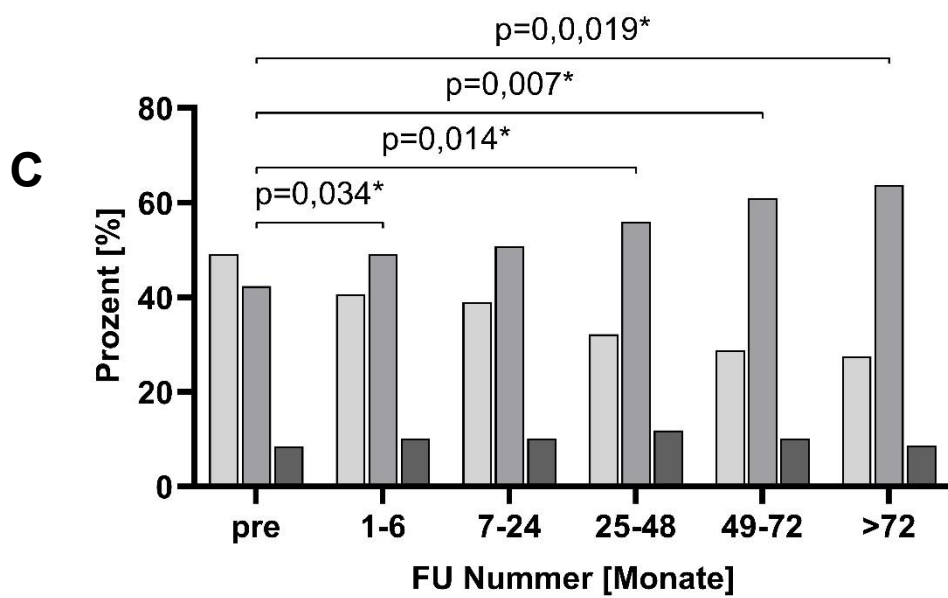
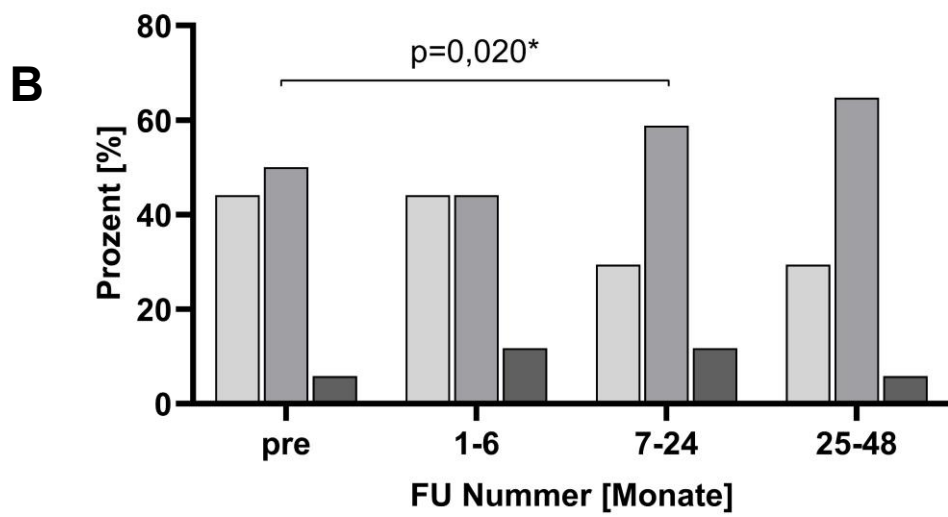
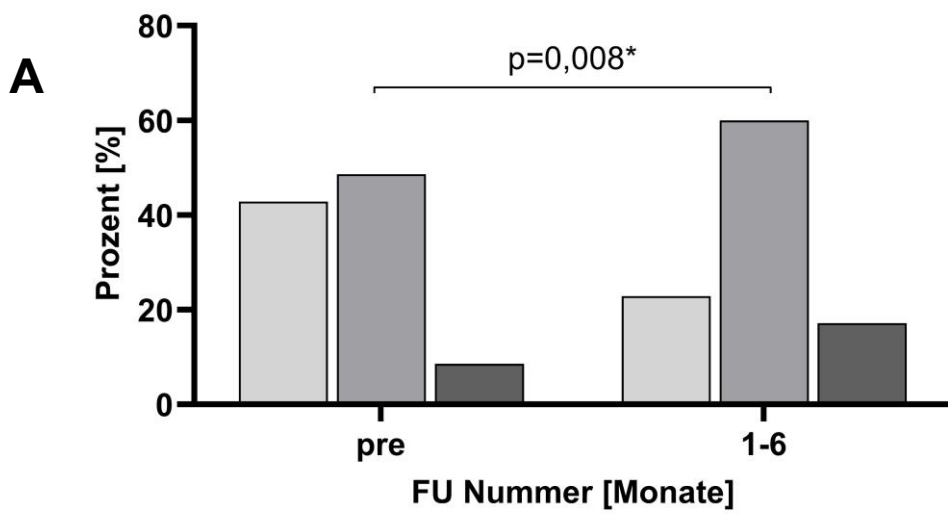


Abbildung 4: Rechtsventrikuläre Größe, absolut

[A]: 1FU-Gruppe, [B]: 5FU-Gruppe, [C]: Gesamtkohorte

mm – Millimeter, Pre – Vor Implantation, RV – Rechter Ventrikel/Rechtsventrikulär



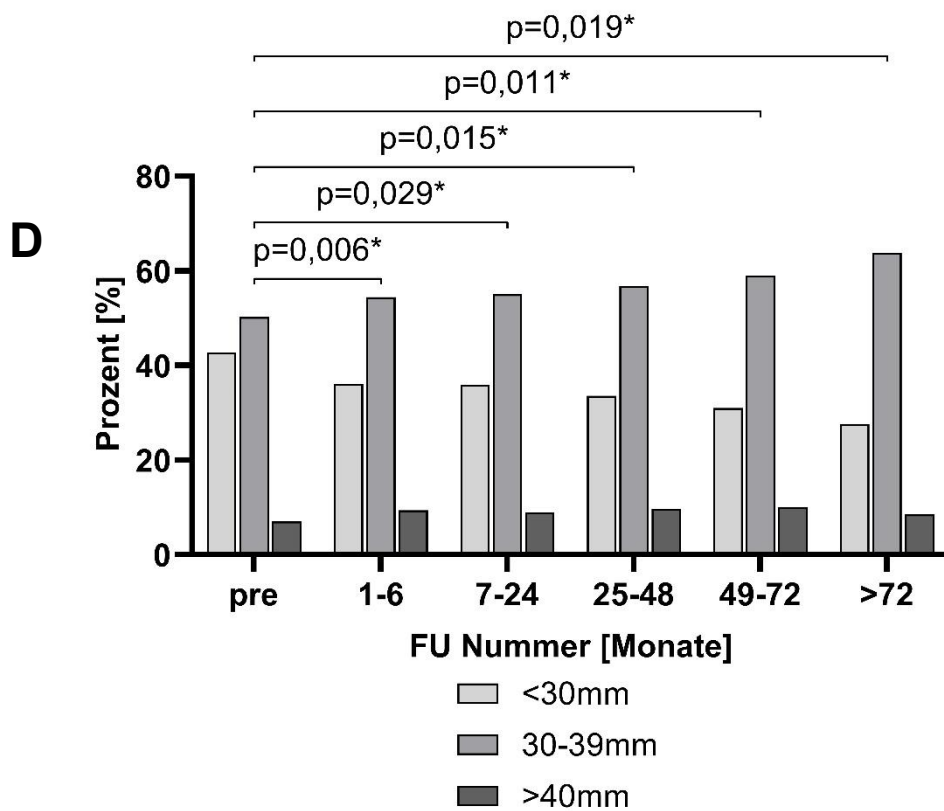


Abbildung 5: Rechtsventrikuläre Größe, kategorisiert

Die Prozentwerte (%) stellen den Anteil der Patienten an der Gesamtpatientenzahl pro FU-Gruppierung und FU dar.

[A]: 1FU-Gruppe, [B]: 3FU-Gruppe, [C]: 5FU-Gruppe, [D]: Gesamtkohorte

Pre – Vor Implantation, *RV* – Rechter Ventrikel/Rechtsventrikulär

Tabelle 10: Mittelwerte der Rechtsventrikulären Größe, absolut

Mittelwerte						
Gruppe	Pre	FU1	FU2	FU3	FU4	FU5
1 FU	32,23	33,83				
2 FU	30,82	31,39	31,82			
3 FU	31,03	31,43	32,66	32,11		
4 FU	31,66	31,90	31,93	31,93	32,37	
5 FU	29,98	30,52	31,35	31,92	31,73	31,45
Alle	31,01	31,65	31,85	31,97	31,99	31,45

FU – Follow-up, Pre – Vor Implantation

Tabelle 11: Mediane der Rechtsventrikulären Größe, kategorisiert

Mediane						
1 FU	2,00	2,00				
2 FU	2,00	2,00	2,00			
3 FU	2,00	2,00	2,00	2,00		
4 FU	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	
5 FU	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Alle	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00

FU – Follow-up, Pre – Vor Implantation

3.2.1.4 Trikuspidalinsuffizienz

Als weiteres strukturelles Merkmal wurde der Insuffizienzgrad der Trikuspidalklappe beurteilt. Hierbei wurden mittels TTE anhand des CW-Dopplers die Größe der Vena contracta und des Insuffizienzjets im 4-Kammerblick optisch bewertet. Eine Verminderung des Insuffizienzgrades über die Zeit ist mit einem positiven Outcome der Studie assoziiert.

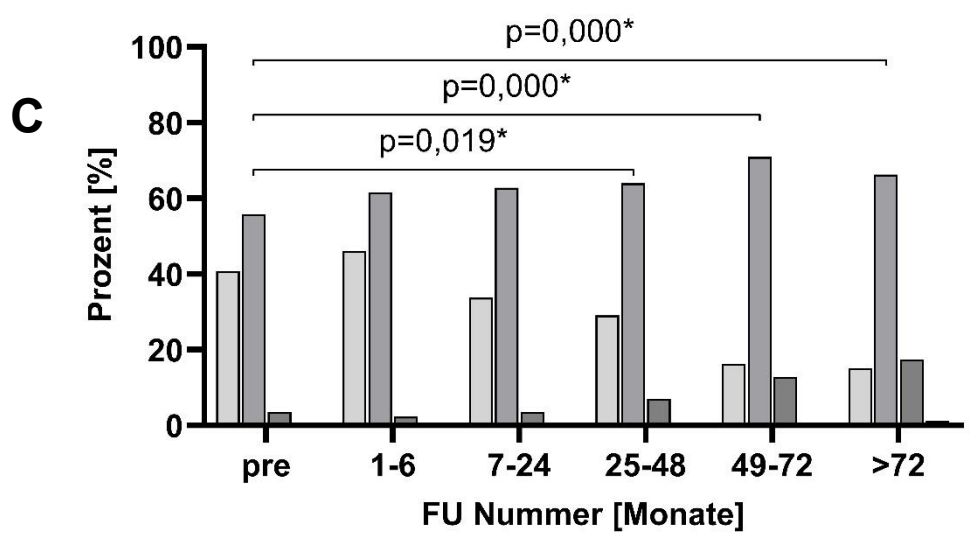
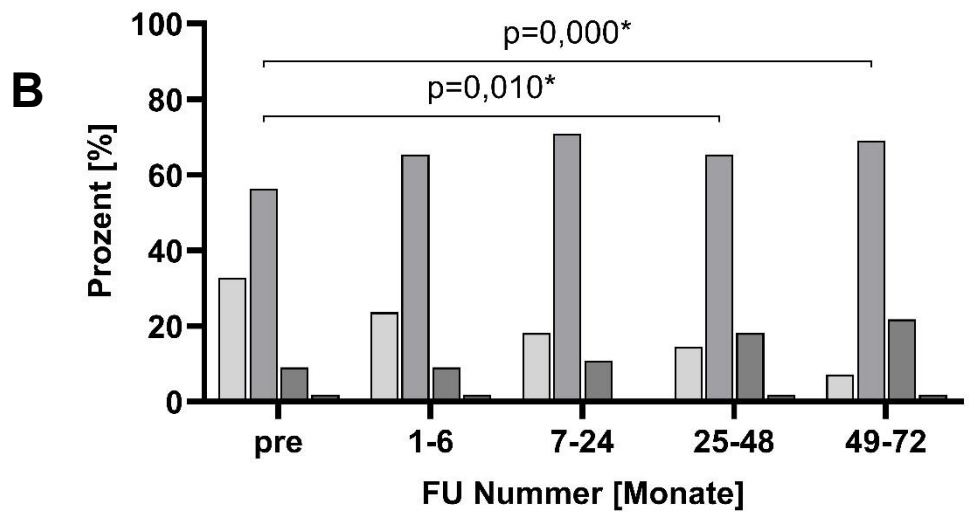
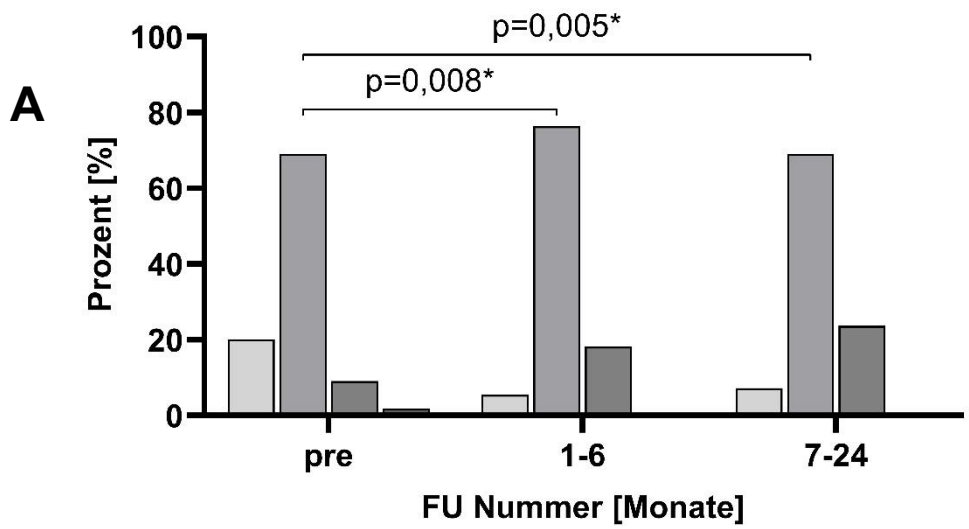
Abbildung 6 zeigt die TI der Patienten vor und nach Implantation eines Therapiesystems zur kardialen Resynchronisation - signifikante Werte sind mit einem Asterisk gekennzeichnet. Die Patienten wurden anhand der Anzahl der durchlaufenen FU-Zeiträume gruppiert - die Gruppe mit einem FU und die Gruppe mit drei FUs sind graphisch nicht dargestellt, da diese keine signifikante Veränderung zeigten. Statistisch erfolgte die Einteilung der TI mittels

Echokardiografie in die Grade 1-3. Hierbei entsprach der Zahlenwert 1 einer TI vom Grad I, der Zahlenwert 2 einer TI vom Grad II und der Zahlenwert 3 einer TI vom Grad III. Die Prozentwerte stellen den Anteil der Patienten an der Gesamtpatientenzahl pro FU-Gruppierung und FU dar.

Aus Tabelle 12 können die Mittelwerte und Mediane aller Patientengruppierungen bezüglich der TI entnommen werden.

