

Aus der  
Klinik für Innere Medizin III - Kardiologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin  
Universitätsklinikum des Saarlandes  
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. M. Böhm)  
Fakultät 2 (Klinische Medizin)  
der Universität des Saarlandes  
Homburg/Saar

---

# Biventrikuläre Schrittmacherstimulation bei Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion und konventioneller Indikation zur permanenten Ventrikelstimulation

The HOmburg BIventricular PACing Evaluation  
(HOBIPACE)

## HABILITATIONSSCHRIFT

zur Erlangung der Venia legendi für das Fach "Innere Medizin"

der  
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT  
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2006

vorgelegt von  
Dr. med. Michael Kindermann  
geb. am 13.8.1966 in Ratzeburg

# Inhaltsverzeichnis

<b>1.</b>	<b>Einleitung</b>	
1.1	Hintergrund	4
1.2	Problemstellung von HOBIPACE	13
<b>2.</b>	<b>Methodik</b>	
2.1	Studiendesign	14
2.2	Patienten	14
2.3	Implantation	15
2.4	Studienprotokoll	17
2.4.1	Echokardiographie	18
2.4.2	Erfassung der Lebensqualität	25
2.4.3	Bestimmung der Serumkonzentration von NT-proBNP	26
2.4.4	Spiroergometrie	26
2.4.5	Statistik	27
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse</b>	
3.1	Ausgeschiedene Patienten, Reoperationen, Abweichungen vom Protokoll	29
3.2	Vorgehen bei Vorhofflimmern	29
3.3	Frequenzadaptive Stimulation, AV- und VV-Intervall	30
3.4	Optimierung der Herzinsuffizienztherapie	30
3.5	Positions- und Carry-over-Effekte	31
3.6	Effekt der rechtsventrikulären Stimulation unter optimierter Herzinsuffizienztherapie	32
3.7	Effekt der biventrikulären Stimulation	45
3.7.1	Primäre Studienendpunkte	45
3.7.2	Linksventrikuläre Struktur und Funktion	45
3.7.3	Linksventrikuläre Gewebe-Doppler-Echokardiographie	46
3.7.4	Herzzyklusintervalle	47
3.7.5	NT-proBNP-Serumkonzentration	49
3.7.6	Funktionelle Herzinsuffizienz-Klasse und Lebensqualität	49
3.7.7	Spiroergometrische Leistungsfähigkeit	50
3.7.8	Rechtsventrikuläre Funktion unter biventrikulärer Stimulation	55
3.7.9	Korrelationen zwischen Parameteränderungen	55
3.8	Subgruppenanalysen	56
3.9	Identifikation präsumptiver Responder	58

4.	Diskussion	
4.1	Primäre Fragestellung	62
4.1.1	Linksventrikuläre Struktur und Funktion	62
4.1.2	Herzinsuffizienzklasse, Lebensqualität, Leistungsfähigkeit	63
4.1.3	Neurohumorale Aktivierung	65
4.2	Sekundäre Fragestellung	66
4.2.1	Effekt der rechtsventrikulären Stimulation	66
4.2.2	Rolle der rechtsventrikulär-septalen Stimulation	68
4.2.3	Quantifizierung der mechanischen Asynchronie	69
4.2.4	Prädiktive Parameter – welche Patienten sollten biventrikulär stimuliert werden?	71
4.3	Gesamtbewertung von HOBIPACE, klinische Implikationen und Ausblick	72
4.4	Limitationen der Studie	73
5.	Schlussfolgerung	76
6.	Literatur	77
7.	Glossar	86
8.	Danksagungen	88
9.	Lebenslauf	89

## 1. Einleitung

### 1.1 Hintergrund

Seit der erstmaligen Implantation eines Herzschrittmachers 1958 durch Senning und Elmqvist (41) hat sich die Herzschrittmachertherapie zum Standardverfahren bei symptomatischen bradykarden Herzrhythmusstörungen entwickelt. In Deutschland werden jährlich über 20.000 Erstimplantationen von Herzschrittmachern durchgeführt (72). Ausschließlich den Vorhof stimulierende Schrittmacher (AAI-Modus) stellen die Ausnahme dar (87). In knapp 60% der Fälle werden atrioventrikuläre Zwei-Kammer-Systeme und bei 38% der Patienten reine Ventrikelschrittmacher implantiert.

Mit der Etablierung des Zwei-Kammer-Schrittmachers in den 1980er Jahren wurde das Konzept der DDD-Stimulation als „physiologisch“ attribuiert, da mit der Ankopplung an die Frequenzregulation des Sinusknotens und der Wiederherstellung der atrioventrikulären Kontraktionssequenz zwei Prinzipien einer physiologischen Herzaktion verwirklicht werden konnten. Der Hauptaspekt schrittmacherhämodynamischer Fragestellungen lag in dieser Zeit auf der Optimierung der programmierbaren AV-Verzögerung. Bis in die zweite Hälfte der 1990er Jahre blieb das Grundproblem der artifiziellen ventrikulären Erregungsausbreitung weitgehend unbeachtet (50), obwohl bereits Anfang der 1970er Jahre gezeigt worden war, dass die rechtsventrikuläre Stimulation keineswegs das physiologische Aktivierungsmuster des linken Ventrikels imitiert (31).

Die konventionelle Ventrikelstimulation erzeugt eine unphysiologische, von rechtsventrikulär apikal nach linksventrikulär basal gerichtete elektrische Aktivierung, die in der funktionellen Konsequenz zu einer Desynchronisation der Kontraktions- und Relaxationsabfolge zwischen rechtem und linkem Ventrikel (interventrikuläre Asynchronie) und innerhalb des linken Ventrikels (intraventrikuläre Asynchronie) führt. Im Akut-Experiment zeigt sich unter rechtsventrikulär-apikaler Stimulation im Vergleich zur vorhofstimulierten Kontrolle eine signifikante Reduktion sowohl lastabhängiger (maximale systolische Druckerhöhungsgeschwindigkeit  $+dp/dt_{max}$ ) als auch lastunabhängiger (maximale Verkürzungsgeschwindigkeit des kontraktiven Elementes,  $V_{pm}$  und  $V_{max}$ ) Kontraktilitätsparameter des linken Ventrikels (55, 98). Der asynchrone Kontraktionsablauf betrifft besonders das interventrikuläre Septum (65, 96), das neben einer reduzierten systolischen Dickenzunahme auch eine verminderte Perfusion und metabolische Aktivität aufweist (77). Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (EF) ist signifikant sowohl in Ruhe als auch unter Belastungsbedingungen vermindert (65), wobei die Reduktion der EF mit der Dauer der rechtsventrikulären Stimulation korreliert (75). Bereits nach einwöchiger rechtsventrikulärer Stimulation im DDD-Modus wird im Vergleich zur Vorhofstimulation (AAI-Modus) eine hochsignifikante ( $p < 0,0001$ ) Abnahme der EF von 67% auf 53% gemes-

sen, die nach erneuter Umprogrammierung in den AAI-Modus nach 32 h komplett reversibel ist (75). Während körperlicher Belastung ist der pulmonalkapilläre Verschlussdruck unter Zweikammer-Stimulation signifikant höher als im AAI-Modus (65). Eine Beeinträchtigung der linksventrikulären diastolischen Funktion unter rechtsventrikulärer Stimulation wird durch eine signifikante Zunahme der Zeitkonstanten der isovolumetrischen Relaxation (98, 118) und der isovolumetrischen Relaxationszeit (96) sowie durch eine Abnahme der maximalen isovolumetrischen Druckabfallsgeschwindigkeit ( $-dp/dt_{\max}$  (98)), der maximalen segmentalen Relaxationsgeschwindigkeit (118) und der maximalen Kammerfüllungsrate (65, 118) dokumentiert.

In den letzten Jahren sind eine Reihe von Untersuchungen über die Langzeiteffekte der rechtsventrikulären Stimulation auf die linksventrikuläre Struktur und Funktion erschienen.

1. Bei acht Jugendlichen mit kongenitalem komplettem AV-Block zeigen sich nach 5 ½-jähriger rechtsventrikulär-apikaler Stimulation im Myokard Fibrosierungen, Fetteinlagerungen und abnorme Mitochondrien (56). Während zu diesem Zeitpunkt die echokardiographisch bestimmte linksventrikuläre Funktion noch intakt ist, ergibt eine auf 24 Schrittmacherpatienten erweiterte echokardiographische Untersuchung vier Jahre später eine signifikant schlechtere linksventrikuläre Funktion im Vergleich zu einer bezüglich Alter und Körpergröße abgeglichenen Kontrollgruppe. Zwischen der stimulationsinduzierten Verbreiterung des QRS-Komplexes und der Reduktion der linksventrikulären "fractional area of change" (FAC) besteht demnach eine inverse Korrelation: pro 1 ms Zunahme der QRS-Dauer nimmt die FAC um 0,2% ab (99).
2. In einer Längsschnittuntersuchung an 23 Patienten mit kongenitalem AV-Block zeigt sich nach einer mittleren Stimulationsdauer von 10 Jahren ein adverses linksventrikuläres Remodeling, gekennzeichnet durch eine signifikante Zunahme des linksventrikulären enddiastolischen Durchmessers und eine asymmetrische Hypertrophie der spät aktivierten Hinterwand im Vergleich zum früher aktivierten Septum. Im Vergleich zu einer Kontrollgruppe weisen die Schrittmacherpatienten zusätzlich eine größere inter- und links-intraventrikuläre Asynchronie, ein geringeres Herzzeitvolumen und eine reduzierte maximale Leistungsfähigkeit auf (103).
3. An Hunden können unter Langzeitstimulation im rechten Ventrikel unabhängig vom Erhalt der AV-Synchronie Perfusionsstörungen des Septums und der freien linksventrikulären Wand nachgewiesen werden. Als Indiz für eine gesteigerte sympathoadrenerge Innervation findet sich nach Langzeitstimulation ein erhöhter myokardialer Noradrenalinegehalt (67).

4. Post-hoc-Analysen zweier großer Studien, DAVID (Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator trial (109)) und MOST (Mode Selection Trial (63, 97)), weisen erstmals darauf hin, dass die rechtsventrikuläre Stimulation mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert ist. In MOST (mediane Nachverfolgungszeit 33 Monate) haben Patienten mit Sinusknotenerkrankung und erhaltener linksventrikulärer Funktion, die im DDDR-Modus stimuliert sind, ein 3-fach erhöhtes Risiko für eine herzinsuffizienzbedingte Krankenhausaufnahme, sobald der Anteil der ventrikulären Stimulation einen Wert von 40% überschreitet. Das Risiko für Vorhofflimmern erhöht sich bis zu einem ventrikulären Stimulationsanteil von 85% linear um 1% pro Anstieg der ventrikulär stimulierten Herzzyklen um ein Prozent. In DAVID werden Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion ( $EF \leq 40\%$ ) und primärer Indikation für einen automatischen Defibrillator/Kardioverter (ICD) randomisiert entweder mit einem Ein-Kammer-Defibrillator (VVI-ICD, Interventionsfrequenz 40/min) oder mit einem frequenzadaptiven Zwei-Kammer-Defibrillator (DDDR-ICD, Interventionsfrequenz 70/min) versorgt. Erwartungsgemäß ist der Anteil der ventrikulären Stimulation in der DDDR-ICD-Gruppe wesentlich höher (60%) als im VVI-ICD-Arm (1%). Das relative Risiko für den primären Studienendpunkt aus Tod und herzinsuffizienzbedingtem Krankenhausaufenthalt nach einem Jahr ist für die DDDR-ICD-Gruppe signifikant um das 1,61-fache erhöht (95%-Konfidenzintervall 1,06 – 2,44).

Aufgrund dieser Daten muss die chronische rechtsventrikuläre Stimulation als eine hämodynamisch und prognostisch suboptimale Stimulationsform angesehen werden. Dennoch stellt sie bis heute ein breit verwendetes Standardverfahren dar.

Wie viele Herzschrittmacherpatienten potentiell von den nachteiligen Auswirkungen einer rechtsventrikulären Stimulation betroffen sind, lässt sich an Hand der elektrokardiographischen Implantationsindikation abschätzen: AV-Blockierungen II. und III. Grades, bei denen – die Persistenz der Rhythmusstörung vorausgesetzt – eine nahezu vollständige Ventrikelstimulation erwartet werden kann, machen 34% aller Erstimplantationen aus (72). Auch beim bradykarden Vorhofflimmern (24% aller Implantationen) und der Kombination aus krankem Sinusknoten und AV-Block (binodale Erkrankung, 2%) ist von einem hohen ventrikulären Stimulationsanteil auszugehen. Patienten mit Bradykardie-Tachykardie-Syndrom (12% aller Erstimplantationen) können zwar prinzipiell mit einer frequenzadaptiven Vorhofstimulation (AAIR-Modus) behandelt werden. In der Praxis kommt es jedoch unter der die Schrittmachertherapie flankierenden, negativ chrono- und dromotropen, antitachykarden Medikation häufiger zu intermittierenden AV-Blockierungen (90) und mitunter zu einem AAIR-Schrittmacher-Syndrom, das auf einer inadäquaten AV-Zeit-Verlängerung unter Belastung beruht (71). In beiden Fällen ist dann der Wechsel auf eine frequenzadaptive Zwei-Kammer-Stimulation (DDDR-Modus) erforderlich.

Insgesamt dürften also mehr als 60% aller Herzschrittmacherpatienten einer mehr oder weniger permanenten rechtsventrikulären Stimulation unterworfen sein, so dass die hierdurch provozierten Langzeitprobleme einen bedeutsamen Anteil der Schrittmacherklientel betreffen.

Diesen Erkenntnissen trägt auch die aktuellste Fassung der Leitlinien zur Herzschrittmachertherapie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung Rechnung (68). Nach dem Grundprinzip der Minimierung der rechtsventrikulären Stimulation werden bei Patienten mit passageren AV-Blockierungen Zwei-Kammer-Schrittmachersysteme empfohlen, die mittels Spezialalgorithmen (AV-Hysterese, automatischer Moduswechsel zwischen DDD und AAI) die intrinsische Überleitung begünstigen. Bei sehr seltenen AV-Blockierungen (< 5%) steht die Verhinderung von Synkopen im Vordergrund: die Implantation eines auf eine niedrige Interventionsfrequenz (< 45/min) programmierten VVI-Aggregates minimiert den ventrikulären Stimulationsanteil und stellt in diesem Fall die zweckmäßigste Versorgung dar. Beim Sinusknotensyndrom mit erhaltener AV-Überleitung ist die AAI(R)-Stimulation optimal, im Falle intermittierender AV-Leitungsstörungen wird auch hier ein Zwei-Kammer-System mit der Option einer flexiblen Anpassung der Ventrikelstimulation an den aktuellen Grad der AV-Leitungsstörung empfohlen.

Ist eine permanente Ventrikelstimulation unumgänglich, kann alternativ zur rechtsventrikulär-apikalen Stimulation auch die Platzierung der Sonde an einer anderen Position erwogen werden. Bereits in den 1960er Jahren (14) beginnt die Suche nach alternativen Stimulationsorten im rechten Ventrikel. Mit der heute zur Verfügung stehenden Technologie können Schrittmachersonden sehr spezifisch positioniert und dauerhaft verankert werden. Dem Prinzip der hämodynamisch optimierten rechtsventrikulären Stimulation liegt die Überlegung zugrunde, dass die elektrische Aktivierung des linken Ventrikels um so physiologischer ablaufen sollte, je früher der von einer Schrittmacherelektrode erzeugte Impuls in das spezifische Erregungsleitungssystem eintritt (38, 39). Wegen der anatomischen Nähe zum His-Purkinje-System bietet sich daher das rechtsventrikuläre Septum und hier besonders der rechtsventrikuläre Ausflusstrakt (RVOT) als "physiologischer" Stimulationsort an. In einer gepoolten Analyse (32) von neun überwiegend nicht randomisierten Studien mit insgesamt 227 Patienten zeigt sich die Stimulation im RVOT gegenüber der apikalen Stimulation bezüglich systolischer Funktionsparameter signifikant überlegen. Kritischerweise muss jedoch angemerkt werden, dass die in der Metaanalyse zusammengefassten Studien bezüglich Design, Patientenzahl, Verblindung und Messmethodik außerordentlich heterogen sind, nur drei der neun Studien einen positiven Effekt für die Ausflusstrakt-Stimulation ergeben und das gepoolte Gesamtergebnis von einer großen, nicht randomisierten Einzelstudie (n=89) dominiert wird (39).

Zur diastolischen Ventrikelfunktion gibt es nur spärliche und kontroverse Daten. In einer Studie an 14 Patienten mit eingeschränkter Pumpfunktion ( $EF < 40\%$ ) (25) finden sich keine Unterschiede zwischen apikalem und Ausflusstrakt-Pacing bezüglich des linksventrikulären enddiastolischen Druckes (LVEDP), der Zeitkonstante der diastolischen Relaxation (Tau) und der maximalen diastolischen Druckabfallgeschwindigkeit ( $\text{peak } -dp/dt_{\text{max}}$ ). Im Gegensatz dazu ist in einer anderen Untersuchung an 20 Patienten ohne strukturelle Herzerkrankung die RVOT-Stimulation dem apikalen Pacing bezüglich Tau und  $-dp/dt_{\text{max}}$  überlegen, sie unterscheidet sich in diesen Parametern nicht vom physiologischen Aktivierungsmuster bei Vorhofstimulation (62).

Drei cross-over-Studien und eine Arbeit mit zwei prospektiv nachbeobachteten parallelen Gruppen vergleichen die mittel- und langfristigen Effekte der apikalen mit der RVOT-Stimulation.