Bei der Patientengruppe mit zwei FUs zeigte sich nach dem ersten und dem zweiten FU jeweils eine signifikante Verschlechterung der TI zum Ausgangswert. Ebenso ließ sich bei Patienten mit vier FUs eine kontinuierliche Verschlechterung der TI feststellen, welche sich ab dem dritten FU als signifikant darstellte. Auch bei Patienten mit fünf FUs zeigte sich eine signifikante kontinuierliche Verschlechterung der TI ab dem dritten FU bis zum Ende der Datengewinnung. Ebenso verschlechterte sich bei der Gesamtkohorte die TI kontinuierlich - hierbei waren die Werte bei allen FUs signifikant.

Grundsätzlich lag bei allen Patientengruppen und der Gesamtkohorte bereits vor Therapiebeginn eine leichte TI vor. Tendenziell verschlechterte sich diese auch nach der Implantation weiter kontinuierlich - meist auch im signifikanten Bereich. Insgesamt blieben die TI-Werte aber bei allen Gruppen über den gesamten Zeitraum stabil und gingen im Median nie über den TI Grad I hinaus.



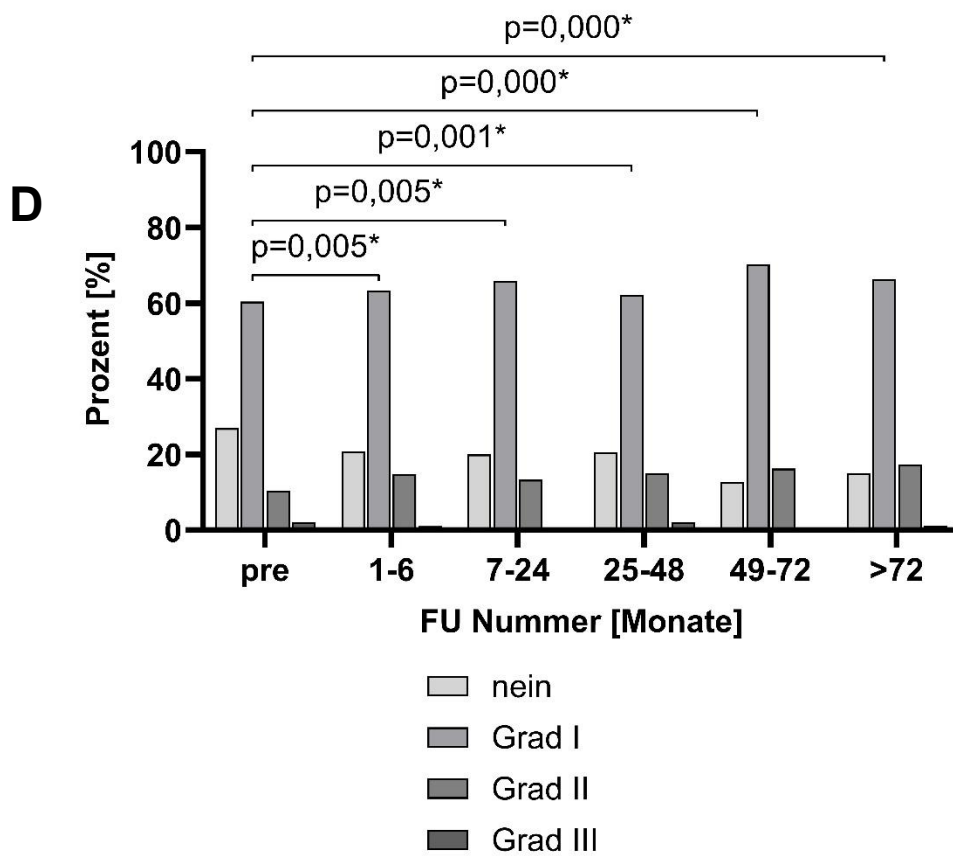


Abbildung 6: Trikuspidalinsuffizienz

Die Prozentwerte (%) stellen den Anteil der Patienten an der Gesamtpatientenzahl pro FU-Gruppierung und FU dar.

[A]: 2FU-Gruppe, [B]: 4FU-Gruppe, [C]: 5FU-Gruppe, [D]: Gesamtkohorte

Pre – Vor Implantation

Tabelle 12: Mittelwerte und Mediane der Trikuspidalinsuffizienz

Mittelwerte						
Gruppe	Pre	FU1	FU2	FU3	FU4	FU5
1 FU	1,11	1,16				
2 FU	0,93	1,13	1,16			
3 FU	1,20	1,25	1,20	1,30		
4 FU	0,80	0,89	0,93	1,07	1,18	
5 FU	0,63	0,66	0,70	0,78	0,97	1,05
Alle	0,88	0,96	0,95	0,99	1,05	1,05
Mediane						
1 FU	1,00	1,00				
2 FU	1,00	1,00	1,00			
3 FU	1,00	1,00	1,00	1,00		
4 FU	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	
5 FU	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Alle	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00

FU – Follow-up, Pre – Vor Implantation

3.2.1.5 Systolischer Pulmonalarterieller Druck

Als weiterer funktioneller Marker wurde der PAPsys bestimmt. Hierbei wurde mittels TTE anhand des CW-Dopplers die maximale Flussgeschwindigkeit über der Trikuspidalklappe im 4-Kammerblick ermittelt - per Umrechnung via modifizierter Bernoulli-Gleichung konnte der PAPsys annähernd angegeben werden. Bei dieser Arbeit wurde auf die Addition des ZVD verzichtet, da dieser als konstant angenommen wurde. Eine Verminderung des PAPsys über die Zeit ist mit einem positiven Outcome der Studie assoziiert.

Abbildung 7 zeigt den PAPsys der Patienten vor und nach Implantation eines Therapiesystems zur kardialen Resynchronisation im Boxplot - signifikante Werte sind mit einem Asterisk gekennzeichnet. Die Patienten wurden anhand der Anzahl der durchlaufenen FU-Zeiträume gruppiert - lediglich die Gruppe mit vier FUs, die Gruppe mit fünf FUs und die Gesamtkohorte sind graphisch dargestellt,

da die diese als einzige eine signifikante Veränderung zeigten. Der PAPsys ist statistisch absolut in mmHg angegeben.

Aus Tabelle 13 können die Mittelwerte aller Patientengruppierungen bezüglich des PAPsys entnommen werden.

Der PAPsys zeigte eine signifikante Senkung bei der Patientengruppe mit vier FUs im ersten FU-Zeitraum. Dieselbe signifikante Veränderung fand ebenso bei Patienten mit fünf FUs statt. Lediglich bei der Gesamtkohorte zeigte sich auch nach zwei FUs eine signifikante Senkung des PAPsys.

Grundsätzlich zeigte sich zwar im Verlauf bei den meisten Patientengruppen und der Gesamtkohorte eine Tendenz zu einem Sinken des PAPsys - die Veränderungen waren allerdings zum Großteil statistisch nicht signifikant.

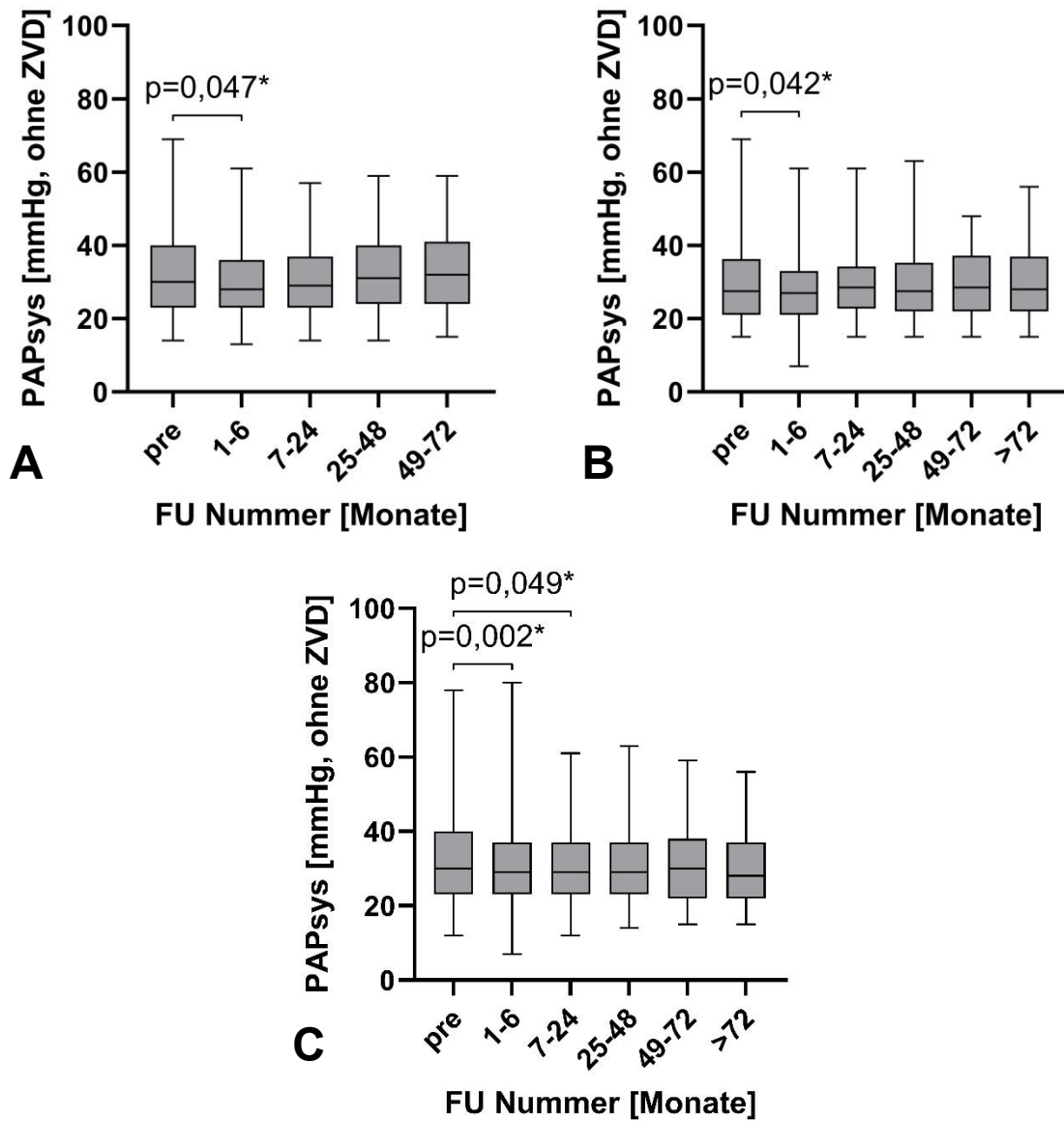


Abbildung 7: PAPsys

[A]: 4FU-Gruppe, [B]: 5FU-Gruppe, [C]: Gesamtkohorte

mmHg – Millimeter Quecksilbersäule, PAPsys – Systolischer Pulmonalerterieller Druck, Pre – Vor Implantation, ZVD – Zentralvenöser Druck

Tabelle 13: Mittelwerte des PAPsys

Mittelwerte						
Gruppe	Pre	FU1	FU2	FU3	FU4	FU5
1 FU	36,85	36,26				
2 FU	31,49	28,68	30,39			
3 FU	34,44	33,21	31,51	31,46		
4 FU	32,51	30,00	30,95	32,10	33,10	
5 FU	30,17	28,04	29,26	29,63	29,57	29,98
Alle	32,77	30,86	30,42	30,90	31,05	29,98

FU – Follow-up, Pre – Vor Implantation

3.2.2 Linker Ventrikel

3.2.2.1 Linksventrikuläre Funktion

Die LV-Funktion beschreibt orientierend die Funktionsfähigkeit des linken Ventrikels. Hierbei wurde mittels TTE die Pumpfunktion qualitativ in verschiedenen Schnittebenen beurteilt und in eine normale, leichtgradig reduzierte, mittelgradig reduzierte und hochgradig reduzierte Funktion eingeteilt.

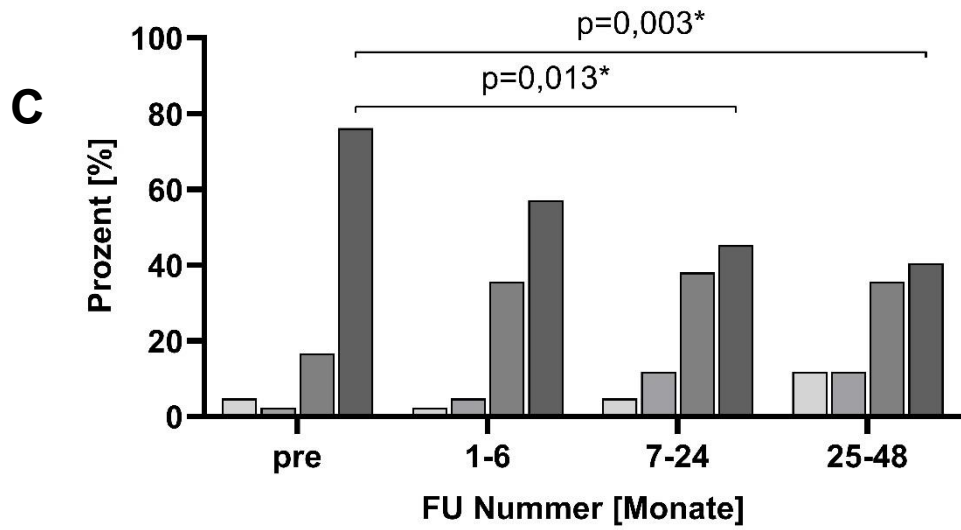
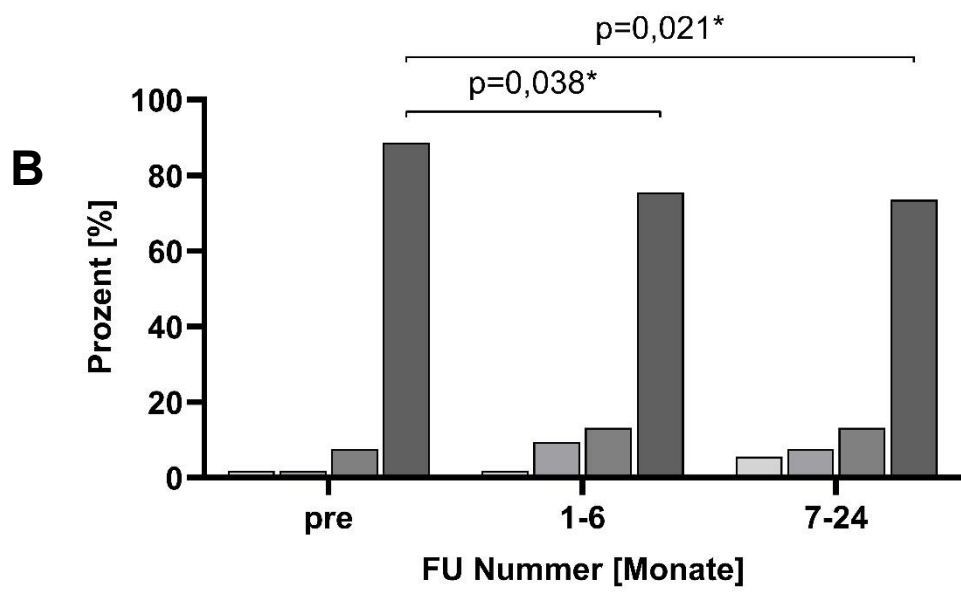
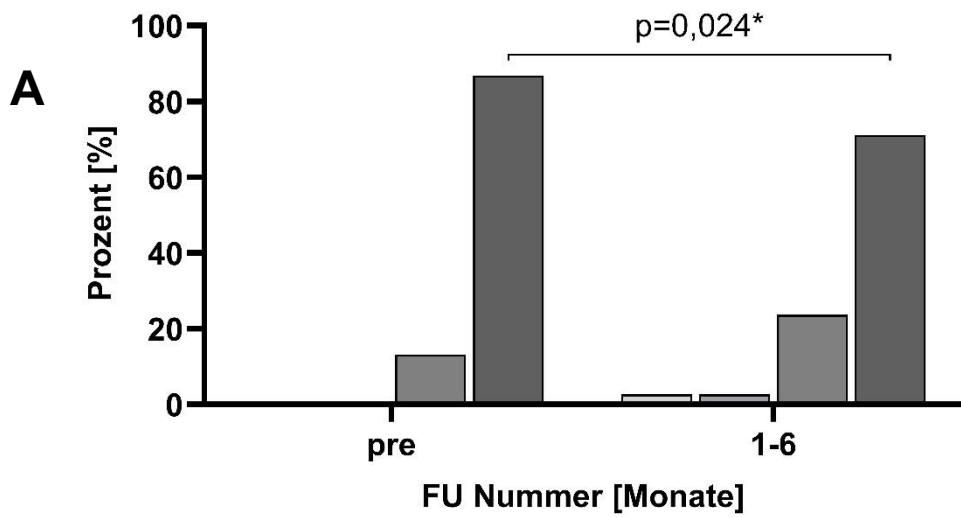
In dieser Arbeit diente die LV-Funktion als wichtigster qualitativer Parameter zur Beurteilung der Veränderung des linken Ventrikels. Hierbei ist eine höhergradige Verbesserung der LV-Funktion im Verlauf mit einem erfolgreicherem Outcome der Studie und einem guten Ansprechen der kardialen Resynchronisationstherapie assoziiert.

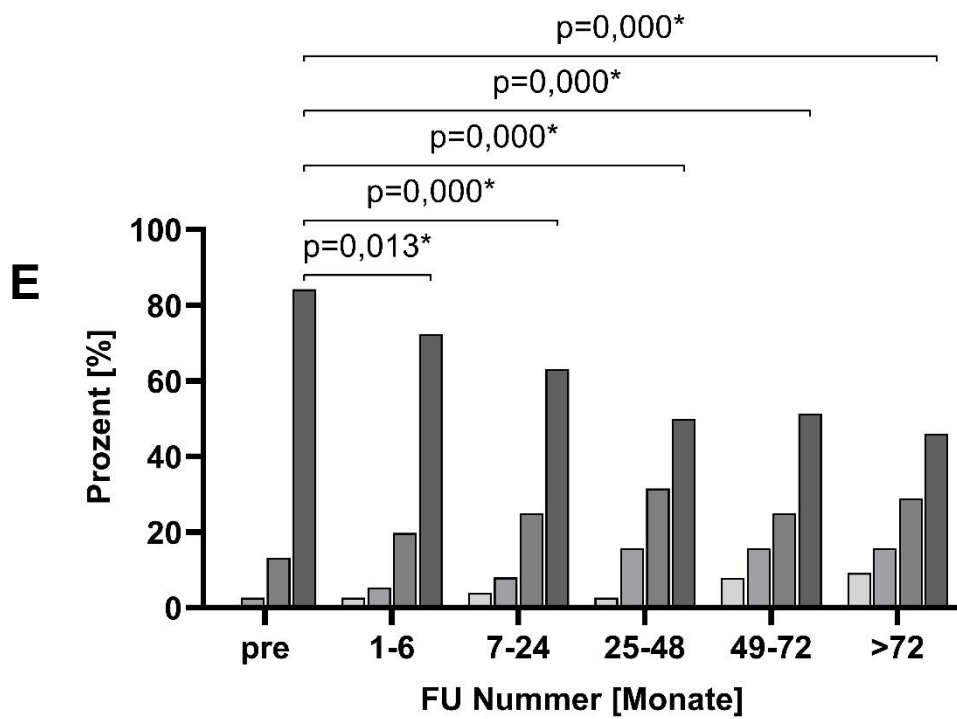
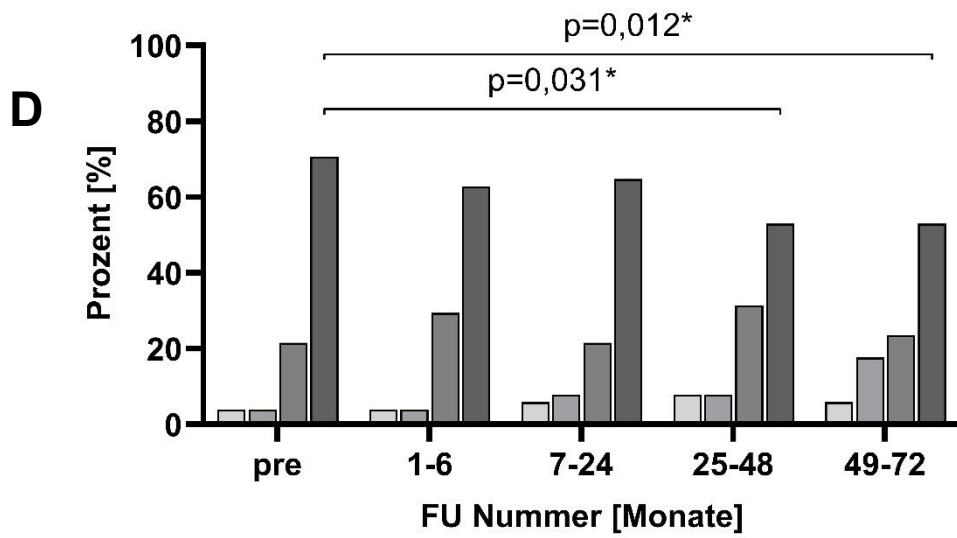
Abbildung 8 zeigt die LV-Funktion der Patienten vor und nach Implantation eines Therapiesystems zur kardialen Resynchronisation im Balkendiagramm - signifikante Werte sind mit einem Asterisk gekennzeichnet. Die Patienten wurden anhand der Anzahl der durchlaufenen FU-Zeiträume gruppiert. Statistisch erfolgte die Einteilung der LV-Funktion mittels Echokardiografie in die Grade 1-4. Hierbei entsprach der Zahlenwert 1 einer normalen, der Zahlenwert 2 einer leichtgradig reduzierten, der Zahlenwert 3 einer mittelgradig reduzierten, und der Zahlenwert 4 einer hochgradig reduzierten LV-Funktion. Die Prozentwerte stellen den Anteil der Patienten an der Gesamtpatientenzahl pro FU-Gruppierung und FU dar.

Aus Tabelle 14 können die Mittelwerte und Mediane aller Patientengruppierungen bezüglich der LV-Funktion entnommen werden.

Signifikante Verbesserung zeigten sich bei allen Patientengruppen und der Gesamtkohorte zu fast allen FU-Zeitpunkten - hierbei ergab sich eine kontinuierliche Verbesserung der LV-Funktion über den Zeitverlauf. Bei der Patientengruppe mit vier FUs zeigte sich eine signifikante Verbesserung der LV-Funktion erst ab dem dritten FU, bei Patienten mit drei FUs erst ab dem zweiten FU.

Grundsätzlich lagen bei allen Patientengruppen und auch bei der Gesamtkohorte vor Implantation eine hochgradig reduzierte LV-Funktion vor. Bei den FU-Gruppen mit drei, vier und fünf FUs und der Gesamtkohorte konnte diese im Median um einen Grad gesenkt werden.





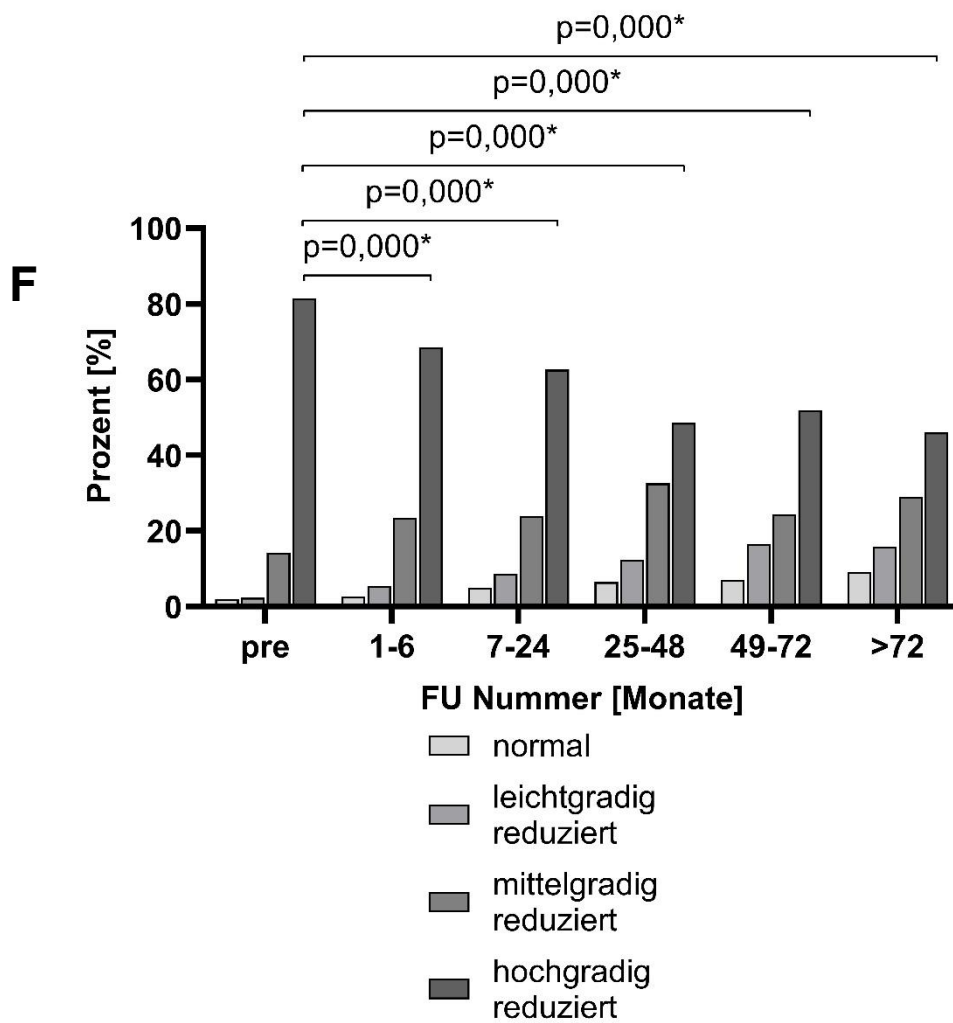


Abbildung 8: Linksventrikuläre Funktion

Die Prozentwerte (%) stellen den Anteil der Patienten an der Gesamtpatientenzahl pro FU-Gruppierung und FU dar.

[A]: 1FU-Gruppe, [B]: 2FU-Gruppe, [C]: 3FU-Gruppe, [D]: 4FU-Gruppe, [E]: 5FU-Gruppe, [F]: Gesamtkohorte

LV – Linker Ventrikel/Linksventrikulär. Pre – Vor Implantation

Tabelle 14: Mittelwerte und Mediane der Linksventrikulären Funktion

Mittelwerte						
Gruppe	Pre	FU1	FU2	FU3	FU4	FU5
1 FU	3,87	3,63				
2 FU	3,83	3,62	3,55			
3 FU	3,64	3,48	3,24	3,05		
4 FU	3,59	3,51	3,45	3,29	3,24	
5 FU	3,82	3,62	3,47	3,29	3,20	3,12
Alle	3,75	3,58	3,44	3,23	3,21	3,12
Mediane						
1 FU	4,00	4,00				
2 FU	4,00	4,00	4,00			
3 FU	4,00	4,00	3,00	3,00		
4 FU	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00	
5 FU	4,00	4,00	4,00	3,50	4,00	3,00
Alle	4,00	4,00	4,00	3,00	4,00	3,00

FU – Follow-up, Pre – Vor Implantation

3.2.2.2 Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Die LVEF beschreibt den prozentuellen Anteil des aus dem linken Ventrikel gepumpten Blutes während der Systole. Sie dient zur quantitativen Beurteilung der LV-Funktion und wurde ebenfalls mittels TTE bestimmt. Hierbei wurde im 2- und 4-Kammerblick die biplane Methode nach Simpson angewendet.

In dieser Arbeit diente die LVEF als wichtigster quantitativer Parameter zur Beurteilung der Veränderung des linken Ventrikels. Hierbei ist eine höhergradige Verbesserung der LVEF im Verlauf mit einer guten Wirkung der kardialen Resynchronisationstherapie und einem erfolgreicherem Outcome der Studie assoziiert.

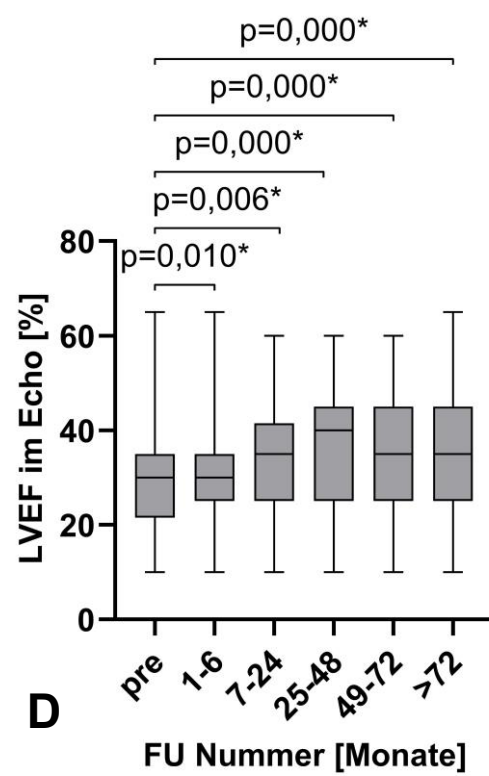
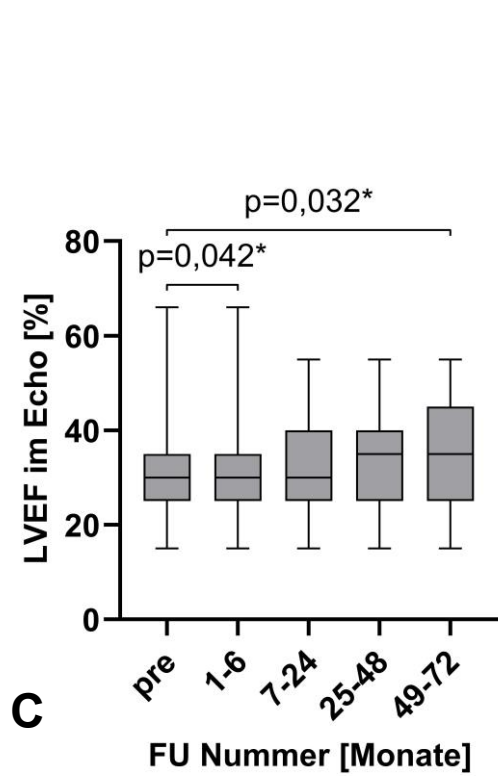
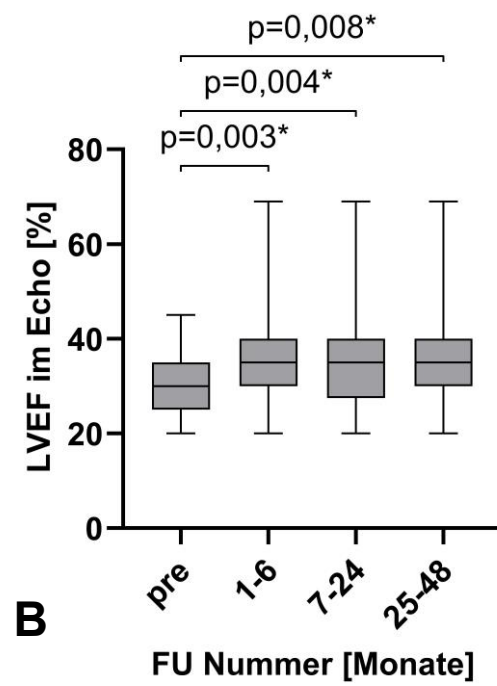
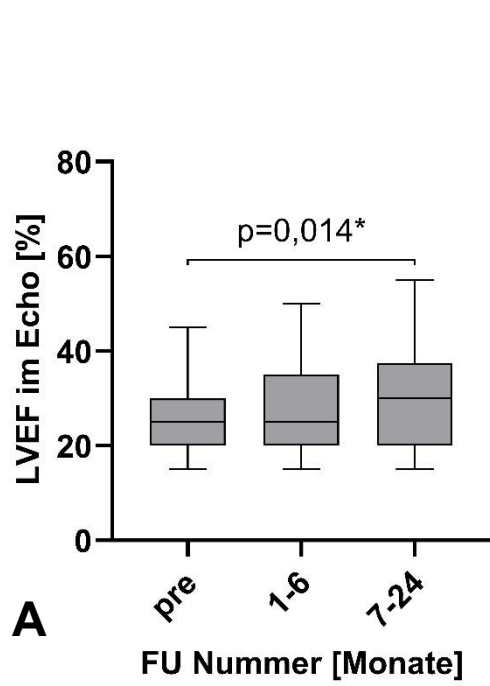
Abbildung 9 zeigt die LVEF der Patienten vor und nach Implantation eines Therapiesystems zur kardialen Resynchronisation im Boxplot - signifikante Werte sind mit einem Asterisk gekennzeichnet. Die Patienten wurden anhand der Anzahl der durchlaufenen FU-Zeiträume gruppiert - die Gruppe mit einem FU ist