1. Eine der beiden cross-over-Studien (73) ergibt nach 2-monatiger Stimulation im RVOT im Vergleich zur apikalen Stimulation höhere Werte für die echokardiographisch bestimmte Verkürzungsfraction ( $31 \pm 5\%$  vs.  $26 \pm 7\%$ ,  $p = 0,01$ ) und die nuklearmedizinisch gemessene Ruhe-EF ( $51 \pm 14\%$  vs.  $43 \pm 10\%$ ,  $p = 0,01$ ). Dagegen ergibt sich weder für die unter ergometrischer Belastung gemessene EF noch für die Belastungszeit ein Unterschied zwischen den beiden Stimulationsorten. Die Ergebnisse dieser Studie sind schwierig zu interpretieren, da es sich um Patienten handelt, die bei tachykardem Vorhofflimmern und bereits eingeschränkter Ventrikelfunktion einer His-Bündel-Ablation unterzogen wurden und eine Run-in-Phase zur Neutralisierung einer nach Frequenznormalisierung zu erwartenden Besserung der Tachykardiomyopathie nicht vorgeschaltet wurde. Angesichts der kleinen Patientenzahl von 10 und fehlender Information über die individuelle Randomisationsfolge ist durchaus denkbar, dass im Falle einer Randomisationssequenz RVOT  $\rightarrow$  Apex der günstige Remodeling-Effekt der Frequenzreduktion als Vorteil der Ausflusstrakt-Stimulation fehlinterpretiert wurde.
2. Eine weitere cross-over-Studie (106) an 16 Patienten erbringt nach jeweils 3-monatiger Stimulation keine Unterschiede zwischen den Stimulationsformen bezüglich NYHA-Stadium, EF, Belastungsdauer und maximaler Sauerstoffaufnahme, unabhängig davon, ob Patienten mit ( $EF < 40\%$ ) oder ohne eingeschränkte Pumpfunktion ( $EF \geq 40\%$ ) betrachtet werden.
3. In der größten cross-over Studie (94) werden an 103 Patienten mit bradykardem Vorhofflimmern und eingeschränkter Ventrikelfunktion ( $EF \leq 40\%$ ) randomisiert 3 Monate rechtsventrikulärer Stimulation mit 3 Monaten apikaler Stimulation verglichen. Lediglich für das mit dem SF36-Fragebogen erfasste psychische Wohlbefinden findet sich ein

marginaler Vorteil ( $p = 0,03$ ) unter RVOT-Stimulation. Kein Unterschied ergibt sich für die EF, das Ausmaß der Mitralinsuffizienz, die NYHA-Klasse, den 6-Minuten-Gehtest und für andere Skalen des SF36-Fragebogens.

4. Eine kleine Parallelgruppen-Studie (18) untersucht 20 nicht-herzinsuffiziente Patienten über 6 bis 23 Wochen nach Schrittmacherimplantation. Bezüglich der EF finden sich keine Unterschiede zwischen den beiden Stimulationsorten. Allerdings zeigt sich in der RVOT-Gruppe eine Abnahme der linksventrikulären enddiastolischen Fläche, während diese unter apikaler Stimulation ansteigt. Unter beiden Stimulationsformen verschlechtert sich die diastolische Funktion im Zeitverlauf.

Weitere Daten zum Vergleich der apikalen mit der RVOT-Stimulation ergeben sich aus Studien, in denen diese Stimulationsformen zur Therapie der Herzinsuffizienz bei Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion ohne antibradykarde Schrittmacherindikation angewendet wurden. Diese Arbeiten gehen auf das Anfang der 1990er Jahre entwickelte Konzept einer Optimierung der atrioventrikulären Kontraktionsfolge durch vorhofgesteuerte Stimulation mit kurzer AV-Zeit zurück (19, 52). Durch die Stimulation des rechtsventrikulären Ausflusstraktes statt der Spitze sollte verhindert werden, dass der infolge AV-Optimierung erzielte hämodynamische Gewinn durch die Desynchronisierung der Ventrikelkontraktion zunichte gemacht wird.

In einer Akut-Studie an 15 Patienten (30) kann nur unter vorhofgesteuerter RVOT-, nicht aber unter apikaler Stimulation eine Steigerung des HZV im Vergleich zu den Ausgangswerten ohne Schrittmacher gezeigt werden. Diese hämodynamische Verbesserung wird von anderen Arbeitsgruppen jedoch nicht bestätigt (15, 42, 43), insbesondere bestehen keine Unterschiede zwischen beiden rechtsventrikulären Stimulationsorten. Ausschließlich durch linksventrikuläre oder biventrikuläre Stimulation (15) wird eine signifikante Verbesserung der Hämodynamik (systemarterieller systolischer Druck, pulmonalarterieller Verschlussdruck, v-Welle) sowohl gegenüber den nichtstimulierten Ausgangswerten als auch gegenüber beiden rechtsventrikulären Stimulationskonfigurationen erzielt (15).

Da angesichts der verfügbaren Daten bislang kein klarer Vorteil der Stimulation im rechtsventrikulären Ausflusstrakt gegenüber der konventionellen apikalen Stimulation erkennbar ist, haben alternative rechtsventrikuläre Stimulationskonzepte keinen Eingang in die Empfehlungen der Fachgesellschaften gefunden. Stattdessen wird bei herzinsuffizienten Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion, die eine permanente Ventrikelstimulation benötigen, die Implantation eines biventrikulären Schrittmachersystems empfohlen, um „mögliche negative hämodynamische Auswirkungen der ansonsten erforderlichen rechtsventrikulären Stimulation zu vermeiden“ (68). Der Empfehlung (Klasse „IIb“, Evidenzlevel „C“) liegen keine

kontrollierten Studien, sondern Analogieschlüsse aus dem mittlerweile erfolgreich validierten Konzept der kardialen Resynchronisationstherapie (CRT) zugrunde.

Etablierte Zielgruppe für die CRT sind Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz (NYHA III/IV) und linksventrikulärer Dysfunktion ( $EF \leq 35\%$ ,  $LVEDD \geq 55\text{mm}$  (46, 68)), die infolge inter- und intraventrikulärer Leitungsstörungen einen asynchronen Kontraktionsablauf aufweisen. Als Indikator der verzögerten elektromechanischen Aktivierung des linken Ventrikels und Selektionskriterium für die Patientenauswahl wird in allen Studien (Tabelle 1) die Verbreiterung des QRS-Komplexes, in der Regel in Form eines Linksschenkelblockes, verwendet. Lediglich in der jüngst publizierten CARE-HF Studie (27) sind erstmalig auch echokardiographische Kriterien zum direkten Nachweis einer inter- und intraventrikulären mechanischen Asynchronie angegeben. Bei der CRT wird die verzögerte elektrische Aktivierung des linken Ventrikels durch simultane oder sequentielle Stimulation des rechten und linken Ventrikels korrigiert. Hierzu wird eine zusätzliche Schrittmachersonde meist transvenös über den Koronarsinus in einer lateralen Koronarvene platziert. Bei erhaltenem Sinusrhythmus werden zur vorhofgesteuerten biventrikulären Stimulation spezielle Drei-Kammer-Schrittmacher (CRT-Aggregate) verwendet, die den Anschluss der Vorhofsonde und der beiden Kammersonden gestatten und über die von der Zwei-Kammer-Stimulation bekannte Variation der AV-Zeit hinaus erlauben, das Zeitintervall zwischen rechts- und linksventrikulärer Stimulation (VV-Intervall) zu variieren.

Die CRT verbessert bei selektierten Patienten die Hämodynamik wie die linksventrikuläre Struktur und Funktion, sie steigert Lebensqualität und Leistungsfähigkeit der Patienten und senkt nach den Ergebnissen der COMPANION- und CARE-HF-Studien (23, 27) Morbidität und Mortalität (Tabelle 1).

**Tabelle 1.** Wegweisende Studien zur kardialen Resynchronisationstherapie

Studie	Design*	Patienten <sup>†</sup>	Endpunkte <sup>§</sup>	Wesentliches Ergebnis
PATH-CHF (5)	Cross-over, einfach verblindet	n=41, NYHA III/IV, QRS $\geq$ 120ms, PQ $\geq$ 150ms	Primär: peak-VO <sub>2</sub> , VO <sub>2</sub> -AT, 6-MW. Sekundär: NYHA-Stadium, QoL, Hospitalisierungen	Alle Endpunkte unter CRT verbessert
MUSTIC (26)	Cross-over, einfach verblindet	n=48, NYHA III, QRS>150ms, SR	Primär: 6-MW. Sekundär: QoL, peak-VO <sub>2</sub> , Morbidität, Patientenpräferenz	Alle Endpunkte für CRT verbessert
MIRACLE (1)	2 Parallelgruppen, doppelt verblindet	n=225 (CRT) + 228 (Kontrolle), NYHA III/IV, QRS $\geq$ 130ms, EF $\leq$ 35%, LVEDD $\geq$ 55mm, 6MW $\leq$ 450m	Primär: NYHA-Stadium, QoL, 6-MW. Sekundär: peak-VO <sub>2</sub> , LV-Dimension und Funktion, Morbidität	Alle Endpunkte einschließlich Morbidität und einer Kombination aus Morbidität und Mortalität unter CRT verbessert. Gesamtmortalität nicht unterschiedlich
MIRACLE ICD (111)	2 Parallelgruppen, doppelt verblindet	n=187 (CRT) + 182 (Kontrolle), NYHA III/IV, QRS $\geq$ 130ms, ICD-Indikation, EF $\leq$ 35%, LVEDD $\geq$ 55mm, 6MW $\leq$ 450m	Primär: NYHA-Stadium, QoL, 6-MW. Sekundär: peak-VO <sub>2</sub> , LV-Dimension und Funktion, Neurohormone, Morbidität	NYHA-Stadium, QoL, peak-VO <sub>2</sub> , Belastungsdauer besser unter CRT. Kein Unterschied in 6-MW, LV-Dimension und Funktion, Neurohormonen, Morbidität
CONTAK CD (40)	2 Parallelgruppen, doppelt verblindet	n=245 (CRT) + 245 (Kontrolle), NYHA II/III/IV, QRS $\geq$ 120ms, ICD-Indikation, EF $\leq$ 35%	Primär: Kombination aus Mortalität, herzinsuffizienzbedingter Morbidität und ventrikulären Tachyarrhythmien. Sekundär: peak-VO <sub>2</sub> , QoL, 6-MW, NYHA-Stadium, LV-Dimension und Funktion	Trend zur Verringerung des primären Endpunktes unter CRT. Signifikante Besserung unter CRT für peak-VO <sub>2</sub> , 6-MW, QoL und NYHA-Stadium (nur für NYHA III/IV-Patienten), LV-Dimension und Funktion
COMPANION (23)	3 Parallelgruppen, offen	n=308 (nur Medikamente) + 617 (CRT) + 595 (CRT-ICD), NYHA III/IV, QRS $\geq$ 120ms, PQ>150ms, keine ICD-Indikation, EF $\leq$ 35%	Primär: Kombination aus Mortalität und Morbidität. Sekundär: Mortalität, 6-MW, QoL, NYHA-Stadium	Primärer Endpunkt unter CRT und CRT-ICD verbessert, ebenso 6-MW, QoL und NYHA-Stadium. Mortalität nur für CRT-ICD signifikant besser, im Trend auch für CRT
CARE-HF (27)	2 Parallelgruppen, offen	n=404 (Kontrolle) + 409 (CRT), NYHA III/IV, QRS $\geq$ 150ms oder QRS 120-149ms und Echo-Nachweis inter- bzw. intraventrikuläre Asynchronie, EF $\leq$ 35%, LVEDD>30mm/m Körpergröße	Primär: Kombination Mortalität und Mobidität. Sekundär: Mortalität, NYHA-Stadium, QoL, LV-Dimension und Funktion, NT-proBNP	Alle Endpunkte unter CRT verbessert. Erste Studie, die eine Reduktion der Gesamtmortalität unter alleiniger CRT belegt

\*Alle Studien waren prospektiv und kontrolliert-randomisiert. <sup>†</sup>Nur Patienten mit Sinusrhythmus und ohne antibradykarde Schrittmacherindikation wurden eingeschlossen.

<sup>§</sup>Aufgeführt sind alle primären und eine Auswahl der sekundären Endpunkte. Abkürzungen siehe Glossar auf Seite 86.

Die Übertragung der positiven Daten von der Patientenklientel der CRT-Studien auf Patienten, die sich aus antibradykarder Indikation einer Schrittmacherimplantation unterziehen müssen, ist aus mehreren Gründen problematisch:

- In allen CRT-Studien wurden Patienten mit einer klassischen antibradykarden Schrittmacherindikation explizit ausgeschlossen.
- Patienten mit Vorhofflimmern wurden von der Teilnahme an CRT-Studien ebenfalls ausgeschlossen. Bradykardes Vorhofflimmern oder das Brady-Tachy-Syndrom stellen jedoch häufige Indikationen für eine permanente Ventrikelstimulation dar.
- Ausgehend von der Ähnlichkeit der EKG-Morphologie der Kammerkomplexe wird die rechtsventrikuläre Stimulation häufig als experimentelles Modell des Linksschenkelblockes aufgefasst (77, 98), obwohl Unterschiede in Bezug auf die linksventrikuläre Kontraktion und Relaxation bestehen (54, 110). Bei beiden EKG-Morphologien findet man zwar eine ähnliche Reduktion der systolischen Druckanstiegsgeschwindigkeit im linken Ventrikel. Trotz einer signifikant längeren elektromechanischen Latenz zeigt sich unter rechtsventrikulärer Stimulation jedoch eine kürzere isovolumetrische Kontraktions- und Relaxationszeit und ein früherer Kontraktionsbeginn der posterioren Wand als beim Linksschenkelblock. Das Ausmaß der linksventrikulären Asynchronie ist beim Linksschenkelblock größer als unter rechtsventrikulärer Stimulation (110).
- Obwohl kleinere, nicht kontrollierte Studien (7, 69, 105), in denen bei kongestiver Herzinsuffizienz ein bestehendes rechtsventrikuläres auf ein biventrikuläres Schrittmachersystem umgerüstet wurde (upgrading), Verbesserungen der NYHA-Klasse und der linksventrikulären Funktion ergeben, sind die Daten der bislang vorliegenden drei prospektiv-kontrollierten Studien kontrovers. Diese Studien beschränkten sich auf den Sonderfall des bradykarden Vorhofflimmerns und repräsentieren größtenteils Patienten nach His-Bündel-Ablation.
  1. In der MUSTIC-AF-Studie (66) kann nur in der per-protocol-Analyse ein Vorteil der biventrikulären Stimulation bezüglich der peak- $\dot{V}O_2$  und der Hospitalisierungshäufigkeit nachgewiesen werden; im intention-to-treat-Ansatz unterscheiden sich rechts- und biventrikuläre Stimulation nicht.
  2. In der OPSITE-Studie (21) sind die Unterschiede zwischen der rechtsventrikulären Stimulation auf der einen und der links- bzw. biventrikulären Stimulation auf der anderen Seite klein gegenüber der Verbesserung durch Frequenzregulierung mittels His-Bündel-Ablation und rechtsventrikulärer Stimulation. Unter biventrikulärer Stimulation wird im Vergleich zum rechtsventrikulären Pacing eine etwas bessere EF ( $45 \pm 13$  vs.  $43 \pm 11\%$ ,  $p = 0,02$ ) und ein kleinerer LVEDD ( $40 \pm 10$  vs.  $41 \pm 9$  mm,  $p = 0,01$ ) erzielt; auch der Karolinska-Score und die NYHA-Klasse sind unter bi-

ventrikulärem Pacing geringfügig besser (jeweils  $p = 0,03$ ). Für andere Symptom- und Lebensqualitätsscores (Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire, Specific Symptoms Score) und für die 6-Minuten-Gehstrecke ergeben sich jedoch keine Unterschiede.

3. In der PAVE-Studie (34) zeigt sich 6 Monate nach His-Bündel-Ablation eine gerade eben nachweisbare Verbesserung der 6-Minuten-Gehstrecke unter biventrikulärer im Vergleich zur rechtsventrikulären Stimulation (Unterschied 22 m,  $p = 0,04$ ), die bei Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion ( $EF \leq 45\%$ ) etwas größer ausfällt (Unterschied 41 m,  $p = 0,04$ ). Die linksventrikuläre EF ist unter biventrikulärem Pacing nach 6 Monaten ebenfalls höher als unter rechtsventrikulärer Stimulation (46% vs. 41%,  $p = 0,03$ ). Unterschiede in der Lebensqualität werden dagegen nicht beobachtet.

## 1.2 Problemstellung von HOBIPACE

Mit der HOmburg Biventricular PACing Evaluation (HOBIPACE) wird das Konzept der hämodynamisch optimierten Schrittmachertherapie verfolgt. Es impliziert, dass die biventrikuläre Stimulation eine physiologischere mechanische Aktivierung des linken Ventrikels erlaubt und damit Nachteile vermeidet, die mit der rechtsventrikulären Stimulation einhergehen. HOBIPACE ist keine Repetition der bekannten Fragestellungen zur kardialen Resynchronisationstherapie. Im Unterschied zu den in Tabelle 1 genannten CRT-Studien werden in HOBIPACE ausschließlich Patienten mit antibradykarder Indikation für eine permanente Ventrikelstimulation untersucht. Im Zentrum der Untersuchung steht nicht die Bewertung der biventrikulären Stimulation als Therapieoption bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz, sondern der Vergleich der biventrikulären Stimulation mit dem bisherigen Standard der Schrittmacherversorgung, der konventionellen rechtsventrikulären Stimulation.

HOBIPACE liegt folgende primäre Fragestellung zugrunde:

1. Kommt es unter biventrikulärer Stimulation im Vergleich zur rechtsventrikulären Stimulation zu einer Verbesserung der linksventrikulären Struktur und Funktion? Sind auch Änderungen der rechtsventrikulären Funktion objektivierbar?
2. Kann im Vergleich zur rechtsventrikulären Stimulation durch biventrikuläres Pacing eine Verbesserung des Herzinsuffizienz-Stadiums, der Lebensqualität und Leistungsfähigkeit erzielt werden?
3. Verringert die biventrikuläre Stimulation die neurohumorale Aktivierung?