graphisch nicht dargestellt, die diese keine signifikante Veränderung zeigte. Statistisch erfolgte die Darstellung der LVEF mittels Echokardiografie in Prozent.

Aus der Tabelle 15 können die Mittelwerte und Mediane aller Patientengruppierungen bezüglich der LVEF entnommen werden.

Bei den Patientengruppen mit drei und fünf FUs sowie bei der Gesamtkohorte zeigte sich bei jedem FU im Mittel eine signifikante Erhöhung der LVEF im Vergleich zum Startwert. Bei Patienten mit drei FUs stieg die LVEF kontinuierlich um 6,03 % von 29,21 % vor Implantation auf 35,24 % nach drei FUs an. Es zeigte sich ebenso eine kontinuierliche Verbesserung bei Patienten mit fünf FUs bis zum dritten FU um 6,33 % von anfangs 29,93 % auf 36,26 %. Nach vier und fünf FUs sank die LVEF bei dieser Patientengruppe wieder leicht auf 35,63 % - die Verbesserung blieb jedoch trotzdem signifikant. Bei der Gesamtkohorte ergab sich ebenso eine signifikante und kontinuierliche Erhöhung der LVEF bis zum dritten FU um 6,66 % von 28,69 % auf 35,35 %. Der Spitzenwert wurde mit 35,63 % nach fünf FUs erreicht. Bei den Patientengruppen mit zwei und vier FUs ergaben sich ebenso jeweils bis zum Ende des Beobachtungszeitraums signifikante Verbesserungen der LVEF. Hierbei stieg die LVEF bei Patienten mit zwei FUs um 3,78 % von 26,76 % auf 30,54 %. Bei Patienten mit vier FUs erhöhte sich die LVEF nach dem vierten FU um 4,13 % von beginnenden 30,49 % auf 34,62 % am Ende.

Grundsätzlich lag bei allen Patientengruppen und der Gesamtkohorte im Median eine maximale LVEF von 30 % vor Implantation vor. Bei der Gruppe mit einem FU lag eine LVEF von 25 % und bei der Gruppe mit zwei FUs eine LVEF von 25 % im Median vor. Bis Beobachtungsende stiegen bei fast allen Gruppen die Werte um 5% im Median - nur bei der Gruppe mit einem FU lediglich um 2 %. Eine signifikante und kontinuierliche Steigerung war deutlich zu erkennen.



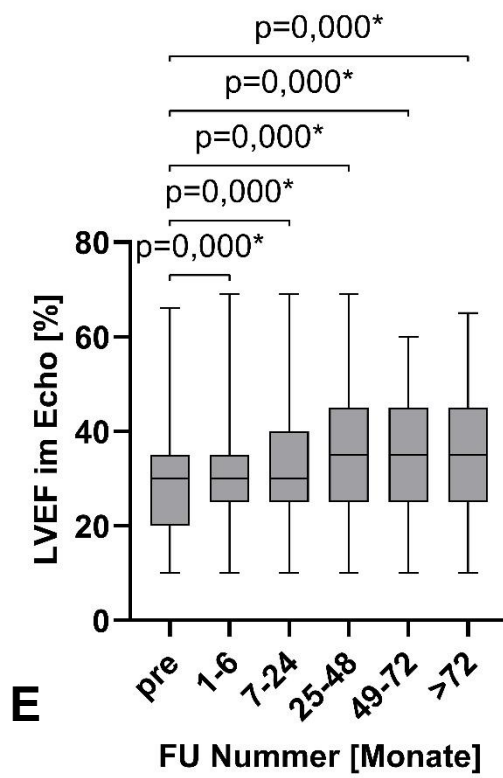


Abbildung 9: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

[A]: 2FU-Gruppe, [B]: 3FU-Gruppe, [C]: 4FU-Gruppe, [D]: 5FU-Gruppe, [E]: Gesamtkohorte

LVEF – Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, Pre – Vor Implantation

Tabelle 15: Mittelwerte und Mediane der Linksventrikulären Ejektionsfraktion

Mittelwerte						
Gruppe	Pre	FU1	FU2	FU3	FU4	FU5
1 FU	25,87	29,19				
2 FU	26,76	28,78	30,54			
3 FU	29,21	34,33	35,09	35,24		
4 FU	30,49	32,28	32,69	34,10	34,62	
5 FU	29,93	32,09	33,72	36,26	35,79	35,63
Alle	28,69	30,95	33,04	35,35	35,31	35,63
Mediane						
1 FU	25,00	27,00				
2 FU	25,00	25,00	30,00			
3 FU	30,00	35,00	35,00	35,00		
4 FU	30,00	30,00	30,00	35,00	35,00	
5 FU	30,00	30,00	35,00	40,00	35,00	35,00
Alle	30,00	30,00	30,00	35,00	35,00	35,00

FU – Follow-up, Pre – Vor Implantation

3.2.2.3 Diastolische Dysfunktion

Als weiteres strukturelles Merkmal wurde der Grade einer diastolischen Dysfunktion des linken Ventrikels beurteilt, welche eine Füllungsstörung in der Entspannungsphase des Herzens beschreibt. Hierbei wurden mittels TTE anhand des PW-Dopplers Flussgeschwindigkeiten über der Mitralklappe gemessen und der E/A-Quotient bestimmt. Eine Verminderung einer bestehenden diastolischen Insuffizienz über die Zeit ist mit einem positiven Outcome der Studie assoziiert.

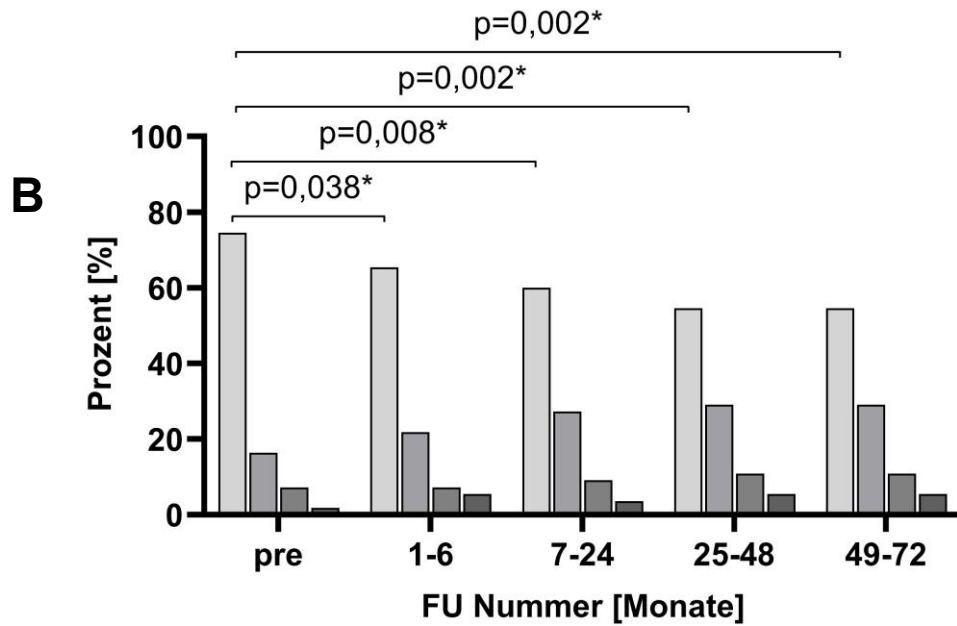
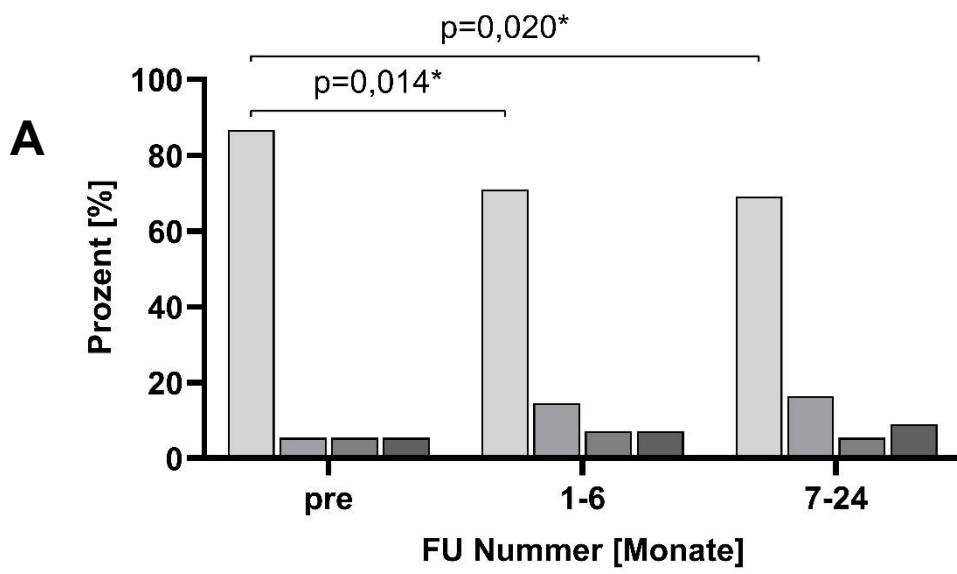
Abbildung 10 zeigt die diastolische Dysfunktion der Patienten vor und nach Implantation eines Therapiesystems zur kardialen Resynchronisation - signifikante Werte sind mit einem Asterisk gekennzeichnet. Die Patienten wurden anhand der Anzahl der durchlaufenen FU-Zeiträume gruppiert - die Gruppen mit einem und mit drei FUs sind graphisch nicht dargestellt, da diese keine signifikante Veränderung zeigten. Statistisch erfolgte die Einteilung der

diastolischen Dysfunktion mittels Echokardiografie in die Grade 1-3. Hierbei entsprach der Zahlenwert 1 einer diastolischen Dysfunktion Grad I, der Zahlenwert 2 einer diastolischen Dysfunktion vom Grad II und der Zahlenwert 3 einer diastolischen Dysfunktion vom Grad III. Die Prozentwerte stellen den Anteil der Patienten an der Gesamtpatientenzahl pro FU-Gruppierung und FU dar.

Aus Tabelle 16 können die Mittelwerte und Mediane aller Patientengruppierungen bezüglich der diastolischen Dysfunktion entnommen werden.

Es zeigten sich bei den Patientengruppen mit zwei, vier und fünf FUs und bei der Gesamtkohorte zu jedem Zeitpunkt der Datengewinnung signifikante und kontinuierliche Verschlechterungen der diastolischen Dysfunktion. Bei den restlichen Patientengruppen ließ sich keine signifikante Veränderung des Grades der Dysfunktionen feststellen.

Grundsätzlich lag der Grad der Dysfunktion im Mittel immer unter dem Grad I. Somit konnte der Großteil der Patienten durchgehend eine normale diastolische Funktion vorweisen. Dies zeigte sich auch in den Medianen, die sich meist beim Zahlenwert 0 befanden. Lediglich bei der Gruppe mit fünf FUs und der Gesamtkohorte war eine diastolische Dysfunktion vom Grad I nach fünf FUs zu verzeichnen - bei der Gruppe mit vier FUs ebenso nach vier FU-Zeiträumen.