Weitere Ziele von HOBIPACE:

- Vergleich der Pumpfunktion unter rechtsventrikulärer Stimulation mit den präoperativen Daten
- Vergleich septal vs. apikal implantierter rechtsventrikulärer Sonden im Hinblick auf linksventrikuläre Asynchronie und Remodeling
- Entwicklung und Validierung einer echokardiographischen Methode zur Quantifizierung der linksventrikulären Asynchronie
- Zeitanalyse des Kontraktions-/Relaxationszyklus beider Ventrikel unter rechts- und biventrikulärer Stimulation
- Überprüfung möglicher Prädiktoren für den Erfolg der biventrikulären Stimulation

## **2. Methodik**

### **2.1 Studiendesign**

HOBIPACE ist ein monozentrischer, prospektiver, randomisierter, cross-over Vergleich zwischen rechtsventrikulärer und biventrikulärer Stimulation bei Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion, die aufgrund einer bradykarden Rhythmusstörung eine Indikation zur permanenten Ventrikelstimulation aufweisen. HOBIPACE ist unabhängig von industrieller Förderung. Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes unter der Nummer 112/98 genehmigt. Vor Teilnahme an der Studie wurde nach der Aufklärung das Einverständnis der Patienten eingeholt.

### **2.2 Patienten**

In die Studien wurden 33 Patienten mit schrittmacherbedürftigen bradykarden Herzrhythmusstörungen aufgenommen.

Folgende Einschlusskriterien wurden vorausgesetzt:

- Symptomatische bradykarde Rhythmusstörung
- Indikation zur permanenten Ventrikelstimulation wegen atrioventrikulären Leitungsblockes unterschiedlicher Ausprägung
- Linksventrikuläre systolische Dysfunktion definiert durch: linksventrikuläre EF  $\leq$  40% und LVEDD  $\geq$  60 mm.

Die Studie stellte keine Bedingung an die kardiale Grunderkrankung oder den Schweregrad der Herzinsuffizienz. Auch Patienten mit Vorhofflimmern und mit Indikation zur Implantation eines Kardioverters/Defibrillators (ICD) konnten eingeschlossen werden. Da drei Patienten während der Durchführung der Studie verstarben und das cross-over Design komplette Datensätze erforderte, gingen die Daten von 30 Patienten in die Analyse ein. Die Basisdaten dieser Patienten sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

**Tabelle 2.** Präoperative charakteristische Daten der Studienpatienten (n=30)

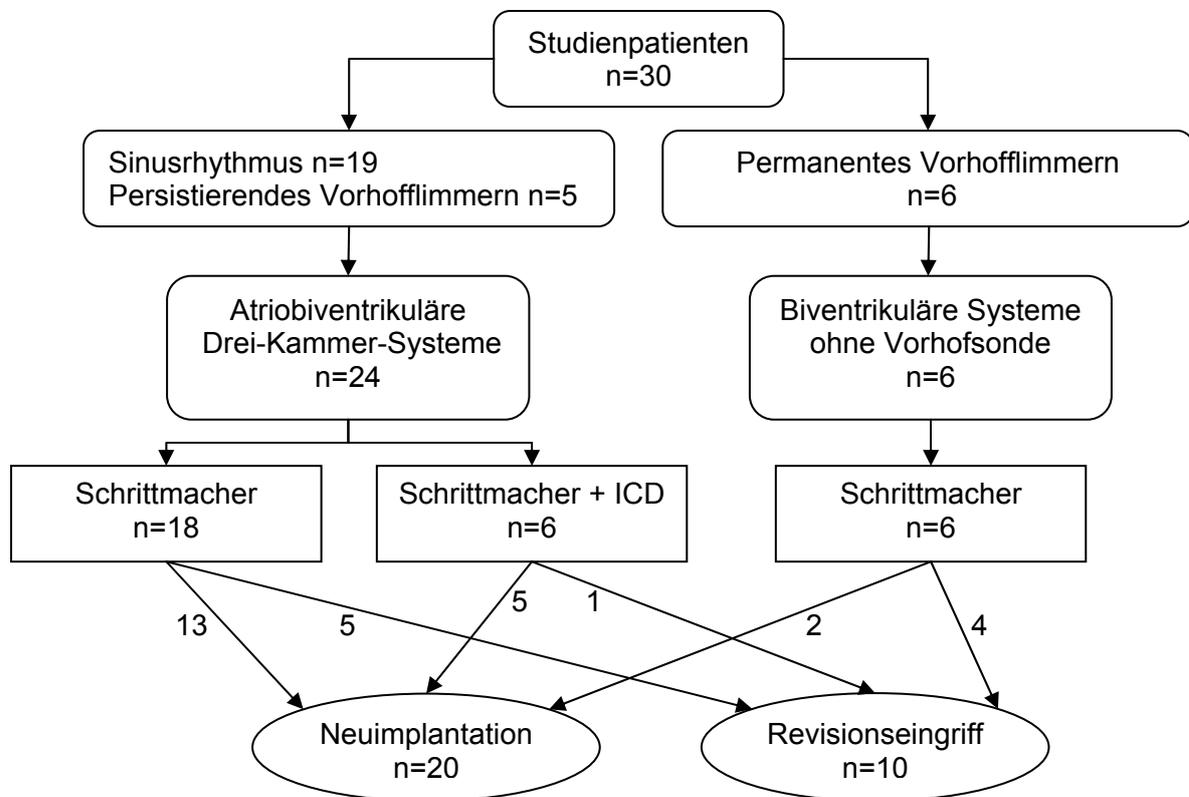
Alter [Jahre]	69,6 ± 8,1
Männliches Geschlecht [n (%)]	23 (77)
Durchschnittliches NYHA-Stadium	3,0 ± 0,6
Herzinsuffizienzstadium NYHA III oder IV [n (%)]	25 (83)
Ischämische Grunderkrankung [n (%)]	17 (57)
Patienten im Sinusrhythmus [n (%)]	19 (63)
• mit ausschließlichem AV-Block [n (%)]	11 (37)
• mit AV-Block und Sinusbradykardie [n (%)]	8 (27)
Patienten mit Vorhofflimmern und AV-Block [n (%)]*	11 (37)
Linksschenkelblock-Morphologie [n (%)] <sup>†</sup>	19 (63)
QRS-Dauer [ms] <sup>†</sup>	174 ± 42
Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser [mm]	69,9 ± 8,5
Linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser [mm]	59,0 ± 9,6
Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen [ml]	236,1 ± 74,8
Linksventrikuläres endsystolisches Volumen [ml]	177,3 ± 68,7
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion [%]	26,1 ± 7,8
Linksventrikulärer Muskelmassenindex [g/m <sup>2</sup> ]	185,1 ± 45,5
Linksatrialer Durchmesser [mm]	54,9 ± 7,4
Grad der Mitralinsuffizienz	1,5 ± 0,6

\*Eingeschlossen sind 6 Patienten mit permanentem (Dauer > 1 Jahr) und 5 Patienten mit persistierendem (Dauer ≤ 1 Jahr) Vorhofflimmern. <sup>†</sup>Bezieht sich auf den intrinsischen, nichtstimulierten QRS-Komplex und beinhaltet ventrikuläre Ersatzrhythmen mit Linksschenkelblock-Morphologie in 7 Fällen.

### 2.3 Implantation

Die Systemwahl wurde intraindividuell in Abhängigkeit vom dominierenden Vorhoffrhythmus und einer gleichzeitig bestehenden Indikation zur Defibrillatortherapie getroffen. Auch die „Aufrüstung“ eines bereits bestehenden Schrittmacher- oder ICD-Systems war möglich. (Abbildung 1). Bei 24 Patienten mit Sinusrhythmus (n = 19) oder der Option eines prinzipiell in den Sinusrhythmus konvertierbaren, persistierenden Vorhofflimmerns (n = 5) wurden atrio-biventrikuläre Drei-Kammersysteme mit einer rechtsatrialen sowie je einer rechts- und linksventrikulären Sonde implantiert. Bei den verbleibenden 6 Patienten mit permanentem Vor-

hofflimmern, definiert durch eine Flimmerdauer > 1 Jahr, wurde eine biventrikuläre Stimulation realisiert, indem unter Verwendung eines konventionellen Zwei-Kammer-Aggregates der atriale Kanal mit einer linksventrikulären und der ventrikuläre Kanal mit einer rechtsventrikulären Sonde konnektiert wurde. Bei insgesamt sechs Patienten bestand neben der Notwendigkeit einer antibradykarden Stimulation auch eine ICD-Indikation. Diese Patienten erhielten kombinierte Drei-Kammer-Schrittmacher-ICD-Systeme. Bei allen Patienten wurden transvenös zu platzierende Sonden verwendet. Bei 17 Patienten war die rechtsventrikuläre Sonde am Kammerseptum befestigt, die übrigen 13 RV-Elektroden befanden sich rechtsapikal. Die linksventrikuläre Elektrode befand sich bei 20 Patienten in einer lateralen, posterioren oder posterolateralen Position, 10 Patienten hatten anterolateral positionierte LV-Elektroden.



**Abbildung 1.** Implantierte Schrittmacher- und Defibrillatorsysteme. Die Systemwahl (atriobiventrikuläre Drei-Kammer-Systeme vs. biventrikuläre Zwei-Kammer-Systeme ohne Vorhofsonde) erfolgte in Abhängigkeit vom dominierenden Vorhofrhythmus und einer gleichzeitig bestehenden ICD-Indikation. Bei Patienten mit permanentem Vorhofflimmern (Dauer > 1 Jahr) wurde auf die Implantation einer Vorhofsonde verzichtet. ICD: implantierbarer Kardioverter-Defibrillator mit zusätzlicher Schrittmacherfunktion.

## 2.4 Studienprotokoll

Ein Flussdiagramm der Studie ist in Abbildung 2 wiedergegeben. Da in HOBIPACE der Nettoeffekt der biventrikulären gegenüber der rechtsventrikulären Stimulation jenseits einer optimalen Pharmakotherapie evaluiert werden sollte, schloss sich an die Implantation zunächst eine Einführungsphase (lead-in) von drei Monaten an, in der die medikamentöse Herzinsuffizienztherapie optimiert und an die Leitlinien der Fachgesellschaft (53) angepasst wurde. Bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern  $\leq 1$  Jahr wurde ein Rhythmisierungsversuch mittels elektrischer Gleichstromkardioversion und antiarrhythmischer medikamentöser Therapie mit Amiodarone durchgeführt.

Eine weitere Funktion der Lead-in-Phase bestand darin, Fehlfunktionen der Aggregate zu erkennen und vor der Randomisierungsphase zu korrigieren. Um frühzeitig eine Fehlfunktion der linksventrikulären Sonde auszuschließen, wurden alle Aggregate während der Lead-in-Phase auf biventrikulären Stimulationsmodus programmiert. Damit wurde sichergestellt, dass auch seltene Episoden von Zwerchfellzucken, einer typischen Komplikation der linksventrikulären Stimulation (4), entdeckt und mit geeigneten Maßnahmen (Reprogrammierung oder Sondenkorrektur) beseitigt werden konnten.

Als Probedurchlauf füllten alle Patienten am Ende der dreimonatigen Einführungsphase einen Lebensqualitätsfragebogen aus und absolvierten eine Spiroergometrie. Diese beiden Untersuchungen gingen nicht in die Ergebnisanalyse ein, sondern dienten ausschließlich dazu, die Patienten an die ungewohnten Prozeduren zu gewöhnen, um nach der Randomisierung repetitionsbedingte Trends durch Lerneffekte (QoL-Fragebogen) oder eine Verbesserung der Koordination (Ergometrie) gering zu halten.

Nach Randomisierung auf einen der beiden Stimulationsmodi (RV vs. BV) wurden die Patienten über zwei Studienperioden von je drei Monaten Dauer nachverfolgt. Das Cross-over auf den jeweils komplementären Stimulationsmodus erfolgte nach der ersten 3-Monats-Phase. Bei Patienten ohne Vorhofflimmern wurde zu Beginn jeder 3-Monats-Periode die programmierte atrioventrikuläre Verzögerung dopplerechokardiographisch nach dem Prinzip der Maximierung der linksventrikulären Füllungszeit optimiert (58). Die Optimierung des ventrikulo-ventrikulären Stimulationsintervalles (VV-Intervall) während biventrikulärer Stimulation erfolgte durch visuelle Beurteilung der Septumbewegung in der farbkodierten Gewebe-Doppler-Echokardiographie.

Am Ende jeder Studienphase wurden die für die Endpunktanalyse relevanten Parameter erhoben. HOBIPACE definierte drei primäre Endpunkte:

- das linksventrikuläre endsystolische Volumen
- die linksventrikuläre Ejektionsfraktion und
- die maximale Sauerstoffaufnahme.

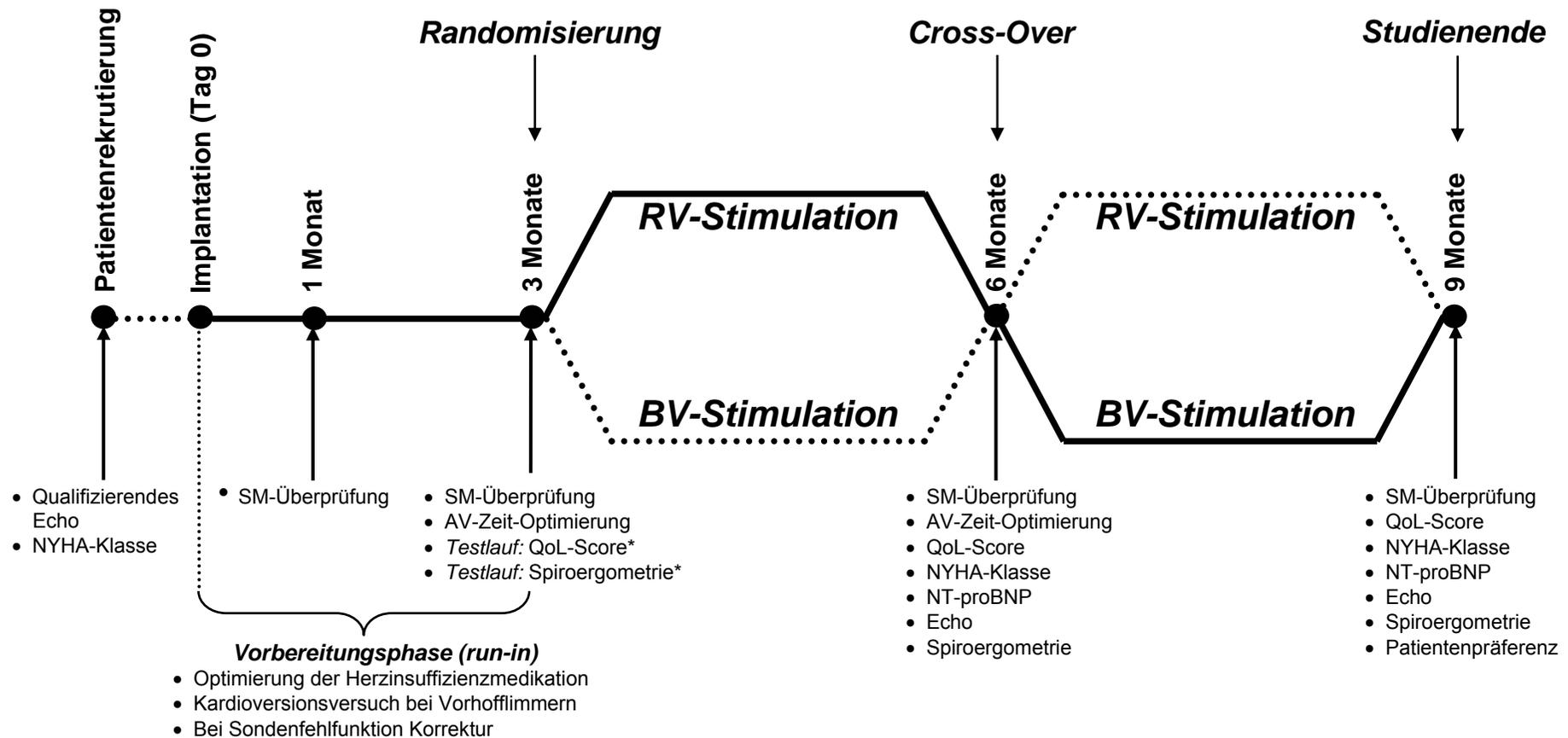
Die funktionelle Herzinsuffizienz-Klassifikation nach NYHA, die Lebensqualität, die Serumkonzentration des N-terminalen Fragmentes des Prohormons des natriuretischen Peptids vom B-Typ (NT-proBNP) und weitere in der Spiroergometrie und Doppler-Echokardiographie gewonnene Parameter wurden als sekundäre Endpunkte klassifiziert.

### **2.4.1 Echokardiographie**

Alle Messungen erfolgten in Übereinstimmung mit den Empfehlungen der Amerikanischen Gesellschaft für Echokardiographie zu Untersuchungen in klinischen Studien (44). Eindimensionale Parameter wurden mittels M-Mode-Echokardiographie, Volumina mit Hilfe der biplanen Scheibchen-Sumptionsmethode nach Simpson bestimmt. Der linksventrikuläre Muskelmassenindex wurde unter Verwendung der Formel von Devereux und Reichek berechnet (33). Der linksventrikuläre Hypertrophie-Index (83) wurde als prozentualer Anteil der Summe der enddiastolischen Dicken von Septum und Hinterwand am enddiastolischen Ventrikeldurchmesser errechnet.