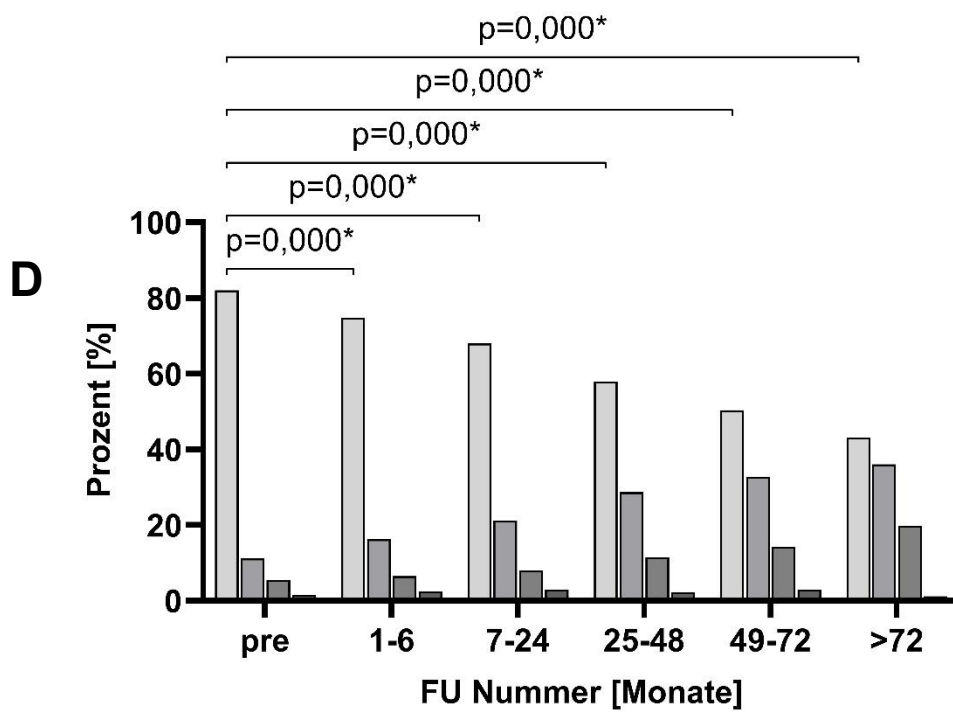
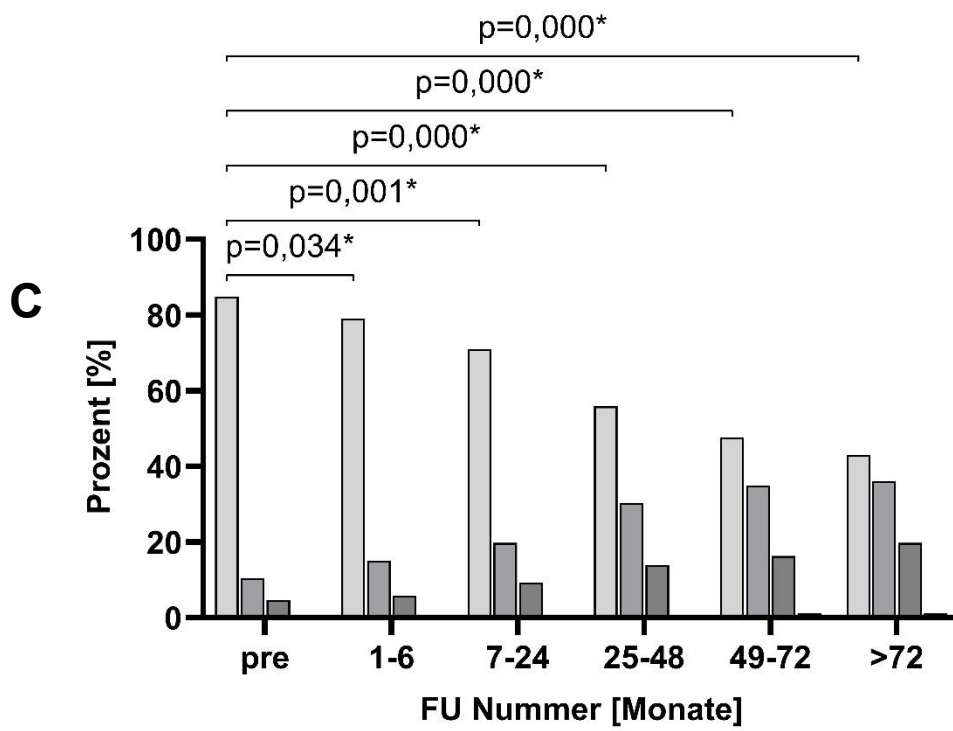


Abbildung 10: Diastolische Dysfunktion

Die Prozentwerte (%) stellen den Anteil der Patienten an der Gesamtpatientenzahl pro FU-Gruppierung und FU dar.

[A]: 2FU-Gruppe, [B]: 4FU-Gruppe, [C]: 5FU-Gruppe, [D]: Gesamtkohorte

Pre – Vor Implantation

Tabelle 16: Mittelwerte und Mediane der Diastolischen Funktionsstörung

Mittelwerte						
Gruppe	Pre	FU1	FU2	FU3	FU4	FU5
1 FU	0,16	0,24				
2 FU	0,33	0,51	0,55			
3 FU	0,27	0,30	0,36	0,45		
4 FU	0,36	0,53	0,56	0,67	0,67	
5 FU	0,20	0,27	0,38	0,58	0,71	0,79
Alle	0,26	0,37	0,46	0,58	0,70	0,79
Mediane						
1 FU	0,00	0,00				
2 FU	0,00	0,00	0,00			
3 FU	0,00	0,00	0,00	0,00		
4 FU	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
5 FU	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	1,00
Alle	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00

FU – Follow-up, Pre – Vor Implantation

3.2.2.4 Linksventrikuläre Größe

Als ein strukturelles Merkmal des linken Ventrikels wurde dessen Größe bestimmt. Hierbei wurde mittels TTE der maximale Abstand zwischen der linken Herzwand und dem Interventrikularseptum in der parasternalen langen Achse in der Diastole gemessen. Eine Verkleinerung des Durchmessers eines dilatierten Ventrikels über die Zeit ist mit einem positiven Outcome der Studie assoziiert.

Abbildung 11 zeigt die LV-Größe der Patienten vor und nach Implantation eines Therapiesystems zur kardialen Resynchronisation absolut im Balkendiagramm - signifikante Werte sind mit einem Asterisk gekennzeichnet. Die Patienten wurden anhand der Anzahl der durchlaufenen FU-Zeiträume gruppiert - lediglich die

Gruppen mit vier und mit fünf FUs und die Gesamtkohorte sind graphisch dargestellt, die diese als einzige eine signifikante Veränderung zeigten. Statistisch erfolgte die Darstellung der LV-Größe mittels Echokardiografie in absoluten Werten.

Aus der Tabellen 17 können die Mittelwerte aller Patientengruppierungen bezüglich der LV-Größe entnommen werden.

Bei Patienten mit fünf FUs zeigte sich eine signifikante Verkleinerung des LV-Durchmessers bei jedem FU. Insgesamt verkleinerte sich der linke Ventrikel im Zeitraum über 72 Monaten von 60,69 mm auf 57,93 mm. Der kleinste Wert wurde mit 57,07 mm nach drei FUs erreicht. Auch bei der Gesamtkohorte verkleinerte sich der linke Ventrikel im Laufe des Beobachtungszeitraums. Hier zeigten sich nach zwei FUs konstant niedrigere Werte im Vergleich zur Anfangsgröße im signifikanten Bereich. Insgesamt verkleinerte sich der linke Ventrikel nach über 72 Monaten um 2,44 mm von 60,37 mm auf 57,93 mm. Der kleinste Wert wurde mit 57,15 mm nach drei FUs gemessen. Bei Patienten mit vier FUs zeigte sich lediglich nach zwei FUs eine signifikante Verkleinerung des linken Ventrikels - im weiteren Verlauf blieb der Ventrikel zwar schmaler als bei seinem Startwert, die Veränderungen waren allerdings nicht signifikant. Bei den weiteren Patientengruppen zeigte sich im Beobachtungszeitraum keine signifikante Veränderung.

Grundsätzlich waren bei allen Patientengruppen und der Gesamtkohorte die linken Ventrikel vor Therapiebeginn dilatiert. Tendenziell nahm die Dilatation der Ventrikel nach dem Therapiestart meist ab - teilweise auch im signifikanten Bereich, wobei die absolute Veränderung meist unter 3 mm lag.

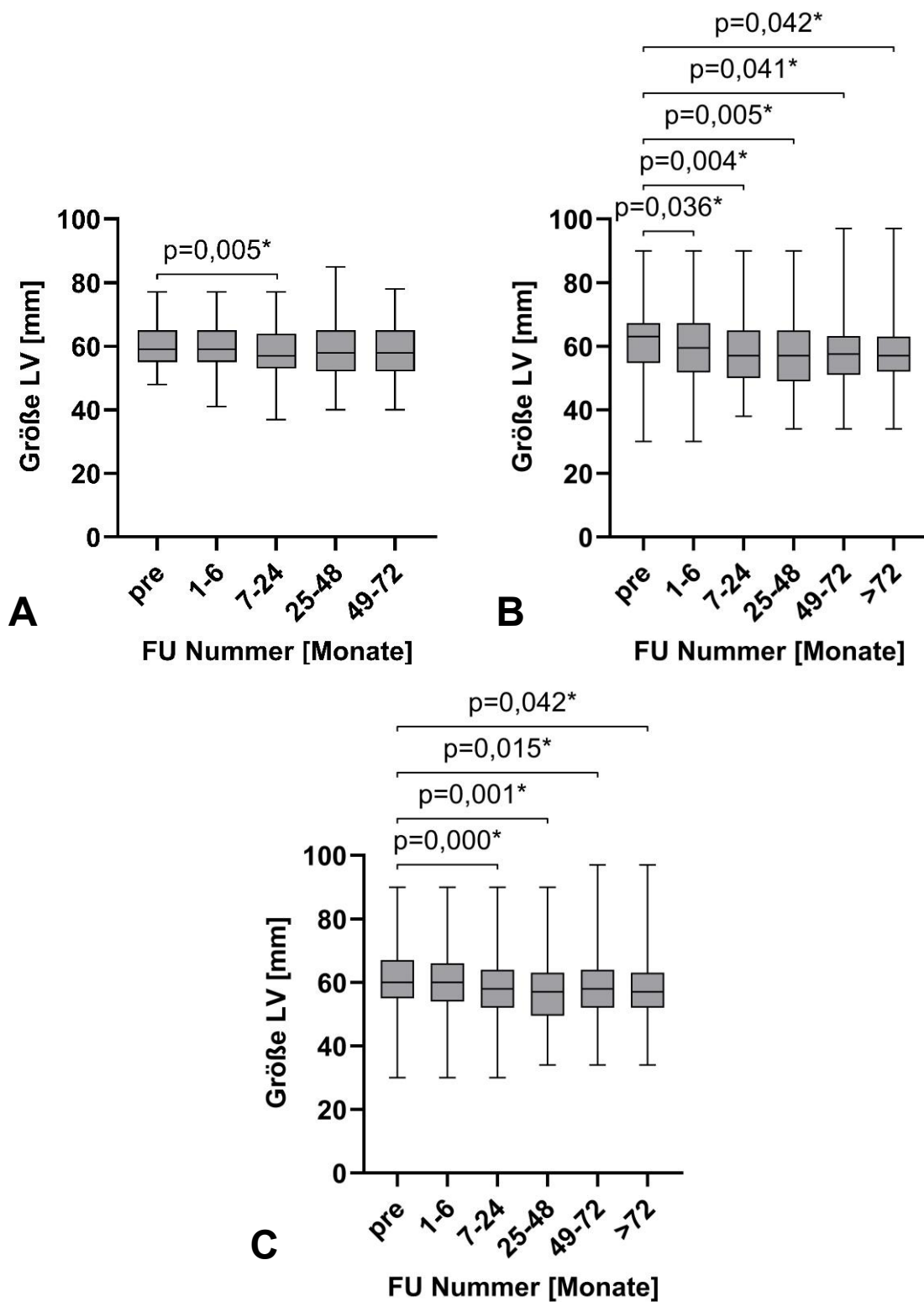


Abbildung 11: Linksventrikuläre Größe, absolut

[A]: 4FU-Gruppe, [B]: 5FU-Gruppe, [C]: Gesamtkohorte

mm – Millimeter, LV – Linker Ventrikel/Linksventrikulär, Pre – Vor Implantation

Tabelle 17: Mittelwerte der Linksventrikulären Größe

Mittelwerte						
Gruppe	Pre	FU1	FU2	FU3	FU4	FU5
1 FU	63,39	63,33				
2 FU	60,78	60,62	60,22			
3 FU	57,15	57,43	55,33	55,60		
4 FU	59,87	59,21	57,30	58,60	58,55	
5 FU	60,69	59,31	57,50	57,07	57,81	57,93
Alle	60,37	59,85	57,69	57,15	58,11	57,93

FU – Follow-up, Pre – Vor Implantation

3.2.2.5 Klappeninsuffizienzen des linken Ventrikels

Als weiteres strukturelles Merkmal wurde der Insuffizienzgrad der Mitralklappe und Aortenklappe beurteilt. Zur Beurteilung wurden mittels TTE anhand des CW-Dopplers jeweils die Größe der Vena contracta und des Insuffizienzjets im 4-Kammerblick optisch bewertet. Eine Verminderung des Insuffizienzgrades über die Zeit ist mit einem positiven Outcome der Studie assoziiert.

Statistisch erfolgte die Einteilung der Insuffizienzen mittels Echokardiografie in die Grade 1-3. Hierbei entsprach der Zahlenwert 1 einer Insuffizienz vom Grad I, der Zahlenwert 2 einer Insuffizienz vom Grad II und der Zahlenwert 3 einer Insuffizienz vom Grad III.

Grundsätzlich lag bei allen Patientengruppen und bei der Gesamtkohorte vor Implantation eine MI vom Grad I im Median vor. Diese persistierte bei allen Patientengruppen über den gesamten Beobachtungszeitraum. Des Weiteren wiesen die meisten Patienten weder vor oder nach Therapiebeginn eine höhergradige Insuffizienz der Aortenklappe auf - die Mediane lagen ubiquitär bei einem Wert von 0, welcher für eine normale Klappenfunktion kodiert.

3.2.3. Status gemäß New York Heart Association

Zur Beurteilung des klinischen Allgemeinzustandes der Patienten wurde der NYHA-Status vor Implantation und bei jedem FU bestimmt. Dieser wurde im Rahmen der Patientenanamnese ermittelt. Eine Verminderung des NYHA-Status

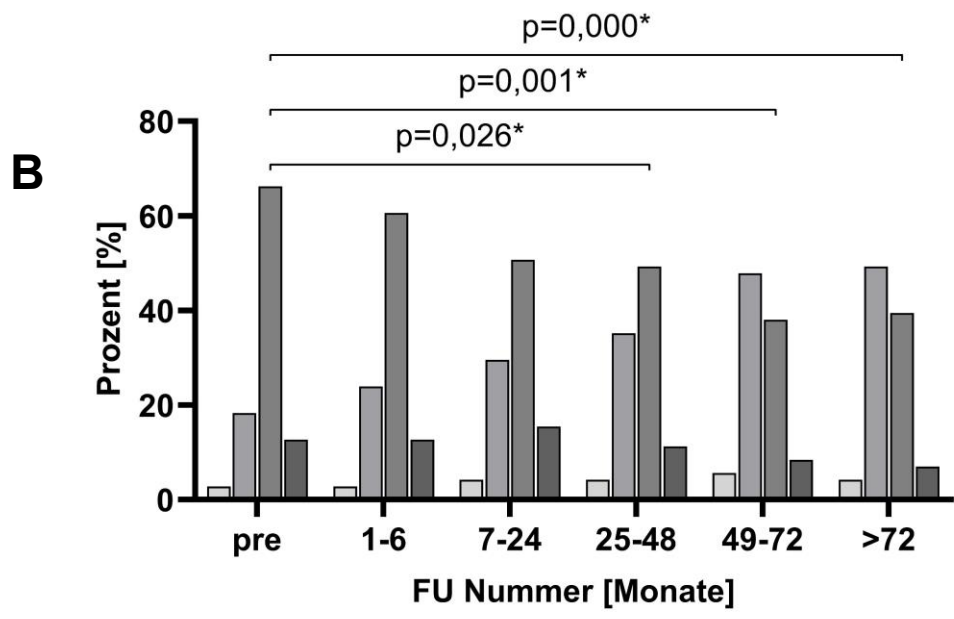
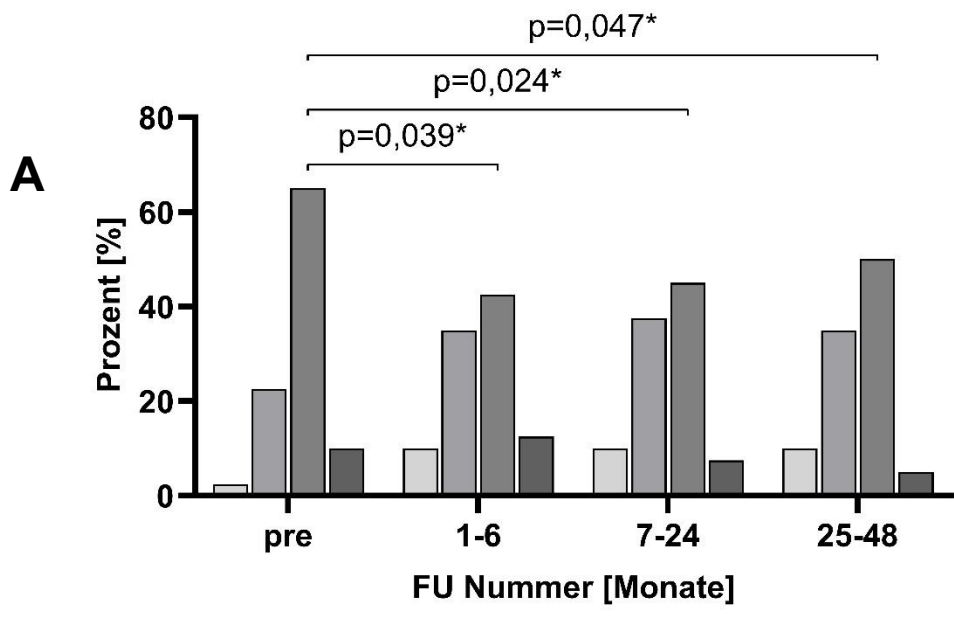
ist mit einer guten Wirkung der kardialen Resynchronisationstherapie und einem positiven Outcome der Studie assoziiert.