Links- und rechtsventrikuläre Herzzyklusintervalle wurden wie in Abbildung 3 dargestellt mit Hilfe der gepulsten Doppler-Echokardiographie gemessen. Bei Patienten mit erhaltenem Sinusrhythmus wurden zwei Doppler-Indices zur Charakterisierung der kardialen Pumpmechanik berechnet:

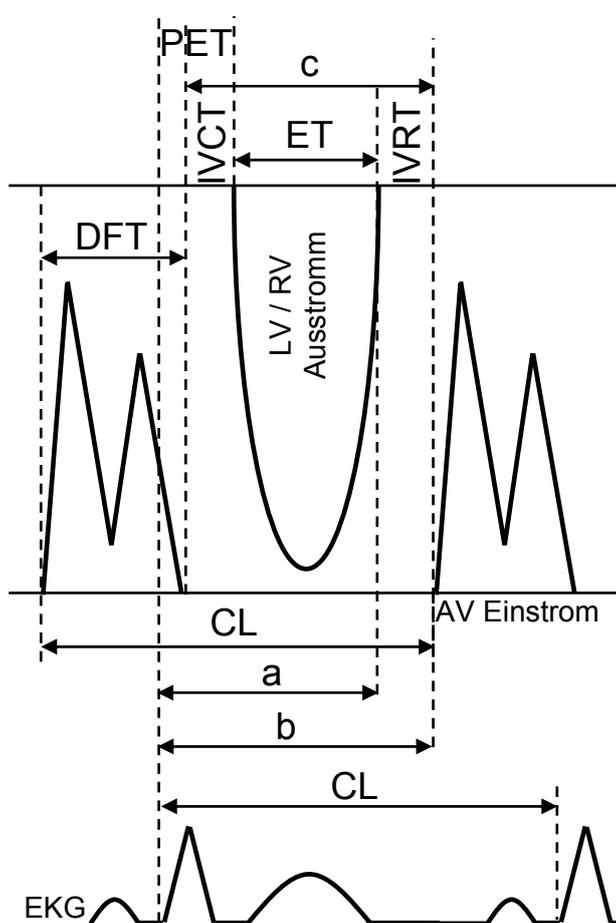
- der myokardiale Performance- oder Tei-Index errechnet sich aus der Summe der diastolischen isovolumetrischen Kontraktions- und Relaxationszeiten dividiert durch die systolische Ejektionszeit. Er gilt als Globalmaß für die kombiniert systolisch-diastolische Ventrikelfunktion. Der Betrag des Tei-Index ist invers mit der Ventrikelfunktion korreliert (100).
- die Z-Ratio entspricht dem prozentualen Anteil der Summe aus diastolischer Füllungs- und systolischer Ejektionszeit an der Herzzyklusdauer. Eine Reduktion der Z-Ratio findet sich vor allem bei einer Verlängerung der elektromechanischen Aktivierungssequenz (117).



**Abbildung 2.** Studienprotokoll von HOBIPACE. \*Die Erhebung der Lebensqualität und die Spiroergometrie nach 3 Monaten dienten dazu, die Patienten an die verwendeten Messmethoden zu gewöhnen, um Lerneffekte im Verlauf des randomisierten Studienteiles zu reduzieren. Diese Daten wurden für die Ergebnis-analyse nicht verwendet.

Das Herzzeitvolumen (HZV) wurde aus der Herzfrequenz (HF), dem Durchmesser des linksventrikulären Ausflusstraktes ( $d_{LVOT}$ ) und dem dort gemessenen systolischen Geschwindigkeits-Zeit-Integral ( $VTI_{LVOT}$ ) nach der Formel  $HZV = HF \times VTI_{LVOT} \times \pi \times (d_{LVOT}/2)^2$  berechnet (37) und normiert auf die Körperoberfläche als Herzindex angegeben.

Eine Mitralinsuffizienz wurde in einem integrierten Ansatz unter Verwendung der proximalen Flusskonvergenz- und der Vena-contracta-Methode in die Schweregrade von 0 bis 4 eingeteilt (70). Bei geeigneter Qualität der Dopplerspektren wurde die linksventrikuläre isovolumetrische Druckanstiegsgeschwindigkeit  $dp/dt$  aus dem Flussprofil der Mitralinsuffizienz abgeleitet (8).



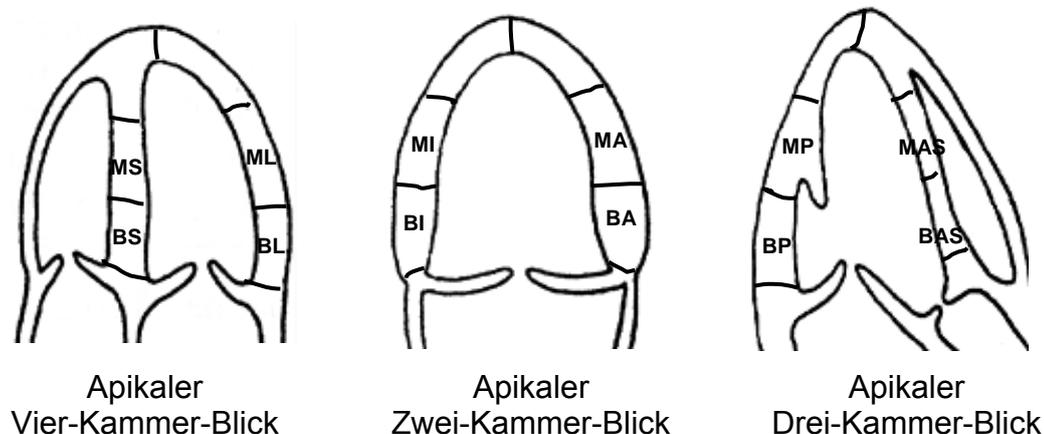
**Abbildung 3.** Dopplerechokardiographische Bestimmung der links- und rechtsventrikulären Herzzyklusintervalle. Dargestellt sind die Flussprofile über den Atrioventrikular- und Semilunarklappen in der Beziehung zum Oberflächen-EKG. PET: Präejektionszeit, Intervall zwischen dem Beginn des QRS-Komplexes und dem Beginn des links- (LV) bzw. rechtsventrikulären (RV) Ausstroms nach Öffnung der Semilunarklappen. DFT: Diastolische Füllungszeit. IVCT: Isovolumetrische Kontraktionszeit. ET: Ejektionszeit. IVRT: Isovolumetrische Relaxationszeit. CL: Zykluslänge. a: Intervall zwischen dem Beginn des QRS-Komplexes und dem Sistieren des Flusses im links- bzw. rechtsventrikulärem Ausflusstrakt. b: Intervall zwischen dem Beginn des QRS-Komplexes und dem Beginn des atrioventrikulären (AV) Einstroms. c: Intervall zwischen AV-Klappenschluss und der erneuten AV-Klappenöffnung. CL, PET, ET, a, b and c wurden direkt gemessen. Alle anderen Parameter wurden unter Verwendung folgender Formeln berechnet:  $IVRT = b - a$ ;  $IVCT = c - IVRT - ET$ ;  $DFT = CL - c$ ;  $Tei\text{-Index} = (c - ET) / ET$ ;  $Z\text{-Ratio} = 100 \times (DFT + ET) / CL$ .

Die Asynchronie zwischen rechtem und linkem Ventrikel (interventrikuläre Asynchronie) wurde durch die Differenz der Präejektionsperioden im rechten und linken Ventrikel erfasst (interventrikuläre Latenz (95)).

Zur Quantifizierung der intraventrikulären systolischen Asynchronie wurden vier Parameter verwendet, die mittels konventioneller, gepulster Doppler-Echokardiographie (PW-Doppler) und mit Hilfe der farbkodierten Gewebe-Doppler-Echokardiographie (c-TDI) ermittelt wurden:

- die linksventrikuläre Präejektionszeit PET (PW-Doppler, vgl. Abbildung 3)
- die linksventrikuläre systolische Synchronie LVSS (c-TDI)
- die Standardabweichung von LVSS über 12 Myokardsegmente, SD-LVSS (c-TDI)
- der systolische Asynchronie-Index  $T_s$ -SD nach Yu (112-116) (c-TDI)

Die linksventrikuläre Präejektionszeit wurde in der CARE-HF-Studie als Marker der linksventrikulären Asynchronie herangezogen (27). Die c-TDI-Indices basieren auf einem 3-Ebenen-12-Segment-Modell des linken Ventrikels (Abbildung 4). LVSS und SD-LVSS wurden für die HOBIPACE-Studie neu entwickelt,  $T_s$ -SD ist der in der Literatur bislang am besten validierte Gewebe-Doppler-Index der linksventrikulären Asynchronie (112-116).



**Abbildung 4.** 3-Ebenen-12-Segment-Modell des linken Ventrikels. Der linke Ventrikel wird in drei apikalen Schnittebenen angelotet. In jeder Ebene werden die zwei basalen und zwei medialen Segmente ausgewertet. BS: basal septal. MS: medial septal. BL: basal lateral. ML: medial lateral. BI: basal inferior. MI: medial inferior. BA: basal anterior. MA: medial anterior. BP: basal posterior. MP: medial posterior. BAS: basal anteroseptal. MAS: medial anteroseptal.

Die Bestimmung der Parameter LVSS und SD-LVSS ist exemplarisch in den Abbildungen 5 und 6 dargestellt. Für jedes der 12 Myokardsegmente wurde das Geschwindigkeitsprofil während der linksventrikulären Ejektionsphase beurteilt. Hierzu wurden Aortenklappenöffnung und -schluss aus einer konventionellen PW-Doppler-Aufzeichnung des linksventrikulären Ausstromes bestimmt und in die graphische Aufzeichnung des Geschwindigkeitsprofils



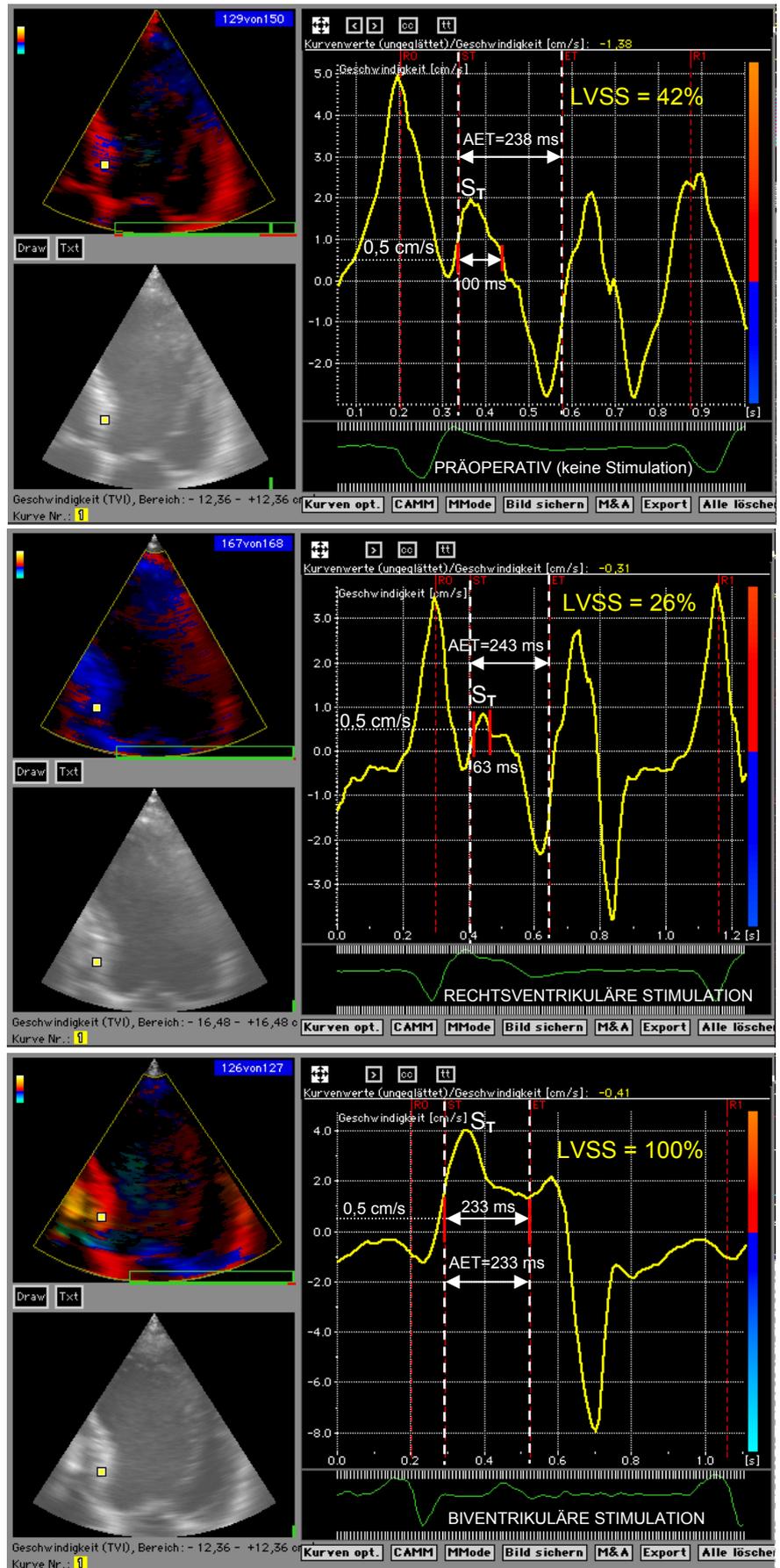
**Abbildung 6.** Beispiel für die Ermittlung der linksventrikulären systolischen Synchronie (LVSS) bei einem Studienpatienten.

Oben: präoperativer Befund. Mitte: rechtsventrikuläre Stimulation. Unten: biventrikuläre Stimulation.

Linke Seite: angelotetes Sektorbild, in diesem Fall der apikale Vierkammerblick, der links oben mit der Myokardgeschwindigkeit farblich kodiert ist. Der gelbe Cursor markiert das basal septale Segment, dessen Geschwindigkeitsprofil über die Dauer eines Herzzyklus auf der rechten Seite der Abbildung graphisch dargestellt ist. AET: aortale Ejektionsperiode. Präoperativ ergibt sich eine LVSS von  $100\text{ms} / 238\text{ms} = 42\%$ .

Diese sinkt unter rechtsventrikulärer Stimulation auf  $63/243 = 26\%$  und erreicht unter biventrikulärer Stimulation  $233/233 = 100\%$ . Die LVSS für den gesamten linken Ventrikel ist der Mittelwert aus allen 12 Myokardsegmenten.

Die SD-LVSS ist die über die 12 Myokardsegmente der Abbildung 4 gemessene Standardabweichung der LVSS.



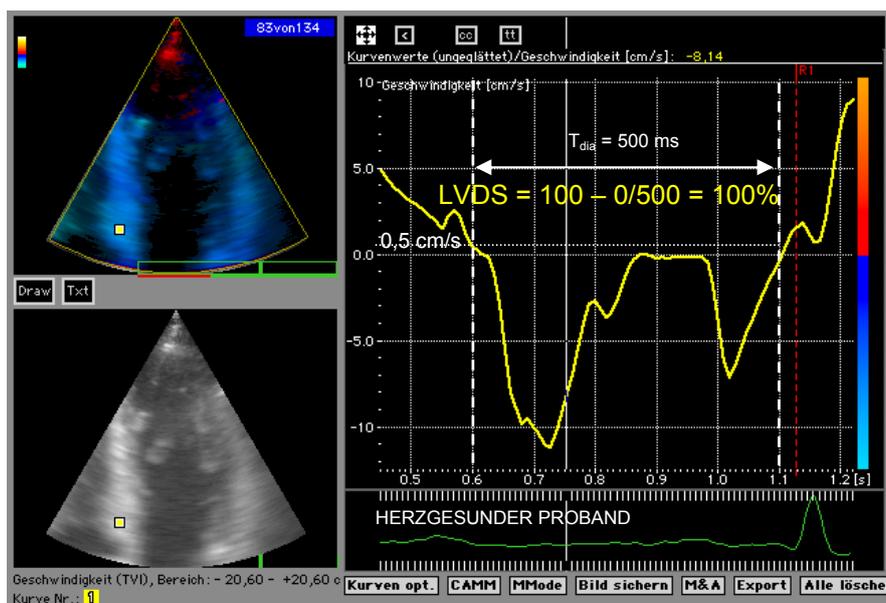
Bei linksventrikulärer Asynchronie (Abbildung 6) können während der Ejektionsphase positive wie negative Myokardgeschwindigkeiten beobachtet werden. Für die Bestimmung der LVSS wurden alle Zeitintervalle während der Ejektion, die eine positive Myokardgeschwindigkeit  $> 0,5$  cm/s aufwiesen, aufsummiert und die Summe in Prozentanteilen der Ejektionszeit angegeben. Der arbiträr gewählte Grenzwert von  $0,5$  cm/s verhinderte, dass niedrigamplitudige Undulationen um die Nulllinie in die Berechnung der LVSS einbezogen wurden. Die LVSS für den gesamten linken Ventrikel ergab sich als Mittelwert aus allen 12 Myokardsegmenten, die Standardabweichung über die 12 Myokardsegmente wurde als SD-LVSS bezeichnet.

Der systolische Asynchronie-Index  $T_S$ -SD baut ebenfalls auf einem mittels farbkodierter TDI erstellten 12-Segment-Modell auf. Grundlage ist die Bestimmung des Zeitintervalles zwischen dem Beginn des QRS-Komplex und dem Spitzenwert der Myokardgeschwindigkeit ( $S_T$  in Abb. 5 und 6) während der Ejektionsphase.  $T_S$ -SD ergibt sich als Standardabweichung der in den 12 Myokardsegmenten gemessenen Einzelwerte (112-116). Wie bei LVSS werden zur Berechnung von  $T_S$ -SD ausschließlich Zeitintervalle gemessen. Die Bestimmung des Asynchronie-Index  $T_S$ -SD setzt jedoch Ejektionsprofile mit eindeutig identifizierbarem Geschwindigkeitsmaximum voraus.

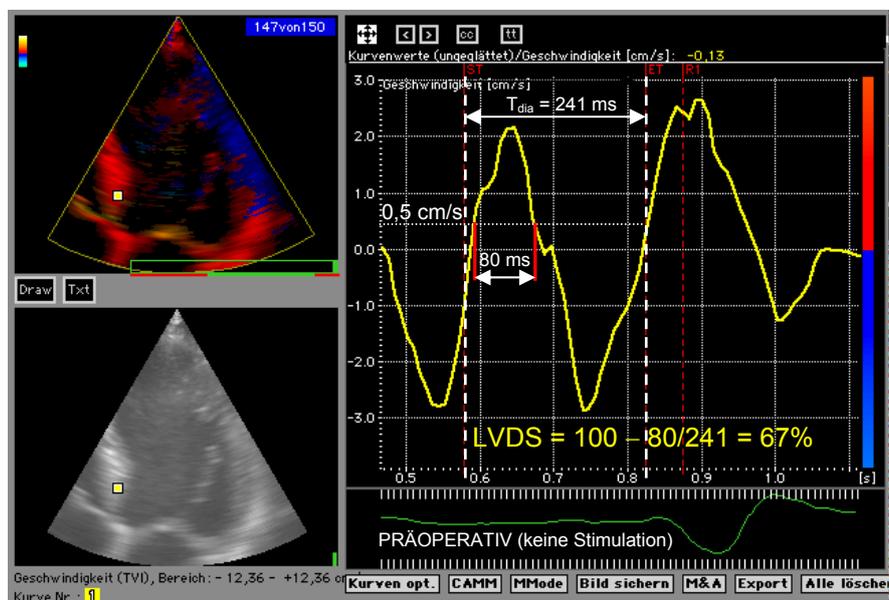
Zur Quantifizierung der Synchronie der linksventrikulären Relaxation wurde analog zum Parameter LVSS die diastolische Synchronie, LVDS, berechnet (vgl. Abbildungen 7 und 8). Hierzu wurden alle diastolischen Zeitintervalle mit einer positiven Myokardgeschwindigkeit  $> 0,5$  cm/s aufsummiert und die Summe durch die Diastolendauer (Intervall zwischen Aortenklappenschluss und Beginn des folgenden QRS-Komplexes) dividiert. Dieser Quotient wurde von 100% abgezogen und zur Berechnung der LVDS über alle 12 Myokardsegmente gemittelt. Wie die LVSS erreicht die LVDS beim Gesunden einen Wert von 100%.

Die echokardiographischen Untersuchungen wurden an einem Vingmed Vivid Five Ultraschallsystem unter Verwendung eines 2,5 MHz Transducers durchgeführt (GE Medical Systems, USA). Das System verfügt über eine zweidimensionale Bildgebung nach dem second harmonic imaging-Verfahren und erlaubt je nach Sektorbreite Bildfolgefrequenzen bis 100/s. Bei der Anwendung des farbkodierten Gewebe-Dopplers wurden Bildausschnitt und Aliasing-Geschwindigkeit so optimiert, dass Bildfolgeraten  $> 100$ /s erreicht wurden. Die echokardiographischen Rohdaten wurden auf magneto-optischen Speicherplatten archiviert. Die Durchführung der echokardiographischen Untersuchungen am Patienten erfolgte einfach-verblindet. Zur Auswertung wurden die Rohdaten auf anonymisierte Speicherplatten überspielt und an einer EchoPac Workstation (GE Medical Systems) ausgewertet. Jeder echokardiographische Messwert repräsentiert den Mittelwert aus acht Einzelmessungen.

**Abbildung 7.** Beispiel für die Bestimmung der linksventrikulären diastolischen Synchronie (LVDS) bei einem herzgesunden Probanden. Referenz-Diastolendauer ( $T_{\text{dia}}$ ) ist das Intervall zwischen Aortenklappenschluss und Beginn des folgenden QRS-Komplexes (durch vertikale Strichlinien markiert). Bei Herzgesunden liegt wie in diesem Fall die LVDS bei 100%.



**Abbildung 8.** Beispiel für die Bestimmung der linksventrikulären diastolischen Synchronie (LVDS) bei einem Studienpatienten. Referenz-Diastolendauer ( $T_{\text{dia}}$ ) ist das Intervall zwischen Aortenklappenschluss und Beginn des folgenden QRS-Komplexes (durch vertikale Strichlinien markiert). Die diastolische Synchronie LVDS beträgt im Beispiel 67%.



## 2.4.2 Erfassung der Lebensqualität

Für die Bewertung der Lebensqualität wurde der Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHF (81)) verwendet. Im MLHF geben die Patienten durch Ankreuzen auf einer 6-stufigen, von 0 bis 5 reichenden Likert-Skala an, wie sehr sie sich durch ihre Herzkrankheit in den vergangenen 4 Wochen daran gehindert sahen, so zu leben, wie sie es sich wünschten. Der MLHF fragt 21 items ab, so dass der MLHF-Score zwischen 0 und 105 liegen kann. Kleine Score-Werte entsprechen einer guten, hohe einer schlechten Lebensqualität. Nach einer kurzen Einführung wurden die Patienten aufgefordert, den MLHF selbständig und allein in einem eigens dafür zur Verfügung gestellten Raum zu bearbeiten.

Die Lebensqualität wurde zum Zeitpunkt der Randomisierung (nach 3 Monaten) sowie im Anschluss an die randomisierten 3-Monats-Phasen der rechts- und biventrikulären Stimulation erfasst. Die erste Erhebung der Lebensqualität (nach 3 Monaten) wurde nicht weiter analytisch verwertet, sondern diente lediglich dazu, die Patienten an den MLHF-Fragebogen zu adaptieren. Präoperativ erfolgte keine Messung der Lebensqualität, da der Schwerpunkt der Studie auf dem Vergleich zwischen rechts- und biventrikulärer Stimulation lag und Daten zur Verbesserung der Lebensqualität nach Schrittmacherimplantation ausreichend vorliegen (64).

### **2.4.3 Bestimmung der Serumkonzentration von NT-proBNP**

Die NT-proBNP-Serumkonzentrationen wurden jeweils am Ende der randomisierten dreimonatigen rechts- und biventrikulären Stimulationsphasen bestimmt. Venöse Blutproben wurden am ruhenden Patienten in sitzender Körperposition abgenommen. Die Proben wurden innerhalb einer Stunde zentrifugiert und für längstens eine Woche bei einer Temperatur von -70°C konserviert. Die Bestimmung von NT-proBNP erfolgte mit einem Elecsys 2010 Laborautomaten unter Verwendung eines Elecsys NT-proBNP Sandwich Elektrochemilumineszenz Assays (Roche Diagnostics, Germany).

### **2.4.4 Spiroergometrie**

Alle Patienten wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung (nach 3 Monaten) und am Ende jeder randomisierten Stimulationsphase einer symptomlimitierten Fahrradergometrie mit atemzugweiser Analyse des Gasaustausches unterzogen. Die erste spiroergometrische Untersuchung nach 3 Monaten diente dabei lediglich der Gewöhnung an das Untersuchungsgerät und wurde nicht für die Ergebnisanalyse verwendet. Zum Einsatz kamen ein MedGraphics CPX/D Spiroergometrie-System (Medical Graphics Corporation, USA) und ein schwenkbares Ergometrics 900EL Ergometer mit automatischer oszillometrischer Blutdruckmessung (Ergoline cardio-systems, Germany). Die Patienten wurden mit um 45° erhobenem Oberkörper halbliegend untersucht. Nach einer Eingewöhnungsphase, in der sich die Patienten an das Mundstück adaptieren konnten und die Ruhewerte des Gasaustausches ein stabiles Ausgangsniveau erreichten, wurde die Ergometrie ausgehend von 0 Watt mit einem kontinuierlichen Lastanstieg von 15 Watt/min durchgeführt (Rampenprotokoll). Bei allen Patienten wurden die maximal erreichte Last, die maximale Sauerstoffaufnahme und die Sauerstoffaufnahme an der ventilatorischen anaeroben Schwelle bestimmt. Die maximale Sauerstoffaufnahme war als höchste während der Belastung erzielte Sauer-

stoffaufnahme definiert (peak- $\dot{V}O_2$ -Konzept (107)). Die anaerobe Schwelle wurde nach der V-Slope-Methode bestimmt (13). Die maximale Kreislaufleistung (peak circulatory power) wurde berechnet als Produkt aus der maximalen Sauerstoffaufnahme und dem zeitgleich gemessenen systolischen Blutdruck (28). Mittels linearer Regression wurden die aerobe Leistungskapazität (aerobic work efficiency (48)) als Steigung der Beziehung zwischen der Sauerstoffaufnahme und der Last ( $\dot{V}O_2$ /Last-Slope) und die Atemeffizienz (ventilatory efficiency (60)), die Steigung der Beziehung zwischen der Minutenventilation und der Kohlendioxidabgaberate ( $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ -Slope), berechnet.

Die Durchführung der spiroergometrischen Untersuchung erfolgte einfach-verblindet. Um größtmögliche Objektivität zu gewährleisten, wurden die Patienten nach fixen Vorgaben standardisiert motiviert. Als objektiver Parameter der Ausbelastung wurde bei jeder Spiroergometrie der Gasaustauschquotient RER (respiratory exchange ratio =  $\dot{V}CO_2/\dot{V}O_2$ ) zum Zeitpunkt des Belastungsabbruches erhoben.

#### 2.4.5 Statistik

Als Signifikanzniveau wurde für alle Tests ein zweiseitiger p-Wert  $< 0,05$  zugrunde gelegt. Gruppenunterschiede wurden mit einer zweifaktoriellen univariaten Varianzanalyse (ANOVA) für Messwiederholungen untersucht. Der Stimulationsmodus (präoperativer Zustand versus rechtsventrikuläre versus biventrikuläre Stimulation) wurde als Inner-Gruppen-Faktor definiert. Die randomisierte Sequenz der Stimulationsmodi im Anschluss an die dreimonatige Lead-in-Phase (Abfolge rechts-  $\rightarrow$  biventrikulär versus bi-  $\rightarrow$  rechtsventrikulär) ging als Zwischen-Gruppen-Faktor in die ANOVA ein, um Positions- und Carry-over-Effekte zu analysieren.

Die Normalverteilung der Fehlerresiduen wurde mittels Kolmogorov-Smirnov-Test, die Homoskedastizität mit dem Levene-Test überprüft. Parameter, die diese Voraussetzungen zur Anwendung der ANOVA erfüllten, wurden durch die Angabe des arithmetischen Mittelwertes  $\pm 1$  Standardabweichung charakterisiert. Für Parameter, die erst nach logarithmischer Transformation die ANOVA-Voraussetzungen erfüllten (Serumkonzentration von NT-proBNP), wurde der nach der Retransformation resultierende geometrische Mittelwert und der 68%-Streubereich der Messwerte um das geometrische Mittel angegeben.

Die Sphäritätsannahme bei der univariaten ANOVA mit Messwiederholungen wurde mit Hilfe des Mauchly-Tests überprüft. Bei Widerlegung der Sphäritätshypothese erfolgte eine

Korrektur der univariaten ANOVA-Ergebnisse nach Greenhouse und Geisser. Im Falle eines signifikanten Effektes wurde eine Post-hoc Analyse unter Verwendung des Student-Newman-Keuls-Tests durchgeführt. Häufigkeitsverteilungen wurden mit dem  $\chi^2$ -Test analysiert.

Die in den einzelnen Versuchsphasen erreichten Dosierungen von  $\beta$ -Blockern und ACE-Hemmern bzw. Angiotensin-Rezeptor-Blockern wurden in Prozentwerte der empfohlenen Zieldosierungen umgerechnet und mittels Friedman- und Dunn-Test (post hoc) auf Unterschiede geprüft.

Für die mit Hilfe der Gewebe-Doppler-Echokardiographie generierten Asynchroniemaße LVSS, SD-LVSS,  $T_s$ -SD und LVDS (vgl. Abschnitt 2.4.1) wurde die Präzision der Messwiederholbarkeit (Repeatability) getestet. Hierzu wurden die beiden Parameter im präoperativen Echokardiogramm zweimal von demselben Untersucher (intraobserver repeatability) und zusätzlich einmal von einem anderen Untersucher (interobserver repeatability) bestimmt. Der Wiederholbarkeitskoeffizient (coefficient of repeatability (16)) wurde als doppelte Standardabweichung der Paardifferenzen aller 30 Patienten berechnet. Er gibt den methodenimmanenten Schwankungsbereich an, in dem sich 95% aller Messwerte befinden.

Für Parameterkorrelationen wurde der Produkt-Moment-Korrelationskoeffizient nach Pearson berechnet.

Die Abschätzung des erforderlichen Stichprobenumfanges orientierte sich an den primären Studienendpunkten. Unter biventrikulärer Stimulation wurde im Vergleich zum rechtsventrikulären Pacing eine Zunahme der linksventrikulären Ejektionsfraktion um 4 Prozentpunkte, eine relative Abnahme des linksventrikulären endsystolischen Volumens um 15% und eine Zunahme der maximalen Sauerstoffaufnahme um 1,5 ml/min/kg erwartet. Unter der Annahme, dass die Koronarsinuselektrode in 10% der Fälle funktionslos bleibt (primär erfolglose Platzierung und nichtkorrigierbare Dislokation) und dass sich 10% der Patienten der Nachverfolgung entziehen, errechnete sich ein minimaler Stichprobenumfang von 21 Patienten, um hochsignifikante ( $p < 0,01$ ) Unterschiede zwischen rechts- und biventrikulärer Stimulation mit einer statistischen Power von 90% zu erhalten.

Die statistischen Untersuchungen erfolgten mit Hilfe der Software-Pakete STATISTICA 5.1 (<http://www.statsoft.com>) und SigmaStat 2.03 (<http://www.systat.com>).

### **3. Ergebnisse**

#### **3.1 Ausgeschiedene Patienten, Reoperationen, Abweichungen vom Protokoll**

Drei der ursprünglich 33 in die Studie aufgenommenen Patienten (9%) verstarben vorzeitig. Ein Zerebralinsult verlief bei einem Patient während der dreimonatigen Einführungsphase tödlich. Je ein Patient verstarb nach Randomisierung in der ersten Studienphase während rechts- und biventrikulärer Stimulation. Die Todesursachen waren Suizid und plötzlicher Herztod. Da eine Endpunktanalyse einen komplettem Datensatz und damit die Durchführung beider Studienphasen erforderlich machte, basieren die Ergebnisse auf den 30 Patienten, die die Studie komplett absolvierten.

Von diesen 30 Patienten mussten sich drei (10%) einer Reoperation unterziehen. Hierfür waren eine Dislokation der linksventrikulären Sonde in zwei Fällen und ein Gerätedefekt bei einem Patienten verantwortlich. Alle drei Korrekturingriffe wurden erfolgreich während der dreimonatigen Einführungsphase durchgeführt. Ein Patient, der auf die Stimulationssequenz BV → RV randomisiert worden war, schloss die biventrikuläre Studienphase komplett ab, musste aber wegen einer klinischen Verschlechterung unter rechtsventrikulärer Stimulation diese Phase nach einem Monat vorzeitig beenden und wieder auf eine biventrikuläre Stimulation umgestellt werden. In diesem Fall wurden die Studienendpunkte für die rechtsventrikuläre Stimulation nach einem Monat erhoben. Alle anderen 29 Patienten absolvierten das Studienprotokoll ohne Abweichungen.

#### **3.2 Vorgehen bei Vorhofflimmern**

Ein Patient, der sich zum Zeitpunkt der Implantation noch im Sinusrhythmus befunden hatte, konvertierte während der Lead-in-Phase in ein Vorhofflimmern, so dass insgesamt 6 Patienten während der dreimonatigen Einführungsphase ein persistierendes Vorhofflimmern  $\leq 1$  Jahr Dauer aufwiesen und einer elektrischen Gleichstromkardioversion unterzogen wurden. Unter einer flankierenden antiarrhythmischen Therapie mit Amiodarone zeigten drei dieser Patienten (50%) einen über die gesamte Studiendauer anhaltenden Sinusrhythmus. Bei den übrigen drei Patienten rezidierte das Vorhofflimmern trotz Amiodaronegabe innerhalb weniger Tage nach Kardioversion. Bei diesen Patienten wurde auf weitere Kardioversionsversuche verzichtet.

Bei sechs Patienten, die zum Zeitpunkt der Rekrutierung bereits länger als 1 Jahr Vorhofflimmern hatten, war auf die Implantation einer Vorhofsonde verzichtet worden (Abbildung 1), da die Reetablierung eines stabilen Sinusrhythmus als Voraussetzung für die Nutzung eines

atrioventrikulären Stimulationsmodus als unwahrscheinlich eingeschätzt wurde. Bei diesen Patienten wurde konsequenterweise auf einen Kardioversionsversuch verzichtet.

Nach Abschluss der Einführungsphase befanden sich somit neun Patienten (6 x permanentes Vorhofflimmern, 3 x Rezidiv nach Kardioversion) im anhaltenden Vorhofflimmern, das während des gesamten Studienverlaufes nachweisbar blieb. Die Aggregate dieser neun Patienten wurden auf einen ventrikulären Stimulationsmodus programmiert, der in Abhängigkeit von Randomisierung und Studienphase einer rechts- oder biventrikulären Stimulation entsprach. Die verbleibenden 21 Patienten mit stabilem Sinusrhythmus wurden einer vorhofgesteuerten rechts- oder biventrikulären Stimulation unterzogen.

### **3.3 Frequenzadaptive Stimulation, AV- und VV-Intervall**

Die in allen verwendeten Aggregaten vorgehaltene Option frequenzadaptiver Stimulation wurde bei 19 Patienten (63%) mit chronotroper Inkompetenz aktiviert (DDDR-Modus bei 10 Patienten, VVIR-Modus bei 9 Patienten). Die im DDD(R)-Modus nach echokardiographischer Optimierung programmierten, stimulierten und wahrgenommenen AV-Intervalle waren unter rechtsventrikulärer Stimulation (stimuliertes AVD:  $142 \pm 40$  ms, wahrgenommenes AVD:  $81 \pm 39$  ms) signifikant kürzer ( $p < 0,01$ ) als unter biventrikulärer Stimulation (stimuliertes AVD:  $155 \pm 39$  ms, wahrgenommenes AVD:  $99 \pm 36$  ms). Während der biventrikulären Stimulationsphase wurde eine linksventrikuläre Präexzitation (VV-Intervall) von durchschnittlich  $19 \pm 14$  ms programmiert.