Abbildung 12 zeigt den NYHA-Status der Patienten vor und nach Implantation eines Therapiesystems zur kardialen Resynchronisation - signifikante Werte sind mit einem Asterisk gekennzeichnet. Die Patienten wurden anhand der Anzahl der durchlaufenen FU-Zeiträume gruppiert - lediglich die Gruppe mit drei FUs, die Gruppe mit fünf FUs und die Gesamtkohorte sind graphisch dargestellt, die diese als einzige eine signifikante Veränderung zeigten. Statistisch erfolgte die Einteilung des NYHA-Status mittels Anamnese in die Grade 1-4. Hierbei entsprach der Zahlenwert 1 dem NYHA-Status I, der Zahlenwert 2 dem NYHA-Status II, der Zahlenwert 3 dem NYHA-Status III und der Zahlenwert 4 dem NYHA-Status IV. Die Prozentwerte stellen den Anteil der Patienten an der Gesamtpatientenzahl pro FU-Gruppierung und FU dar.

Aus Tabelle 18 können die Mittelwerte und aller Patientengruppierungen bezüglich des NYHA-Status entnommen werden.

Bei den Patientengruppen mit drei und mit fünf FUs und bei der Gesamtkohorte ließ sich eine kontinuierliche Verbesserung des NYHA-Status erkennen. Bei der Patientengruppe mit drei FUs ergab sich bereits nach dem ersten FU eine signifikante Verbesserung des NYHA-Status. Bei Patienten mit fünf FUs zeigten sich erste signifikante Veränderungen nach drei FUs. Bei der Gesamtkohorte trat diese Entwicklung bereits nach zwei FUs ein. Patienten der Gruppen mit zwei und mit vier FUs wiesen zwar keine signifikante Verbesserung des NYHA-Status auf, jedoch bewegten sich die Werte fortlaufend in eine positive Richtung. Lediglich bei Patienten mit nur einem FU verschlechterte sich der NYHA-Status marginal, allerdings nicht signifikant.

Grundsätzlich lag bei allen Patientengruppen vor Implantation und meist auch im Verlauf der NYHA-Status III im Median vor. Lediglich bei den Gruppen mit vier und fünf FUs sank dieser um eine Klasse auf NYHA II. Im Mittel verbesserten sich alle NYHA-Status im Verlauf, wenn auch nicht immer signifikant - außer bei der 1FU-Gruppe, bei der er nur marginal und nicht signifikant schlechter wurde.



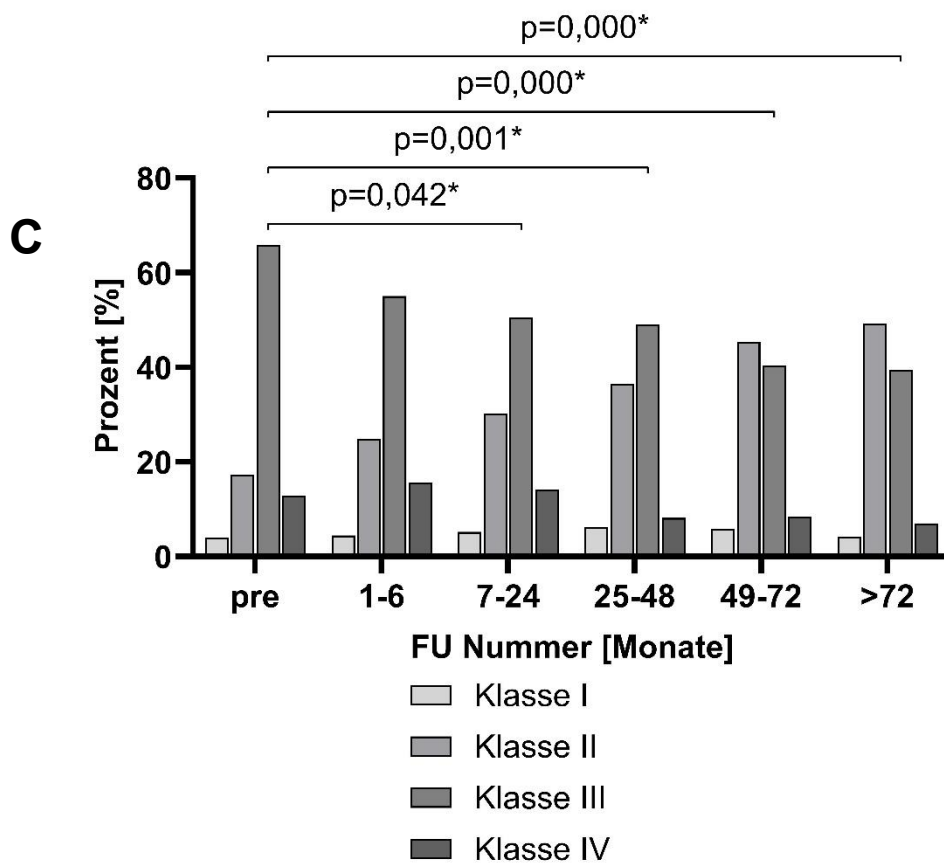


Abbildung 12: NYHA-Klassifikation

Die Prozentwerte (%) stellen den Anteil der Patienten an der Gesamtpatientenzahl pro FU-Gruppierung und FU dar.

[A]: 3FU-Gruppe, [B]: 5FU-Gruppe, [C]: Gesamtkohorte

NYHA – New York Heart Association, Pre – Vor Implantation

Tabelle 18: Mittelwerte und Mediane des NYHA-Status

Mittelwerte						
Gruppe	Pre	FU1	FU2	FU3	FU4	FU5
1 FU	3,08	3,14				
2 FU	2,91	2,87	2,87			
3 FU	2,83	2,58	2,50	2,50		
4 FU	2,71	2,71	2,73	2,54	2,54	
5 FU	2,89	2,83	2,77	2,68	2,49	2,49
Alle	2,88	2,82	2,74	2,59	2,51	2,49
Mediane						
1 FU	3,00	3,00				
2 FU	3,00	3,00	3,00			
3 FU	3,00	3,00	3,00	3,00		
4 FU	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	
5 FU	3,00	3,00	3,00	3,00	2,00	2,00
Alle	3,00	3,00	3,00	3,00	2,00	2,00

FU – Follow-up, Pre – Vor Implantation

4. Diskussion

In dieser Promotionsarbeit wurden die Auswirkungen der kardialen Resynchronisationstherapie auf den rechten Teil des Herzens untersucht. Hierbei war das Ziel die kardiale Resynchronisationstherapie als mögliche neue Therapieoption der Rechtsherzinsuffizienz, für welche aktuell kein eigenständiges Therapieregime existiert, zu evaluieren.

4.1 Patientenkohorte

4.1.1 Demografische und klinische Patientenmerkmale, Studiendesign

Mit insgesamt 278 eingeschlossenen Patienten weist diese Studie ein relativ großes Patientenkollektiv auf, da in vergleichbaren Einzelarbeiten meist deutlich weniger als 100 Patienten untersucht wurden. Nur Arbeiten in Form von Metastudien wie beispielsweise von Sharma et al. können größere Gesamtkohorten aufweisen (Sharma et al. 2017). Hierbei wurden wie in dieser Arbeit auch beim Großteil der vergleichbaren Studien meist keine Ausschlusskriterien zur Studienteilnahme definiert. Lediglich in manchen Studien wurden Patienten aufgrund schlechter Ultraschallbedingungen (Rajagopalan et al. 2007), kürzlich erfolgter Interventionen oder größerer kardiochirurgische Eingriffe in der Vergangenheit (Donal et al. 2008) nicht einbezogen. Auch dekompensierte Patienten im NYHA-Stadium IV, rheumatische Patienten oder Patienten mit angeborenen Herzfehlern wurden teilweise von der Studienteilnahme ausgeschlossen (Abdelhamid, Ghanem, and Abdelmotaleb 2017). Während die Patienten in dieser Arbeit anhand der Anzahl der durchlaufenen FU-Zeiträume gruppiert wurden, erfolgten Gruppierungen in vergleichbaren Studien beispielsweise aufgrund der Größe der TAPSE (Damy et al. 2013; Leong et al. 2013) oder des Vorliegens einer linksventrikulären mechanischen Asynchronie (Donal et al. 2008). Vergleichbare Arbeiten konnten hierbei ebenso retrospektiv aber zum Teil auch prospektiv durchgeführt worden sein.

Sowohl in dieser Arbeit als auch in vergleichbaren Studien war der Großteil der Patienten männlich. Der Altersdurchschnitt bewegte sich meist zwischen 65 und 70 Jahren - lediglich Aksoy et al. und Abdelhamid et al. arbeiteten mit deutlich jüngeren Patientenkollektiven (Aksoy et al. 2011; Abdelhamid, Ghanem, and

Abdelmotaleb 2017). Während in dieser Arbeit sowohl die kardialen Vorerkrankungen als auch die kardiovaskulären Risikofaktoren der Patienten und die Hauptursache der Herzinsuffizienz erfasst wurden, erfolgte bei den meisten vergleichbaren Arbeiten keine Analyse dieser Daten (Donal et al. 2008; Burri et al. 2010; Rajagopalan et al. 2007; Stolfo et al. 2016). So konnte in dieser Arbeit herausgearbeitet werden, dass die Patientenkohorte im Mittel dem typischen Herzinsuffizienzpatienten entspricht, wie er laut aktuellen Leitlinien definiert ist (Bundesärztekammer (BÄK) 2019).

4.1.2 Follow-ups und Endpunkte

Mit maximal fünf erfassten FU-Datensätzen und einem Beobachtungszeitraum von über 72 Monaten diente diese Studie zur Gewinnung von Kurzzeit- und Langzeitdaten in einem bisher nie dagewesenen Umfang. Vergleichbare Studien generierten meist nur einen einzigen FU-Datensatz mit einem deutlich kürzeren Nachverfolgungszeitraum von im Mittel 9 Monaten nach Therapiebeginn (Donal et al. 2008; Burri et al. 2010; Rajagopalan et al. 2007; Abdelhamid, Ghanem, and Abdelmotaleb 2017; Aksoy et al. 2011; Sharma et al. 2017). Die Untersuchungen von Stolfo et al. endeten sogar im Median bereits 2 Tage nach Implantation des Therapiesystems zur kardialen Resynchronisation (Stolfo et al. 2016).

Als häufigster sekundärer Endpunkt konnte sowohl in dieser Arbeit als auch in den meisten vergleichbaren Studien die Hospitalisierung von Patienten aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses beobachtet werden (Sohaib et al. 2015). Hierbei sank in dieser Arbeit die jährliche Hospitalisierungsfrequenz mit steigender FU-Anzahl, wobei ein Rückschluss auf eine progrediente und langfristige Wirkung der kardialen Resynchronisationstherapie gezogen werden kann. Dass eine kardiale Resynchronisationstherapie die Hospitalisierungsrate grundsätzlich senkt, wurde auch bereits in vorausgegangenen Studien belegt (Cleland et al. 2013).

Da nur 14 der 278 eingeschlossenen Patienten verstarben kann das Auftreten dieses primären Endpunkts statistisch vernachlässigt werden, zumal nur 10 Tode auf kardiovaskuläre Ereignisse zurückzuführen waren. Hierbei ist eine 2-Jahres-Mortalität von unbehandelten Patienten mit HI im NYHA-Stadium III von 30,8 %

in Relation zu setzen (Störk et al. 2017). Die Senkung der Mortalität durch eine kardiale Resynchronisationstherapie wurde auch bereits in ähnlichen Studien belegt (Woods et al. 2015).

4.1.3 Therapieabgaben des Implantats

Da alle 43 aufgetretenen nicht-selbstlimitierenden VTs mit adäquaten Therapieabgaben behandelt wurden kann von einer hohen Erfolgsrate des Implantationsvorganges, der Sondenlage und des Ansprechens der Patienten auf die kardiale Resynchronisationstherapie ausgegangen werden. Das Auftreten nicht-selbstlimitierender VTs nahm in dieser Arbeit mit steigender FU-Anzahl prozentual kontinuierlich ab und spricht ebenso für eine progrediente und langfristige Wirkung der kardialen Resynchronisationstherapie. Auch Abdirahman et al. kamen bereits zur Erkenntnis, dass die kardiale Resynchronisationstherapie Episoden von verschiedensten Tachyarrhythmien herabsetzen kann (Abdirahman, Haddad, and Dwivedi 2014).

Da im Rahmen dieser Studie lediglich zwei inadäquate Schocks ausgelöst wurden, konnte die bereits diskutierte Annahme, dass durch solche ein negativer Einfluss auf die Psyche entstehen könnte, nicht bestätigt werden (van der Heijden et al. 2015).

4.2 Klinische Parameter

4.2.1 Ansprechen der Patienten auf die kardiale Resynchronisationstherapie

Sowohl diese Arbeit als auch vergleichbare Studien nutzten vor allem die LVEF, um das Ansprechen der Patienten auf die kardiale Resynchronisationstherapie zu beurteilen. Zusätzlich wurden in einigen vergleichbaren Studien das endsystolische und enddiastolische linksventrikuläre Volumen (LVESV, LVEDV) zur Beurteilung herangezogen, wobei sich allerdings zeigte, dass die LVEF als einziges Definitionskriterium ausreichend ist (Donal et al. 2008; Abdelhamid, Ghanem, and Abdelmotaleb 2017). In allen Studien verbesserte sich hierbei die LVEF im Rahmen einer kardialen Resynchronisationstherapie signifikant in einer Größenordnung von 5 % bis 15 % (Donal et al. 2008; Burri et al. 2010; Abdelhamid, Ghanem, and Abdelmotaleb 2017; Aksoy et al. 2011; Rapacciuolo

et al. 2016). Des Weiteren kann durch die kontinuierliche Verbesserung der LVEF in dieser Arbeit ebenso ein Rückschluss auf eine progrediente und langfristige Wirkung der kardialen Resynchronisationstherapie gezogen werden. Gleiches gilt auch für die visuell bestimmte LV-Funktion und den NYHA-Status, welche sich analog zur LVEF kontinuierlich und signifikant über die Zeit verbesserten.