### **3.4 Optimierung der Herzinsuffizienztherapie**

Die Bradykardie, welche die Schrittmacher-Indikation begründete, verhinderte präoperativ einen gewünschten, leitliniengerechten Einsatz von  $\beta$ -Adrenozeptorantagonisten. Nach Implantation der Aggregate erhielt nahezu jeder Patient einen  $\beta$ -Blocker. Sowohl der Anteil der Studienpatienten, der mit einem  $\beta$ -Blocker behandelt wurde, als auch die durchschnittlich verabreichte Dosierung des  $\beta$ -Blockers konnten innerhalb der dreimonatigen Einführungsphase signifikant gesteigert werden (Tabelle 2). Andere in der Herzinsuffizienztherapie etablierte Medikamente (ACE-Hemmer, Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten, Aldosteron-Antagonisten, Digitalis, Diuretika, Amiodarone) wurden ebenfalls nach Abschluss der Lead-in-Phase häufiger eingesetzt. Die jeweiligen Steigerungen im Vergleich zum präoperativen Zeitpunkt waren jedoch nicht signifikant. Nach erfolgter Randomisierung wurde die Herzinsuffizienztherapie nicht mehr verändert.

**Tabelle 3.** Medikamentöse Herzinsuffizienztherapie im Verlauf der Studie. Oberer Abschnitt: Prozentualer Anteil der Patienten, die unter der spezifizierten Medikation standen. ACEI: Angiotensin-Konversions-Enzym-Hemmer. ARB: Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten. Unterer Abschnitt: Erreichte Dosierung für  $\beta$ -Blocker bzw. ACEI/ARB in Prozent der von den Fachgesellschaften angegebenen Zieldosis.

[%] Patienten unter	präoperativ	Einführung	RV	BV
ACEI/ARB	93	100	100	97
$\beta$ -Blocker	67	100*	97 <sup>†</sup>	97 <sup>†</sup>
Aldosteron-Antagonist	43	57	60	57
Diuretikum	90	97	97	93
Digitalis	37	47	57	53
Amiodarone	30	43	43	40
[%] der Zieldosis				
$\beta$ -Blocker	28 $\pm$ 30	58 $\pm$ 31 <sup>§</sup>	67 $\pm$ 28 <sup>#</sup>	65 $\pm$ 34 <sup>#</sup>
ACEI/ARB	52 $\pm$ 41	58 $\pm$ 39	64 $\pm$ 48	67 $\pm$ 48

\*p<0,005 vs. präoperativ. <sup>†</sup>p<0,02 vs. präoperativ. <sup>§</sup>p<0,01 vs. präoperativ. <sup>#</sup>p<0,001 vs. präoperativ.

### 3.5 Positions- und Carry-over-Effekte

Die Randomisierungsprozedur ergab die Abfolge von rechts- und biventrikulärer Stimulation (RV  $\rightarrow$  BV) bei 13 Patienten und die komplementäre Sequenz aus bi- und rechtsventrikulärem Pacing (BV  $\rightarrow$  RV) bei den verbleibenden 17 Patienten ( $p = 0,605$ ). Patienten, die auf die Sequenz RV  $\rightarrow$  BV randomisiert wurden, unterschieden sich in keinem nachfolgend dargestellten Parameter von Patienten, die der Sequenz BV  $\rightarrow$  RV folgten. Ebenso konnte für keinen dieser Parameter eine signifikante Interaktion zwischen Randomisierungsfolge (RV  $\rightarrow$  BV vs. BV  $\rightarrow$  RV) und Effektausprägung nachgewiesen werden. Damit wurde auf dem Niveau der Irrtumswahrscheinlichkeit ausgeschlossen, dass durch die Zuweisung zu einer bestimmten Randomisierungssequenz ein systematischer Fehler eingeführt (Positionseffekt) oder durch überhängende Effekte eines Stimulationsmodus der Effekt des folgenden, komplementären Modus beeinflusst wurde (Carry-over-Effekt).

### 3.6 Effekt der rechtsventrikulären Stimulation unter optimierter Herzinsuffizienztherapie

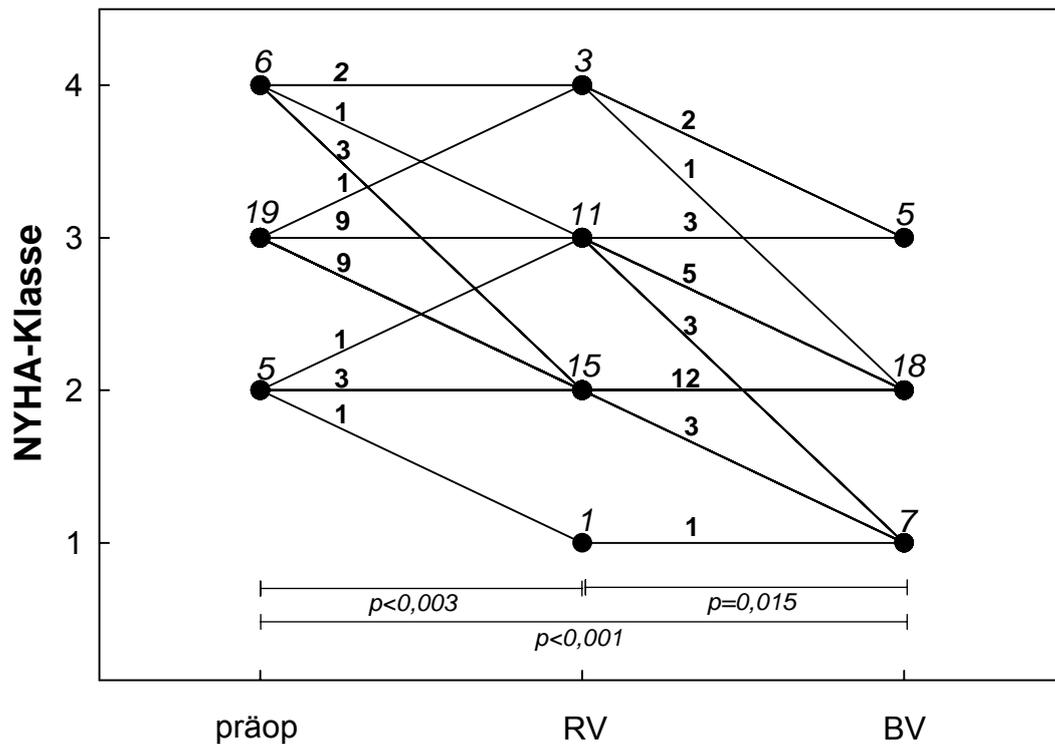
Unter den Bedingungen einer optimierten medikamentösen Therapie (vgl. Abschnitt 3.4) verbesserte die RV Stimulation die Herzinsuffizienz im Vergleich zum präoperativen Zustand um durchschnittlich eine halbe NYHA-Klasse ( $p < 0,003$ , Abbildung 9). Die linksventrikulären enddiastolischen und endsystolischen Volumina nahmen ab (LVEDV: -9%,  $p = 0,017$ , Abbildung 10; LVESV -10%,  $p = 0,025$ , Abbildung 11), die linksventrikuläre Ejektionsfraktion stieg marginal signifikant an (+9%,  $p = 0,048$ , Abbildung 12). Unter rechtsventrikulärer Stimulation wurden auch Verbesserungen der dopplerechokardiographischen Indices der kardialen Pumpmechanik beobachtet. Dies galt sowohl für den linken (Tei-Index:  $p < 0,010$ ; Z-Ratio:  $p < 0,005$ , Abbildungen 13 und 14) als auch für den rechten Ventrikel (Tei-Index:  $p < 0,001$ ; Z-Ratio:  $p < 0,003$ , Abbildungen 15 und 16). Wie eine detaillierte Herzzyklus-Analyse zeigt (vgl. Abschnitt 3.7.4 und Abbildung 31), wurde die Reduktion des Tei-Index unter rechtsventrikulärer Stimulation allein durch eine Verkürzung der isovolumetrischen Kontraktionszeit (im LV -46%,  $p < 0,0003$ ; im RV -63%,  $p < 0,001$ ) bei tendenziell sogar verlängerter isovolumetrischer Relaxationszeit und praktisch unbeeinflusster Ejektionszeit erreicht. Die durch die RV-Stimulation bedingte Zunahme der Z-Ratio beruhte auf einer Verlängerung der diastolischen Füllungszeit, die in beiden Ventrikeln gleichermaßen 15% betrug (LV:  $p < 0,005$ ; RV:  $p = 0,016$ ).

Die QRS-Dauer (+11%,  $p = 0,002$ ) und die Präejektionsperioden für den linken (+17%,  $p = 0,003$ , Abbildung 17) wie den rechten Ventrikel (+26%,  $p = 0,002$ , Abbildung 18) nahmen unter RV Stimulation zu. Dagegen änderte sich die Differenz zwischen der links- und rechtsventrikulären Präejektionsperiode, die interventrikuläre Latenz, nicht ( $p = 0,945$ , Abbildung 19). Unbeeinflusst von der RV Stimulation blieben die linksventrikulären Diameter (Abbildung 20 und 21), der linksventrikuläre Muskelmassen- und Hypertrophie-Index (Abbildungen 22 und 23), der Herzindex (Abbildung 24), die linksventrikuläre systolische Druckanstiegsgeschwindigkeit LV dp/dt (Abbildung 25), der linksatriale Durchmesser (Abbildung 26), der Grad der Mitralinsuffizienz (Abbildung 27) und die mittels Gewebe-Doppler-Echokardiographie ermittelten Parameter der linksventrikulären Synchronie (Abbildungen 28-30). Einen Überblick über die Veränderungen der NYHA-Klasse sowie der elektro- und echokardiographischen Parameter im Studienverlauf gibt Tabelle 4.

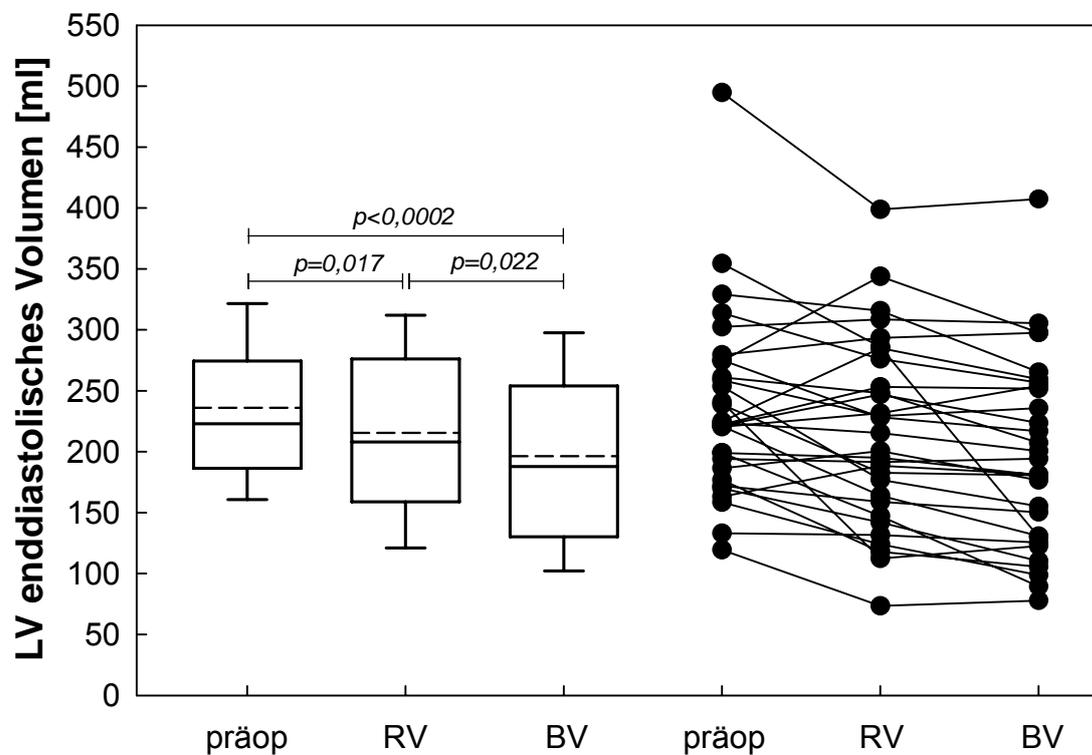
**Tabelle 4.** Vergleich der Herzinsuffizienz-Klasse entsprechend der New York Heart Association (NYHA) sowie der echo- und elektrokardiographischen Parameter vor Aggregat-Implantation und nach jeweils dreimonatiger rechts- bzw. biventrikulärer Stimulation. LV: linksventrikulär. RV: rechtsventrikulär. BV: biventrikulär. SD-LVSS: Standardabweichung der linksventrikulären systolischen Synchronie (LVSS) über 12 linksventrikuläre Myokardsegmente.

Parameter	Präoperativ	RV-Stimulation	BV-Stimulation
Funktionelle Klasse nach NYHA	3,0 ± 0,6**	2,5 ± 0,7 <sup>†</sup>	1,9 ± 0,6 <sup>§§§</sup>
LV enddiastolischer Diameter [mm]	69,9 ± 8,5	68,7 ± 9,1 <sup>†††</sup>	64,9 ± 8,9 <sup>§§§</sup>
LV endsystolischer Diameter [mm]	59,0 ± 9,6	58,1 ± 11,1 <sup>††</sup>	53,6 ± 11,1 <sup>§§§</sup>
LV enddiastolisches Volumen [ml]	236,1 ± 74,8*	215,6 ± 76,2 <sup>†</sup>	196,3 ± 77,3 <sup>§§§</sup>
LV endsystolisches Volumen [ml]	177,3 ± 68,7*	160,2 ± 73,4 <sup>†††</sup>	133,1 ± 66,5 <sup>§§§</sup>
LV Ejektionsfraktion [%]	26,1 ± 7,8*	28,5 ± 11,2 <sup>†††</sup>	34,8 ± 8,9 <sup>§§§</sup>
Linksatrialer Diameter [mm]	55,0 ± 7,4	53,9 ± 9,3 <sup>†</sup>	51,7 ± 8,1 <sup>§§</sup>
Grad der Mitralinsuffizienz	1,5 ± 0,6	1,4 ± 0,7	1,1 ± 0,5 <sup>§</sup>
Herzindex [l/min/m <sup>2</sup> ]	2,15 ± 0,65	2,00 ± 0,40 <sup>††</sup>	2,31 ± 0,42
LV dp/dt [mmHg/s]	509 ± 216	619 ± 138 <sup>†</sup>	789 ± 251 <sup>§</sup>
LV Muskelmassenindex [g/m <sup>2</sup> ]	185,1 ± 45,5	178,8 ± 41,2	168,2 ± 28,5 <sup>§§</sup>
LV Hypertrophie-Index [%]	30,8 ± 5,3	31,6 ± 6,3 <sup>††</sup>	34,8 ± 7,5 <sup>§§§</sup>
QRS-Intervall-Dauer [ms]	174 ± 42**	193 ± 25 <sup>†††</sup>	151 ± 21 <sup>§§§</sup>
LV Präejektionszeit [ms]	174 ± 37**	204 ± 35 <sup>†</sup>	184 ± 33
RV Präejektionszeit [ms]	125 ± 34**	157 ± 36 <sup>†</sup>	177 ± 34 <sup>§§§</sup>
Differenz der Präejektionszeiten [ms]	49 ± 31	47 ± 26 <sup>†††</sup>	8 ± 24 <sup>§§§</sup>
LV Z-Ratio [%] <sup>#</sup>	67,6 ± 9,7**	73,3 ± 9,2 <sup>†</sup>	77,6 ± 6,8 <sup>§§§</sup>
LV Tei-Index <sup>#</sup>	1,11 ± 0,39**	0,91 ± 0,38 <sup>††</sup>	0,72 ± 0,24 <sup>§§§</sup>
RV Z-Ratio [%] <sup>#</sup>	75,1 ± 10,1**	83,1 ± 10,2	84,2 ± 7,8 <sup>§§</sup>
RV Tei-Index <sup>#</sup>	0,85 ± 0,48***	0,55 ± 0,39	0,49 ± 0,26 <sup>§§§</sup>
LV systolische Synchronie [%]	58,6 ± 14,9	61,1 ± 15,1 <sup>†††</sup>	79,2 ± 8,8 <sup>§§§</sup>
SD-LVSS [%]	20,6 ± 7,4	17,8 ± 6,2 <sup>††</sup>	13,5 ± 5,2 <sup>§§§</sup>
LV diastolische Synchronie [%]	84,9 ± 8,0	86,5 ± 6,2	87,4 ± 6,9

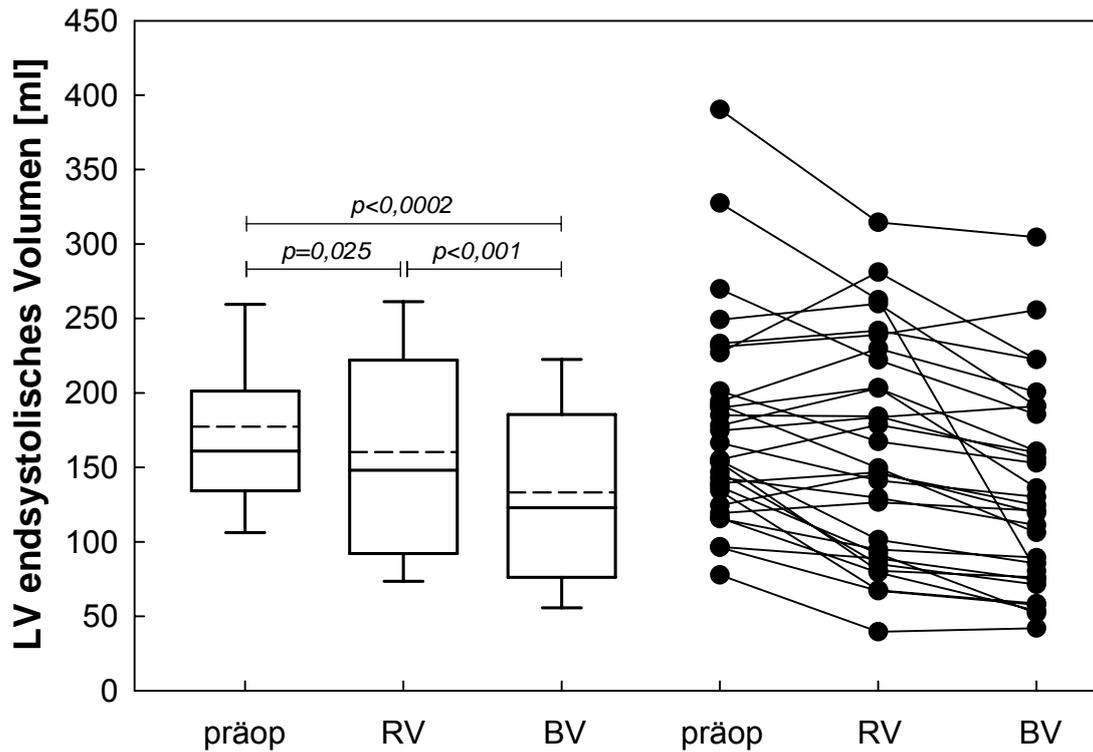
\*/\*\*/\*\*\*p<0,05/p<0,01/p<0,001 für präoperativ vs. RV-Stimulation. <sup>†/††/†††</sup>p<0,05/p<0,01/p<0,001 für RV- vs. BV-Stimulation. <sup>§/§§/§§§</sup>p<0,05/p<0,01/p<0,001 für präoperativ vs. BV-Stimulation. <sup>#</sup>Diese Parameter wurde nur bei Patienten ohne Vorhofflimmern gemessen.



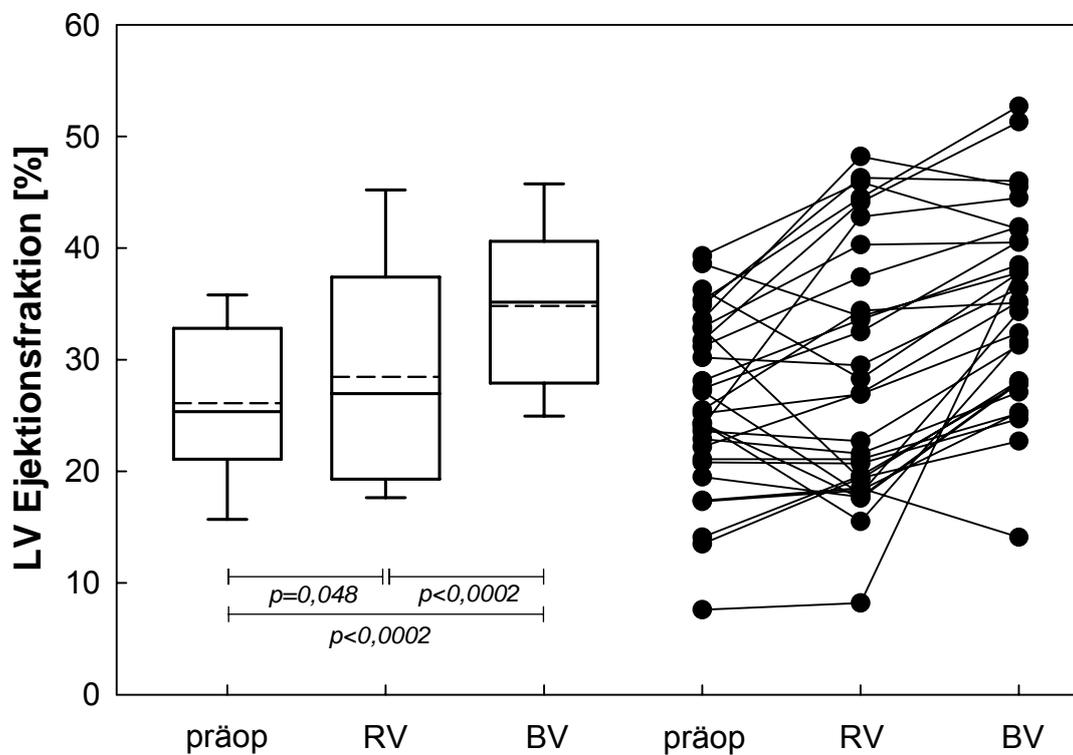
**Abbildung 9.** Ausprägung der Herzinsuffizienz gemäß NYHA-Klassifikation. Präop: vor Aggregatimplantation. RV: rechtsventrikuläre Stimulation. BV: biventrikuläre Stimulation.



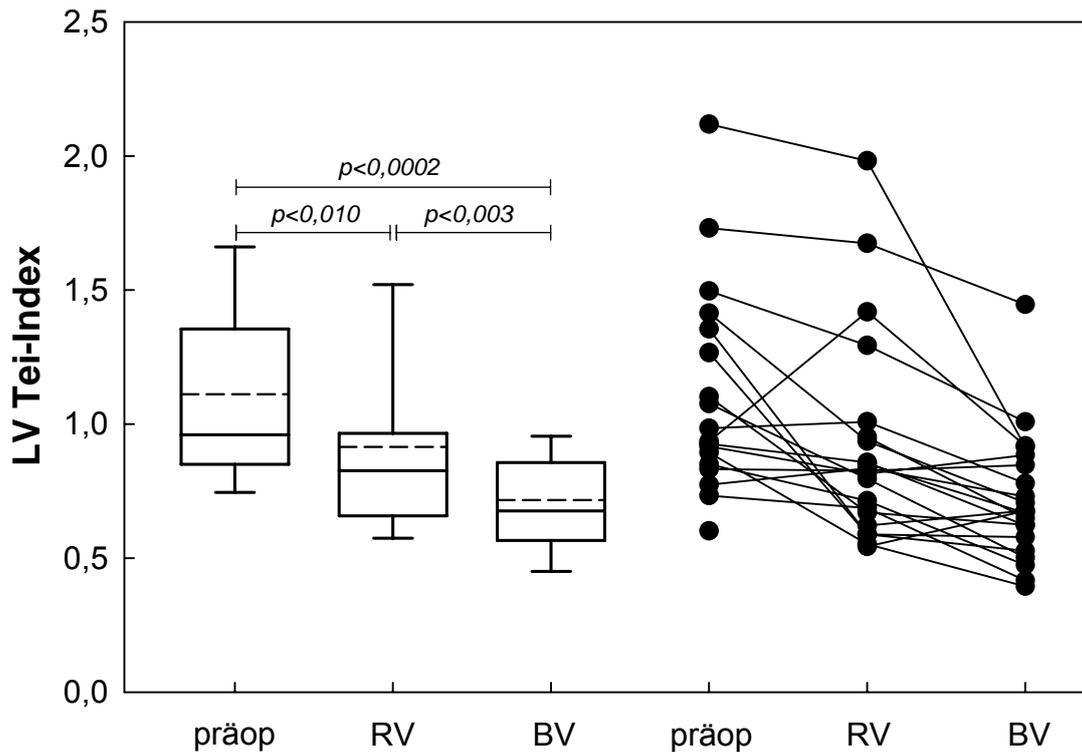
**Abbildung 10.** Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen. Für Abkürzungen vgl. Abb. 9. Linke Hälfte: Box-Plot-Darstellung der Medianwerte (durchgezogene horizontale Linie), der Mittelwerte (gestrichelte horizontale Linie), der 25%- und 75%-Perzentilen (vertikale Ausdehnung der Boxen) sowie der 10%- und 90%-Perzentilen (untere und obere Schranken). Rechte Hälfte: Darstellung des Parameterverlaufes für jeden einzelnen Patienten.



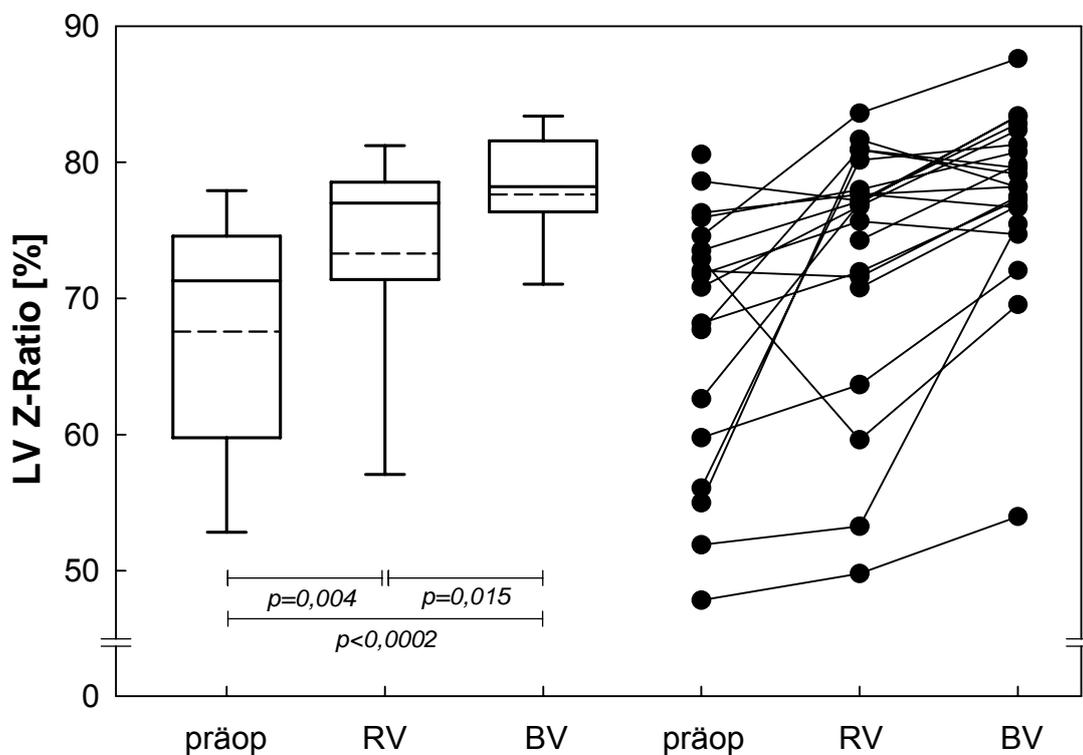
**Abbildung 11.** Primärer Endpunkt linksventrikuläres endsystolisches Volumen. Für Abkürzungen und Box-Plot-Darstellung vgl. Abb. 10.



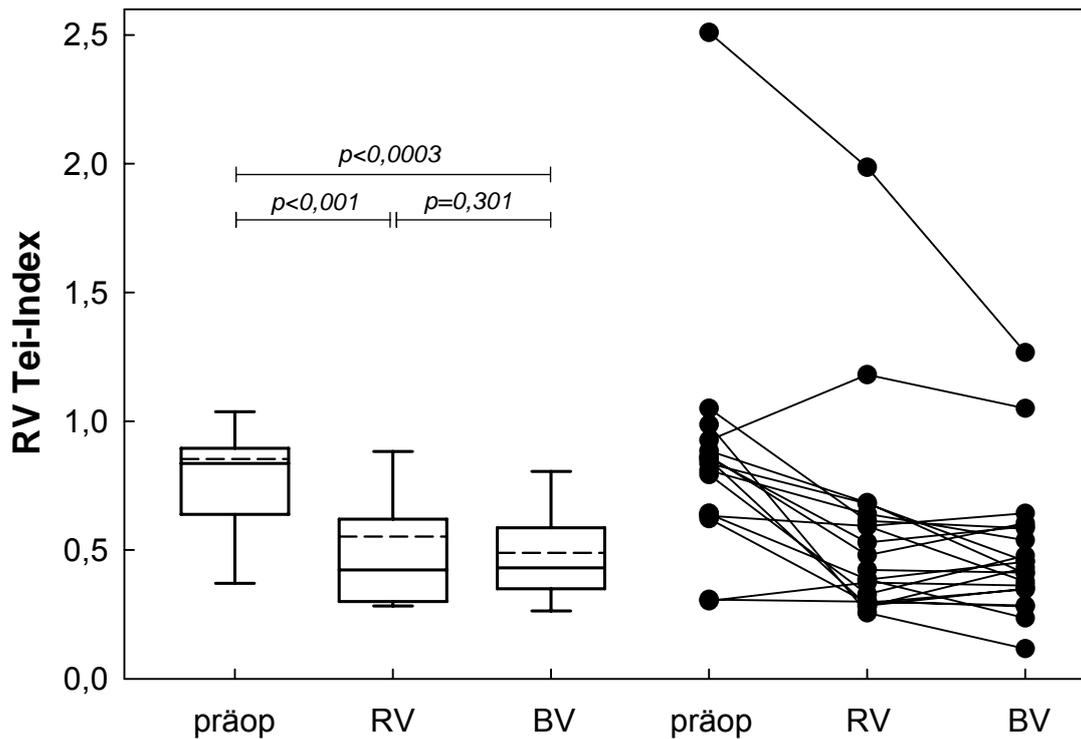
**Abbildung 12.** Primärer Endpunkt linksventrikuläre Ejektionsfraktion. Für Abkürzungen und Box-Plot-Design vgl. Abb. 10.



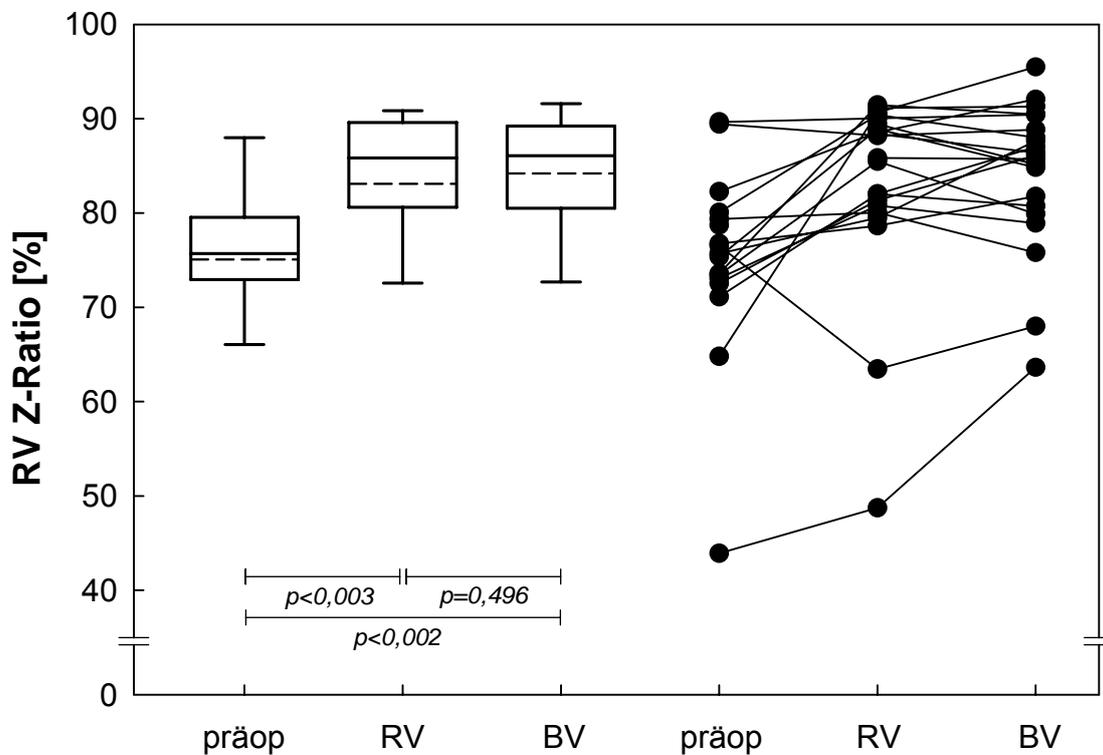
**Abbildung 13.** Linksventrikulärer Tei-Index. Wie bei allen dopplerechokardiographischen Indices erfolgte die Bestimmung des Tei-Index nur bei Patienten ohne Vorhofflimmern. Bei einem weiteren Patienten mit Sinusrhythmus konnten präoperativ die Doppler-Indices nicht ausreichend exakt gemessen werden. Daraus ergibt sich für den der Grafik zugrunde liegenden Stichprobenumfang  $n = 18/21/21$  für präop/RV/BV.



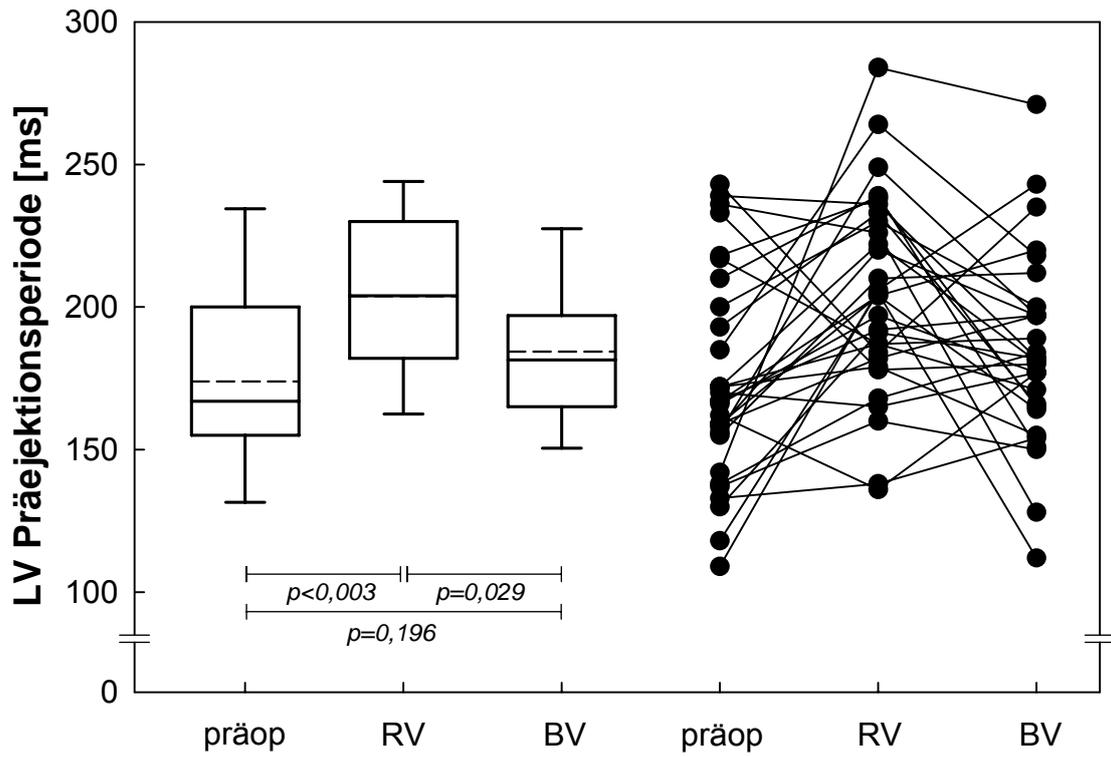
**Abbildung 14.** Linksventrikuläre Z-Ratio. Bezüglich des Stichprobenumfanges vgl. Abb. 13.