Weitestgehend unklar ist jedoch, ob die Verbesserung der LV-Parameter auf die langfristigen Veränderungen kardialer Strukturen oder die direkte Auswirkung der kardialen Resynchronisationstherapie auf das Herz zurückzuführen ist. Mit dieser Fragestellung beschäftigten sich auch bereits Knappe et al., wobei diese zeigen konnten, dass eine Inaktivierung der kardialen Resynchronisationstherapie mit einer akuten Verschlechterung links- und rechtsventrikulärer Parameter einhergeht (Knappe et al. 2013). Anzunehmen ist jedoch, dass beide Aspekte zur Verbesserung der kardialen Leistung beitragen, da vor allem strukturelle Verbesserungen des Herzens erst im Laufe der Zeit beobachtet wurden und diese erst langfristig zur Regenerierung der Herzarbeit beitragen konnten. Somit würde die kardiale Resynchronisationstherapie kurzfristig die Herzfunktion selbst aktiv und langfristig durch eine Verbesserung kardialer Strukturen zusätzlich passiv begünstigen und diese stabilisieren.

Grundsätzlich wurden in dieser Studie Responder und Non-Responder nicht getrennt voneinander analysiert. Für weitere Untersuchungen wäre allerdings eine Differenzierung der beiden Gruppen sinnvoll. Dieser Aspekt zeigt sich beispielsweise in der Studie von Rapacciuolo et al., bei welcher die LVEF bei 78 % der Responder und lediglich bei 59 % der Non-Responder über 15 % anstieg (Rapacciuolo et al. 2016). Auch andere kardiale Parameter verhielten sich dementsprechend. Zur Einschätzung eines Respondings ist die Datenlage allerdings aktuell nicht eindeutig. So vertreten Kusiak et al. und Sharma et al. die Meinung, dass anhand rechtsventrikulärer Parameter keine Aussage getroffen werden kann, ob Patienten auf eine kardiale Resynchronisationstherapie ansprechen (Kusiak et al. 2015; Sharma et al. 2016). Rapacciuolo et al. und Scuteri et al. stellten im Gegenzug die These auf, dass die Therapie bei Patienten mit einer rechtsventrikulären Dysfunktion keinen Benefit erzielt (Rapacciuolo et al. 2016; Scuteri et al. 2009).

4.2.2 Rechtsventrikuläre funktionelle und strukturelle Veränderungen

In dieser Studie zeigten die Werte der RV-Funktion, der TAPSE, der RV-Größe und der TI weitestgehend keine signifikanten Veränderungen. Nur teilweise lagen vereinzelt signifikante Verschlechterungen der TAPSE, der RV-Größe und der TI vor, wobei diese von fraglicher klinischer Relevanz sein sollten, da sich beispielsweise sowohl die TAPSE als auch die RV-Größe maximal um circa 2 mm veränderten. Grundsätzlich wiesen die meisten Patienten vor Implantation eines Therapiesystems zur kardialen Resynchronisation sowohl eine normale RV-Funktion als auch eine normale TAPSE auf. Auch die Struktur der Trikuspidalklappe und der PAPsys stellten sich zu Beginn der Studie meist als unpathologisch dar. Eine Verbesserung war bei den meisten rechtsventrikulären Parametern somit schlichtweg nicht möglich. Als positiv ist daher aufzufassen, dass die unpathologischen Werte über die Zeit relativ stabil blieben und die wenigen signifikanten Verschlechterungen klinisch und prognostisch eher keine Rolle spielen sollten.

In der Literatur findet vor allem die TAPSE vielzählige Vergleiche. So konnte in einer Metastudie von Sharma et al. gezeigt werden, dass die TAPSE und damit die RV-Funktion von einer kardialen Resynchronisationstherapie profitieren kann (Sharma et al. 2016). Auch weitere Studien kamen zu dieser Erkenntnis, wobei hier im Gegensatz zu dieser Studie vor Therapiebeginn die TAPSE oder andere rechtsventrikuläre Parameter reduziert oder pathologisch vorlagen (Donal et al. 2007; Stolfo et al. 2016). Allerdings zeigten auch Studien wie die von Donal et al. wiederum keine signifikante Veränderung der TAPSE, obwohl diese vor Implantation ebenso reduziert war (Donal et al. 2008).

Weitere Möglichkeiten zur Evaluation der RV-Funktion stellen neben der TAPSE die Bestimmung der rechtsventrikulären Ejektionsfraktion (RVEF) via radionuklider Angiografie, der Fractional Area Change (FAC) oder der Tricuspid Lateral Annular Systolic Velocity (S Prime, S´) dar, welche in verschiedenen ähnlichen Studien signifikante Verbesserung der RV-Funktion darstellen konnten (Abdelhamid, Ghanem, and Abdelmotaleb 2017; Aksoy et al. 2011; Rajagopalan et al. 2007; Stolfo et al. 2016; Burri et al. 2010).

Als strukturelles Merkmal des rechten Ventrikels wurde in den meisten vergleichenden Studien sowie in dieser Arbeit dessen Größe untersucht. Hierbei konnte teilweise eine Verbesserung der rechtsventrikulären Struktur (Sharma et al. 2016) aber auch teilweise keine signifikante Veränderung (Burri et al. 2010) beschrieben werden. Auch hier wurden unterschiedliche Methoden zur Beurteilung herangezogen. Gleiches gilt für die TI (Al-Mohaissen and Chan 2012; Leibowitz et al. 2000).

Der Aspekt, dass mehrere unterschiedliche Parameter und Methoden teilweise Signifikanzen erkennen lassen und andere nicht, spiegelt unter anderem die komplizierte Architektur des rechten Ventrikels wider, wobei verschiedene Parameter und Methoden für unterschiedliche Fragestellungen passend zu sein scheinen. Des Weiteren spielen auch die Art der Gruppierung und vor allem die Ausgangsparameter der jeweiligen Patientenkohorte eine große Rolle bei der Suche nach signifikanten Veränderungen der jeweiligen RV-Parameter. So wurden ebenfalls bei verschiedenen Studien die Patienten in Responder und Non-Responder unterteilt - signifikante Verbesserungen der rechtsventrikulären Parameter zeigten sich meist nur in den Respondergruppen (Abdelhamid, Ghanem, and Abdelmotaleb 2017; Aksoy et al. 2011).

4.3 Limitationen

Limitationen der Studie liegen vor allem im monozentrischen und retrospektiven Studiendesign. So können durch die ausschließliche Datengewinnung am UKT nicht zwangsläufig regionen- oder länderübergreifende Aussagen getroffen werden. Zudem fehlen Daten wie beispielsweise das dezentrale Versterben von Patienten in der Peripherie oder auch aus Aufenthalten in anderen Kliniken oder Praxen. Außerdem war durch die retrospektive Datenerfassung eine lückenlose Erfassung oder Nacherhebung verschiedener Parameter nicht möglich. Ebenso fehlt eine Kontrollgruppe. Methodisch besteht vor allem die Problematik, dass die echokardiografischen Untersuchungen, auf welchen die wichtigsten Daten dieser Arbeit basieren, grundsätzlich stark untersucherabhängig sind.

4.4 Schlussfolgerung

In dieser Arbeit konnte neben einer signifikanten Verbesserung linksventrikulärer Parameter eine Stabilisierung der rechtsventrikulären Funktion und Struktur nach Implantation eines Therapiesystems zur kardialen Resynchronisation nachgewiesen werden. Bei unpathologischen Ausgangswerten der RV-Funktion, der TAPSE, der RV-Größe, der Trikuspidalklappenstruktur und des PAPsys veränderten sich diese rechtsventrikulären Parameter sowohl kurz- als auch langfristig nach dem Therapiestart meist nicht signifikant, sondern blieben fortlaufend zum Großteil stabil. Hierbei konnte bei den herzinsuffizienten Patienten sowohl die Linksherzinsuffizienz teilweise behoben als auch der typische Übergang der Linksherz- in eine Rechtsherzinsuffizienz, welche mit einer äußerst schlechten Prognose assoziiert ist, langfristig abgewendet werden.

Dieses Ergebnis stimmt mit der gängigen Literatur und vergleichbaren Studienergebnissen weitestgehend überein, wobei vergleichende Literatur teilweise sogar zum Ergebnis kommt, dass die RV-Funktion von einer kardialen Resynchronisationstherapie unter gewissen Umständen sogar signifikant verbessert werden kann (Abdelhamid, Ghanem, and Abdelmotaleb 2017; Aksoy et al. 2011; Burri et al. 2010; Rajagopalan et al. 2007; Sharma et al. 2017; Stolfo et al. 2016). Hierbei wurden allerdings andere Patientenkollektive zur Baseline eingeschlossen, andere Gruppierungen getroffen, andere Parameter analysiert oder andere Methoden verwendet. So wurden oftmals CRT-Responder und Non-Respondern differenziert betrachtet, wodurch die Wahrscheinlichkeit zur Generierung signifikanter Verbesserungen erhöht zu sein scheint (Abdelhamid, Ghanem, and Abdelmotaleb 2017; Aksoy et al. 2011). Ebenso wurden oftmals Patientenkollektive mit reduzierten rechtsventrikulären Parametern behandelt, wodurch eine Verbesserung der Ausgangswerte im Gegensatz zu dieser Studie überhaupt erst möglich war (Stolfo et al. 2016). Des Weiteren wurden teilweise andere rechtsventrikuläre Parameter oder Methoden als in dieser Studie verwendet, welche signifikante Verbesserungen der RV-Funktion darstellen konnten (Abdelhamid, Ghanem, and Abdelmotaleb 2017; Rajagopalan et al. 2007).

Da die Datenlage zur Vorhersage von einem möglichen Responding aktuell noch zu uneindeutig ist sollte zukünftig nach Methoden geforscht werden, um Responder bereits vor Therapiestart ausfindig zu machen (Kusiak et al. 2015; Rapacciuolo et al. 2016; Scuteri et al. 2009; Sharma et al. 2017). Allerdings darf nicht außer Acht gelassen werden, dass auch Non-Responder in einem gewissen, wenn auch geringeren Maße als Responder von einer kardialen Resynchronisationstherapie klinisch profitieren können. Zudem zeigte sich, dass neben Respondern auch Patienten mit verringerten rechtsventrikulären Parametern deutlich stärker von einer kardialen Resynchronisationstherapie profitieren - somit wäre eine Kohorte bestehend aus CRT-Respondern mit pathologischen rechtsventrikulären Parametern vor Therapiestart zur Generierung signifikanter Verbesserungen am besten geeignet. Des Weiteren sollten Studienparameter wie ein prospektives, multizentrisches Studiendesign erwogen und mit Parametern und Methoden gearbeitet werden, die auch in der Vergangenheit mit einer höheren Wahrscheinlichkeit zu signifikanten Verbesserungen geführt haben. Grundsätzlich sollte ebenso, wie in dieser Studie, ein längerer Kontrollzeitraum von mehreren Jahren und ein großes Patientenkollektiv untersucht werden.

5. Zusammenfassung

Da es aktuell kaum therapeutische Ansätze zur Behandlung der Rechtsherzinsuffizienz gibt und diese mit einer sehr schlechten Prognose assoziiert ist, beschäftigte sich diese Arbeit mit dem Einfluss einer kardialen Resynchronisationstherapie auf die rechtsventrikuläre Funktion und Struktur. Ziel der Studie war es, die kardiale Resynchronisationstherapie als mögliche Therapieoption einer Rechtsherzinsuffizienz zu evaluieren. Hierbei wurde methodisch vor allem mit Befunden aus echokardiografischen Aufnahmen gearbeitet, welche aus den dem UKT vorliegenden Daten entnommen wurden.

Neben einem grundsätzlich guten Ansprechen auf die Therapie, welches anhand der signifikanten Verbesserung linksventrikulärer Parameter - vor allem der LVEF und des NYHA-Status - festgemacht wurde, zeigte sich eine langfristige Stabilisierung der RV-Funktion, der TAPSE, der RV-Größe, der Trikuspidalklappenbeschaffenheit und des PAPsys im Zeitraum von über 72 Monaten. Diese rechtsventrikulären Parameter befanden sich hierbei bereits vor dem Therapiestart im unpathologischen Normalbereich und ein Übergang einer Links- in eine Rechtsherzinsuffizienz, wie er in den meisten Fällen vonstattengeht, konnte langfristig abgewendet werden. Auch vergleichbare Studien beschrieben bereits positive Effekte der kardialen Resynchronisationstherapie auf die rechtsventrikuläre Struktur und Funktion, wobei bei einigen sogar signifikante Verbesserungen der RV-Funktion beschrieben werden konnten, da diese oftmals mit Patientenkollektiven arbeiteten, bei welchen vor Implantation deutlich verminderte rechtsventrikuläre Parameter vorlagen oder eine Differenzierung zwischen Respondern und Non-Respondern vorgenommen wurde - allerdings untersuchten diese Studien meist sehr kleine Patientenkollektive über einen nur sehr kurzen Zeitraum.

Um die Hypothese dieser Arbeit weiter zu stützen, sollten deshalb künftig vor allem Methoden entwickelt werden, welche ein Responding auf eine kardiale Resynchronisationstherapie voraussagen können. Ebenso sollten wie in dieser Studie größer angelegte und über einen längeren Zeitraum beobachtete Studienparameter gewählt und hauptsächlich Patienten mit pathologischen rechtsventrikulären Parametern vor Implantation einbezogen werden.

6. Literaturverzeichnis

- Abdelhamid, M. A., M. T. Ghanem, and A. M. Abdelmotaleb. 2017. 'Assessment of right ventricular systolic function prior to cardiac resynchronization therapy: Does it make any difference?', *Indian Heart J*, 69: 731-35.
- Abdirahman, I., T. Haddad, and G. Dwivedi. 2014. 'The prognostic role of right ventricular function in left ventricular disease in the setting of cardiac resynchronization therapy', *Curr Opin Cardiol*, 29: 185-91.
- Abraham, W. T., W. G. Fisher, A. L. Smith, D. B. Delurgio, A. R. Leon, E. Loh, D. Z. Kocovic, M. Packer, A. L. Clavell, D. L. Hayes, M. Ellestad, R. J. Trupp, J. Underwood, F. Pickering, C. Truex, P. McAtee, and J. Messenger. 2002. 'Cardiac resynchronization in chronic heart failure', *N Engl J Med*, 346: 1845-53.
- Aksoy, H., S. Okutucu, K. Aytemir, E. B. Kaya, E. Tulumen, B. Evranos, S. G. Fatihoglu, G. Kabakci, L. Tokgozoglu, H. Ozkutlu, and A. Oto. 2011. 'Improvement in right ventricular systolic function after cardiac resynchronization therapy correlates with left ventricular reverse remodeling', *Pacing Clin Electrophysiol*, 34: 200-7.
- Al-Mohaisen, M. A., and K. L. Chan. 2012. 'Prevalence and mechanism of tricuspid regurgitation following implantation of endocardial leads for pacemaker or cardioverter-defibrillator', *J Am Soc Echocardiogr*, 25: 245-52.
- Benjamin, E. J., P. Muntner, A. Alonso, M. S. Bittencourt, C. W. Callaway, A. P. Carson, A. M. Chamberlain, A. R. Chang, S. Cheng, S. R. Das, F. N. Delling, L. Djousse, M. S. V. Elkind, J. F. Ferguson, M. Fornage, L. C. Jordan, S. S. Khan, B. M. Kissela, K. L. Knutson, T. W. Kwan, D. T. Lackland, T. T. Lewis, J. H. Lichtman, C. T. Longenecker, M. S. Loop, P. L. Lutsey, S. S. Martin, K. Matsushita, A. E. Moran, M. E. Mussolino, M. O'Flaherty, A. Pandey, A. M. Perak, W. D. Rosamond, G. A. Roth, U. K. A. Sampson, G. M. Satou, E. B. Schroeder, S. H. Shah, N. L. Spartano, A. Stokes, D. L. Tirschwell, C. W. Tsao, M. P. Turakhia, L. B. VanWagner, J. T. Wilkins, S. S. Wong, and S. S. Virani. 2019. 'Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association', *Circulation*, 139: e56-e528.
- Bogale, N., S. Priori, A. Gitt, M. Alings, C. Linde, and K. Dickstein. 2011. 'The European cardiac resynchronization therapy survey: patient selection and implantation practice vary according to centre volume', *Europace*, 13: 1445-53.
- Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). 2019. 'Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz - Langfassung', *NVL*, 3. Auflage. Version 3: 1-171.
- Burri, H., G. Domenichini, H. Sunthorn, E. Fleury, C. Stettler, I. Foulkes, and D. Shah. 2010. 'Right ventricular systolic function and cardiac resynchronization therapy', *Europace*, 12: 389-94.
- Cazeau, S., C. Leclercq, T. Lavergne, S. Walker, C. Varma, C. Linde, S. Garrigue, L. Kappenberger, G. A. Haywood, M. Santini, C. Bailleul, and J. C. Daubert. 2001. 'Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay', *N Engl J Med*, 344: 873-80.
- Cleland, J. G., W. T. Abraham, C. Linde, M. R. Gold, J. B. Young, J. Claude Daubert, L. Sherfese, G. A. Wells, and A. S. Tang. 2013. 'An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure', *Eur Heart J*, 34: 3547-56.
- Cleland, J. G., Y. Mareev, and C. Linde. 2015. 'Reflections on EchoCRT: sound guidance on QRS duration and morphology for CRT?', *Eur Heart J*, 36: 1948-51.

- Damy, T., S. Ghio, A. S. Rigby, L. Hittinger, S. Jacobs, F. Leyva, J. F. Delgado, J. C. Daubert, D. Gras, L. Tavazzi, and J. G. Cleland. 2013. 'Interplay between right ventricular function and cardiac resynchronization therapy: an analysis of the CARE-HF trial (Cardiac Resynchronization-Heart Failure)', *J Am Coll Cardiol*, 61: 2153-60.
- Di Salvo, T. G., M. Mathier, M. J. Semigran, and G. W. Dec. 1995. 'Preserved right ventricular ejection fraction predicts exercise capacity and survival in advanced heart failure', *J Am Coll Cardiol*, 25: 1143-53.
- Donal, E., H. Thibault, C. Bergerot, P. Y. Leroux, M. Cannesson, S. Thivolet, M. Barthelet, L. Rivard, P. Chevalier, M. Ovize, J. C. Daubert, C. Leclercq, P. Mabo, and G. Derumeaux. 2008. 'Right ventricular pump function after cardiac resynchronization therapy: a strain imaging study', *Arch Cardiovasc Dis*, 101: 475-84.
- Donal, E., N. Vignat, C. De Place, E. Leray, C. Crocq, P. Mabo, J. C. Daubert, and C. Leclercq. 2007. 'Acute effects of biventricular pacing on right ventricular function assessed by tissue Doppler imaging', *Europace*, 9: 108-12.
- Flather, M. D., S. Yusuf, L. Køber, M. Pfeffer, A. Hall, G. Murray, C. Torp-Pedersen, S. Ball, J. Pogue, L. Moyé, and E. Braunwald. 2000. 'Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group', *Lancet*, 355: 1575-81.
- Fox, K., M. Komajda, I. Ford, M. Robertson, M. Böhm, J. S. Borer, P. G. Steg, L. Tavazzi, M. Tendera, R. Ferrari, and K. Swedberg. 2013. 'Effect of ivabradine in patients with left-ventricular systolic dysfunction: a pooled analysis of individual patient data from the BEAUTIFUL and SHIFT trials', *Eur Heart J*, 34: 2263-70.
- Fried, A. G., A. B. Parker, G. E. Newton, and J. D. Parker. 1999. 'Electrical and hemodynamic correlates of the maximal rate of pressure increase in the human left ventricle', *J Card Fail*, 5: 8-16.
- Garg, R., and S. Yusuf. 1995. 'Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials', *Jama*, 273: 1450-6.
- Gervais, R., C. Leclercq, A. Shankar, S. Jacobs, H. Eiskjaer, A. Johannessen, N. Freemantle, J. G. Cleland, L. Tavazzi, and C. Daubert. 2009. 'Surface electrocardiogram to predict outcome in candidates for cardiac resynchronization therapy: a sub-analysis of the CARE-HF trial', *Eur J Heart Fail*, 11: 699-705.
- Jong, P., C. Demers, R. S. McKelvie, and P. P. Liu. 2002. 'Angiotensin receptor blockers in heart failure: meta-analysis of randomized controlled trials', *J Am Coll Cardiol*, 39: 463-70.
- Knappe, D., A. C. Pouleur, A. M. Shah, M. Bourgoun, M. W. Brown, E. Foster, M. A. Pfeffer, A. J. Moss, and S. D. Solomon. 2013. 'Acute effects of withdrawal of cardiac resynchronization therapy on left and right ventricular function, dyssynchrony, and contractile function in patients with New York Heart Association functional class I/II heart failure: MADIT-CRT', *J Card Fail*, 19: 149-55.
- Kusiak, A., J. Wiliński, W. Wojciechowska, M. Jastrzębski, T. Sondej, M. Kloch-Badefek, and D. M. Czarnecka. 2015. 'Echocardiographic assessment of right ventricular function in responders and non-responders to cardiac resynchronization therapy', *Arch Med Sci*, 11: 736-42.
- Lam, S. K., and A. Owen. 2007. 'Combined resynchronisation and implantable defibrillator therapy in left ventricular dysfunction: Bayesian network meta-analysis of randomised controlled trials', *Bmj*, 335: 925.
- Lee, V. C., D. C. Rhew, M. Dylan, E. Badamgarav, G. D. Braunstein, and S. R. Weingarten. 2004. 'Meta-analysis: angiotensin-receptor blockers in chronic heart failure and high-risk acute myocardial infarction', *Ann Intern Med*, 141: 693-704.

- Leibowitz, D. W., S. Rosenheck, A. Pollak, M. Geist, and D. Gilon. 2000. 'Transvenous pacemaker leads do not worsen tricuspid regurgitation: a prospective echocardiographic study', *Cardiology*, 93: 74-7.
- Leong, D. P., U. Höke, V. Delgado, D. Auger, T. Witkowski, J. Thijssen, L. van Erven, J. J. Bax, M. J. Schalij, and N. A. Marsan. 2013. 'Right ventricular function and survival following cardiac resynchronisation therapy', *Heart*, 99: 722-8.
- Linde, C., K. Ellenbogen, and F. A. McAlister. 2012. 'Cardiac resynchronization therapy (CRT): clinical trials, guidelines, and target populations', *Heart Rhythm*, 9: S3-S13.
- Lip, G. Y., C. R. Gibbs, and D. G. Beevers. 2000. 'ABC of heart failure: aetiology', *Bmj*, 320: 104-7.
- Mackay, F. J., G. L. Pearce, and R. D. Mann. 1999. 'Cough and angiotensin II receptor antagonists: cause or confounding?', *Br J Clin Pharmacol*, 47: 111-4.
- McMurray, J. J., M. Packer, A. S. Desai, J. Gong, M. P. Lefkowitz, A. R. Rizkala, J. L. Rouleau, V. C. Shi, S. D. Solomon, K. Swedberg, and M. R. Zile. 2014. 'Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure', *N Engl J Med*, 371: 993-1004.
- Page, R. L., 2nd, C. L. O'Bryant, D. Cheng, T. J. Dow, B. Ky, C. M. Stein, A. P. Spencer, R. J. Trupp, and J. Lindenfeld. 2016. 'Drugs That May Cause or Exacerbate Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association', *Circulation*, 134: e32-69.
- Pitt, B., W. Remme, F. Zannad, J. Neaton, F. Martinez, B. Roniker, R. Bittman, S. Hurley, J. Kleiman, and M. Gatlif. 2003. 'Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction', *N Engl J Med*, 348: 1309-21.
- Pitt, B., F. Zannad, W. J. Remme, R. Cody, A. Castaigne, A. Perez, J. Palensky, and J. Wittes. 1999. 'The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators', *N Engl J Med*, 341: 709-17.
- Ponikowski, P., A. A. Voors, S. D. Anker, H. Bueno, J. G. F. Cleland, A. J. S. Coats, V. Falk, J. R. González-Juanatey, V. P. Harjola, E. A. Jankowska, M. Jessup, C. Linde, P. Nihoyannopoulos, J. T. Parissis, B. Pieske, J. P. Riley, G. M. C. Rosano, L. M. Ruilope, F. Ruschitzka, F. H. Rutten, and P. van der Meer. 2016. '2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC', *Eur Heart J*, 37: 2129-200.
- Rajagopalan, N., M. S. Suffoletto, M. Tanabe, G. Miske, N. C. Thomas, M. A. Simon, R. Bazaz, J. Gorcsan, 3rd, and A. López-Candales. 2007. 'Right ventricular function following cardiac resynchronization therapy', *Am J Cardiol*, 100: 1434-6.
- Rapacciuolo, A., S. Maffè, P. Palmisano, A. Ferraro, A. Cecchetto, A. D'Onofrio, F. Solimene, P. Musatti, P. Paffoni, F. Esposito, U. Parravicini, A. Agresta, G. L. Botto, M. Malacrida, and G. Stabile. 2016. 'Prognostic Role of Right Ventricular Function in Patients With Heart Failure Undergoing Cardiac Resynchronization Therapy', *Clin Cardiol*, 39: 640-45.
- Rathore, S. S., Y. Wang, and H. M. Krumholz. 2002. 'Sex-based differences in the effect of digoxin for the treatment of heart failure', *N Engl J Med*, 347: 1403-11.
- Scuteri, L., R. Rordorf, N. A. Marsan, M. Landolina, G. Magrini, C. Klersy, F. Frattini, B. Petracci, A. Vicentini, C. Campana, L. Tavazzi, and S. Ghio. 2009. 'Relevance of echocardiographic evaluation of right ventricular function in patients undergoing cardiac resynchronization therapy', *Pacing Clin Electrophysiol*, 32: 1040-9.
- Sharma, A., J. J. Bax, A. Vallakati, S. Goel, C. J. Lavie, J. Kassotis, D. Mukherjee, A. Einstein, N. Warrier, and J. M. Lazar. 2016. 'Meta-Analysis of the Relation of Baseline Right Ventricular Function to Response to Cardiac Resynchronization Therapy', *Am J Cardiol*, 117: 1315-21.

- Sharma, A., C. J. Lavie, A. Vallakati, A. Garg, S. Goel, J. Lazar, and G. C. Fonarow. 2017. 'Changes in parameters of right ventricular function with cardiac resynchronization therapy', *Clin Cardiol*, 40: 1033-43.
- Silverman, M. E., M. D. Pressel, J. C. Brackett, S. S. Lauria, M. R. Gold, and S. S. Gottlieb. 1995. 'Prognostic value of the signal-averaged electrocardiogram and a prolonged QRS in ischemic and nonischemic cardiomyopathy', *Am J Cardiol*, 75: 460-4.
- Sohaib, S. M., J. A. Finegold, S. S. Nijjer, R. Hossain, C. Linde, W. C. Levy, R. Sutton, P. Kanagaratnam, D. P. Francis, and Z. I. Whinnett. 2015. 'Opportunity to increase life span in narrow QRS cardiac resynchronization therapy recipients by deactivating ventricular pacing: evidence from randomized controlled trials', *JACC Heart Fail*, 3: 327-36.
- Stolfo, D., E. Tonet, M. Merlo, G. Barbati, M. Gigli, B. Pinamonti, F. Ramani, M. Zecchin, and G. Sinagra. 2016. 'Early right ventricular response to cardiac resynchronization therapy: impact on clinical outcomes', *Eur J Heart Fail*, 18: 205-13.
- Störk, S., R. Handrock, J. Jacob, J. Walker, F. Calado, R. Lahoz, S. Hupfer, and S. Klebs. 2017. 'Epidemiology of heart failure in Germany: a retrospective database study', *Clin Res Cardiol*, 106: 913-22.
- Swedberg, K., M. Komajda, M. Böhm, J. S. Borer, I. Ford, A. Dubost-Brama, G. Lerebours, and L. Tavazzi. 2010. 'Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study', *Lancet*, 376: 875-85.
- van der Heijden, A. C., C. J. Borleffs, M. S. Buiten, J. Thijssen, J. B. van Rees, S. C. Cannegieter, M. J. Schalij, and L. van Erven. 2015. 'The clinical course of patients with implantable cardioverter-defibrillators: Extended experience on clinical outcome, device replacements, and device-related complications', *Heart Rhythm*, 12: 1169-76.
- Willenheimer, R., D. J. van Veldhuisen, B. Silke, E. Erdmann, F. Follath, H. Krum, P. Ponikowski, A. Skene, L. van de Ven, P. Verkenne, and P. Lechat. 2005. 'Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence: results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III', *Circulation*, 112: 2426-35.
- Woods, B., N. Hawkins, S. Mealing, A. Sutton, W. T. Abraham, J. F. Beshai, H. Klein, M. Sculpher, C. J. Plummer, and M. R. Cowie. 2015. 'Individual patient data network meta-analysis of mortality effects of implantable cardiac devices', *Heart*, 101: 1800-6.
- Yancy, C. W., M. Jessup, B. Bozkurt, J. Butler, D. E. Casey, Jr., M. M. Colvin, M. H. Drazner, G. S. Filippatos, G. C. Fonarow, M. M. Givertz, S. M. Hollenberg, J. Lindenfeld, F. A. Masoudi, P. E. McBride, P. N. Peterson, L. W. Stevenson, and C. Westlake. 2017. '2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America', *Circulation*, 136: e137-e61.
- Yancy, C. W., M. Jessup, B. Bozkurt, J. Butler, D. E. Casey, Jr., M. H. Drazner, G. C. Fonarow, S. A. Geraci, T. Horwich, J. L. Januzzi, M. R. Johnson, E. K. Kasper, W. C. Levy, F. A. Masoudi, P. E. McBride, J. J. McMurray, J. E. Mitchell, P. N. Peterson, B. Riegel, F. Sam, L. W. Stevenson, W. H. Tang, E. J. Tsai, and B. L. Wilkoff. 2013. '2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines', *J Am Coll Cardiol*, 62: e147-239.
- Yu, C. M., W. T. Abraham, J. Bax, E. Chung, M. Fedewa, S. Ghio, C. Leclercq, A. R. León, J. Merlino, P. Nihoyannopoulos, D. Notabartolo, J. P. Sun, and L. Tavazzi. 2005. 'Predictors of response to cardiac resynchronization therapy (PROSPECT)--study design', *Am Heart J*, 149: 600-5.

Zinman, B., C. Wanner, J. M. Lachin, D. Fitchett, E. Bluhmki, S. Hantel, M. Mattheus, T. Devins, O. E. Johansen, H. J. Woerle, U. C. Broedl, and S. E. Inzucchi. 2015. 'Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes', *N Engl J Med*, 373: 2117-28.

7. Erklärung zum Eigenanteil

Hiermit erkläre ich, André Philipp Renz geb. 02.04.1993 in Ostfildern, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift „Auswirkungen einer kardialen Resynchronisationstherapie (CRT) auf die rechtsventrikuläre Funktion“ selbständig und ohne unzulässige fremde Hilfe verfasst habe und keine anderen als die ausdrücklich bezeichneten Quellen und Hilfsmittel verwendet habe.

Köngen, 11.04.2024

Ort, Datum

André Philipp Renz

8. Danksagung

Frau PD Dr. Iris Irmgard Müller

Frau PD Dr. Karin Müller

Mama, Papa

Caro