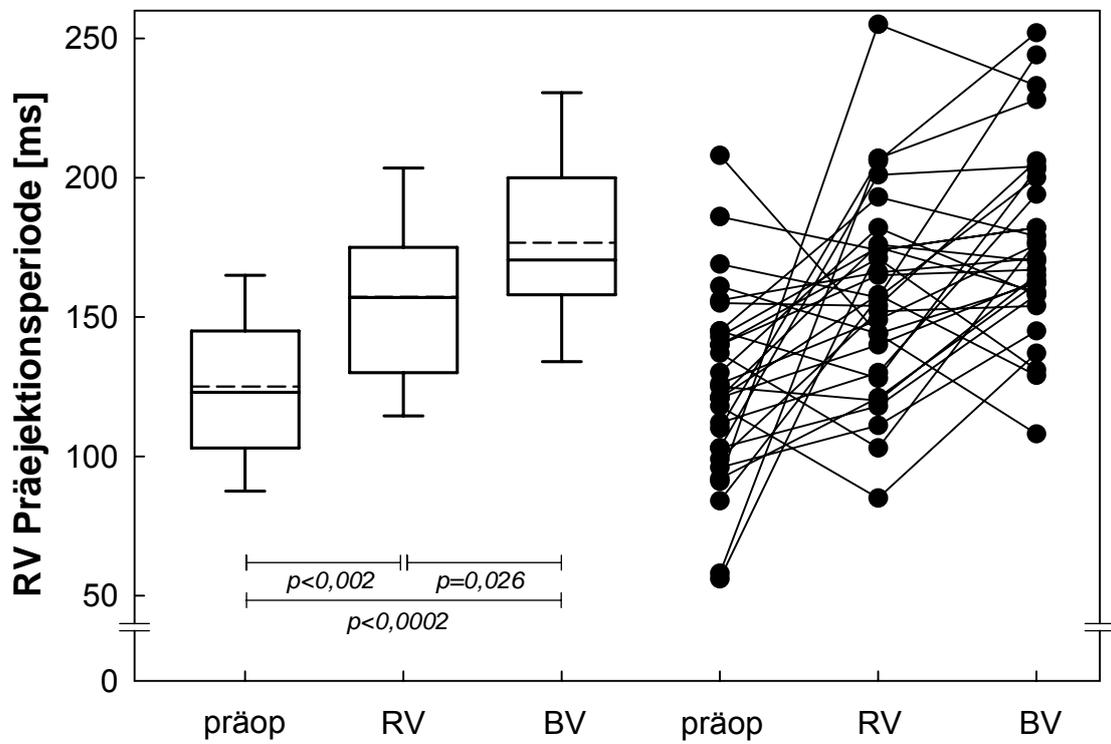
**Abbildung 15.** Rechtsventrikulärer Tei-Index. Bei zwei Patienten mit Sinusrhythmus konnte präoperativ der RV-Tei-Index nicht ausreichend exakt gemessen werden. Stichprobenumfang  $n = 17/21/21$  für präop/RV/BV.



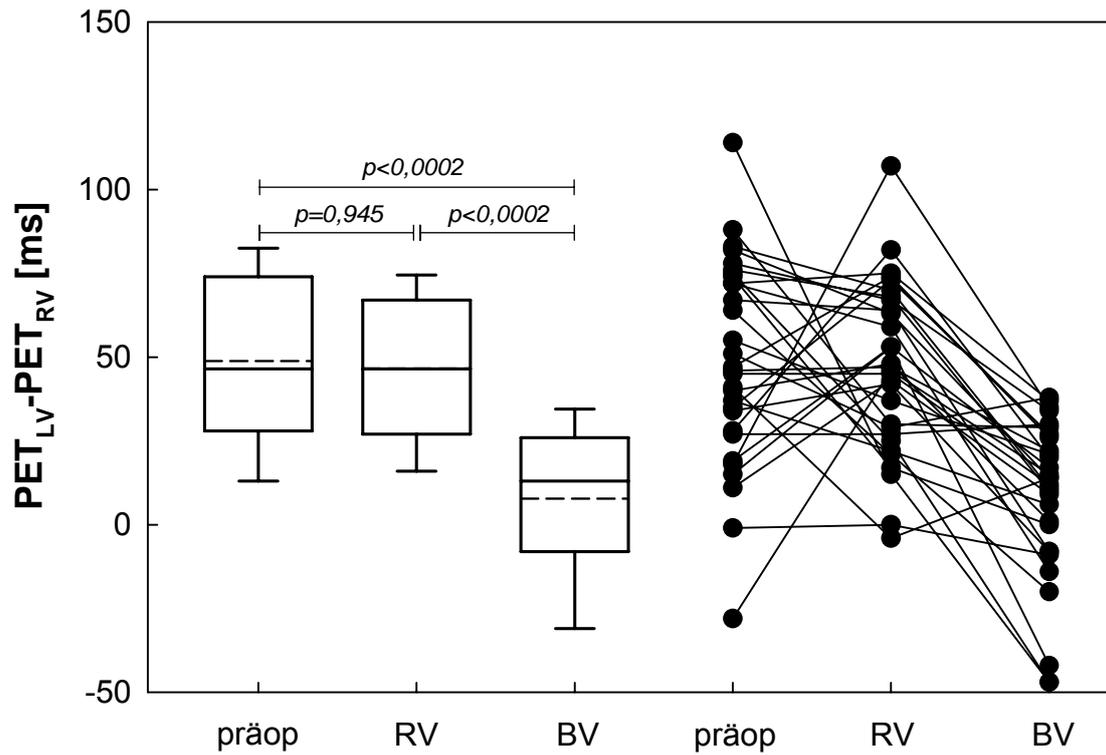
**Abbildung 16.** Rechtsventrikuläre Z-Ratio. Identischer Stichprobenumfang wie in Abb. 15.



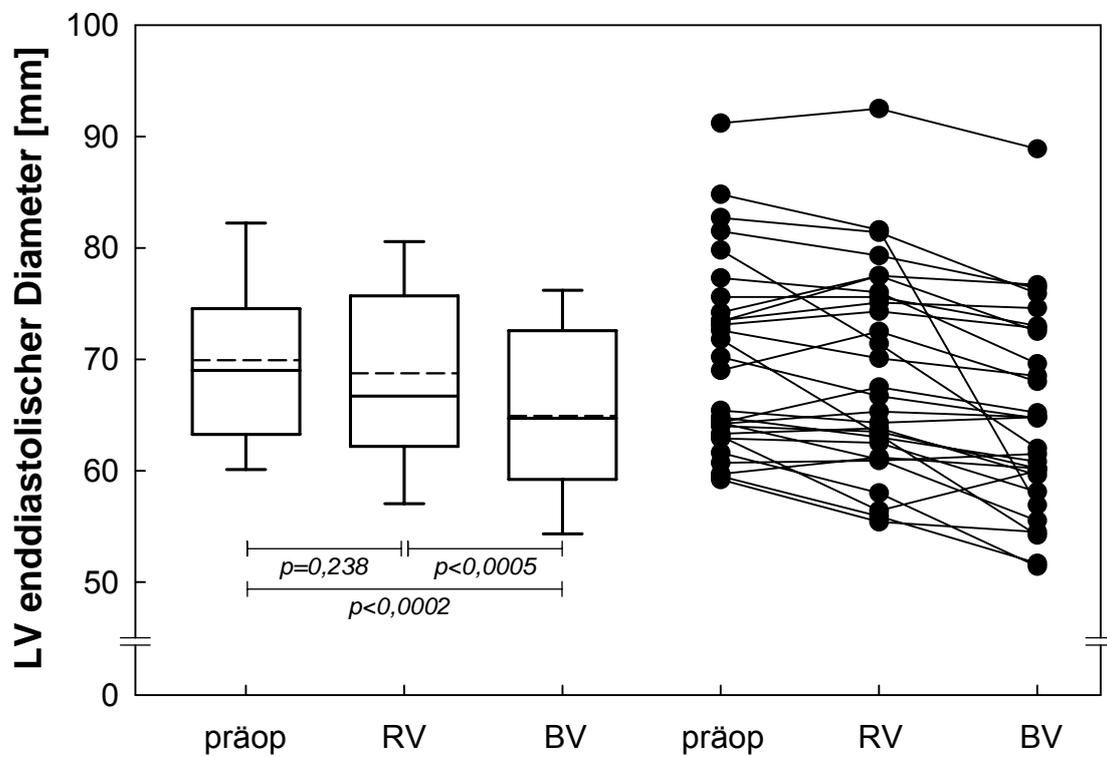
**Abbildung 17.** Linksventrikuläre Präejektionsperiode.



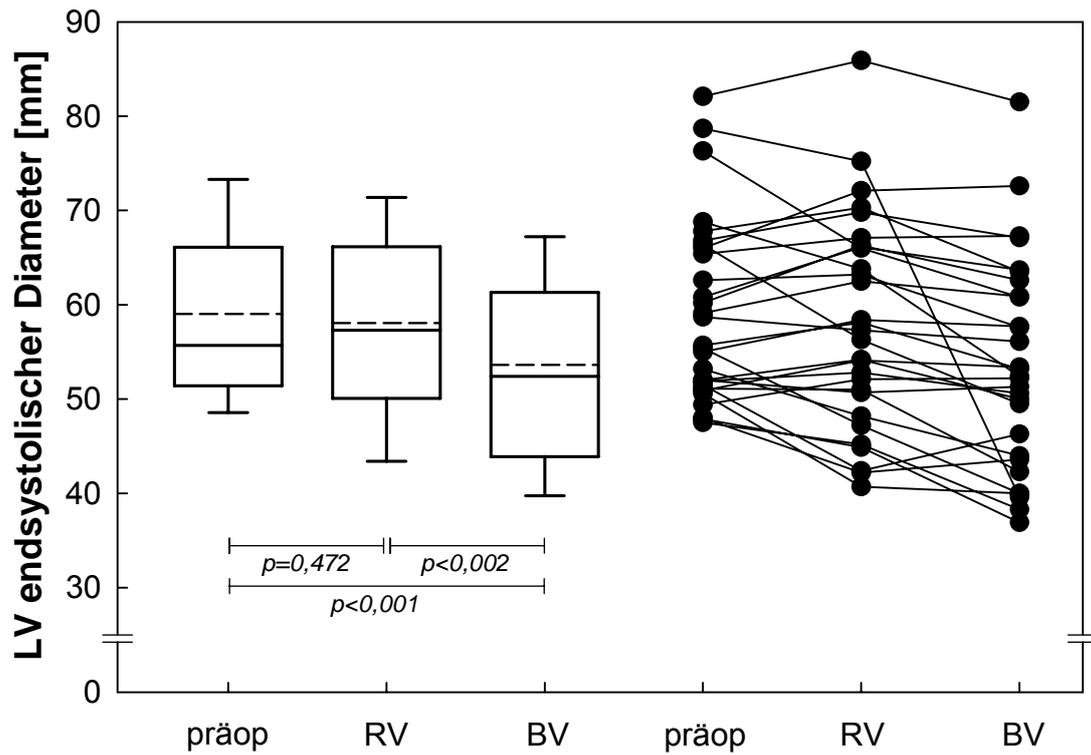
**Abbildung 18.** Rechtsventrikuläre Präejektionsperiode.



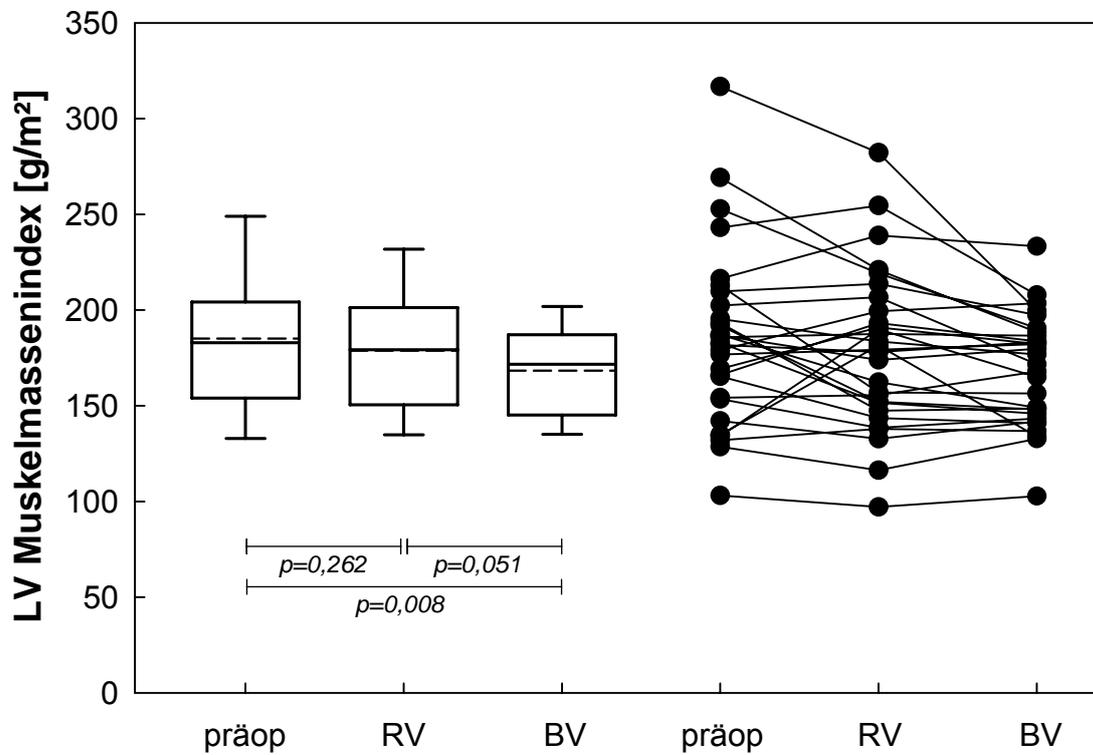
**Abbildung 19.** Differenz zwischen der links- und rechtsventrikulären Präejektionsperiode. Als interventrikuläre Latenz Maß der interventrikulären Asynchronie.



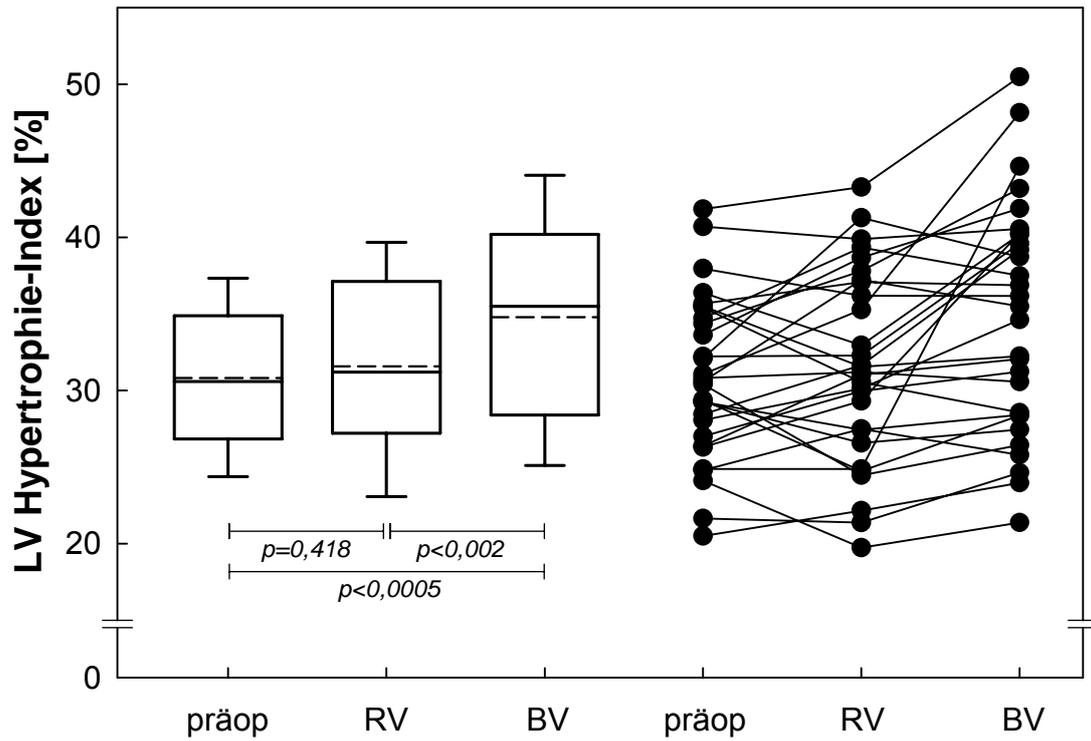
**Abbildung 20.** Linksventrikulärer enddiastolischer Diameter.



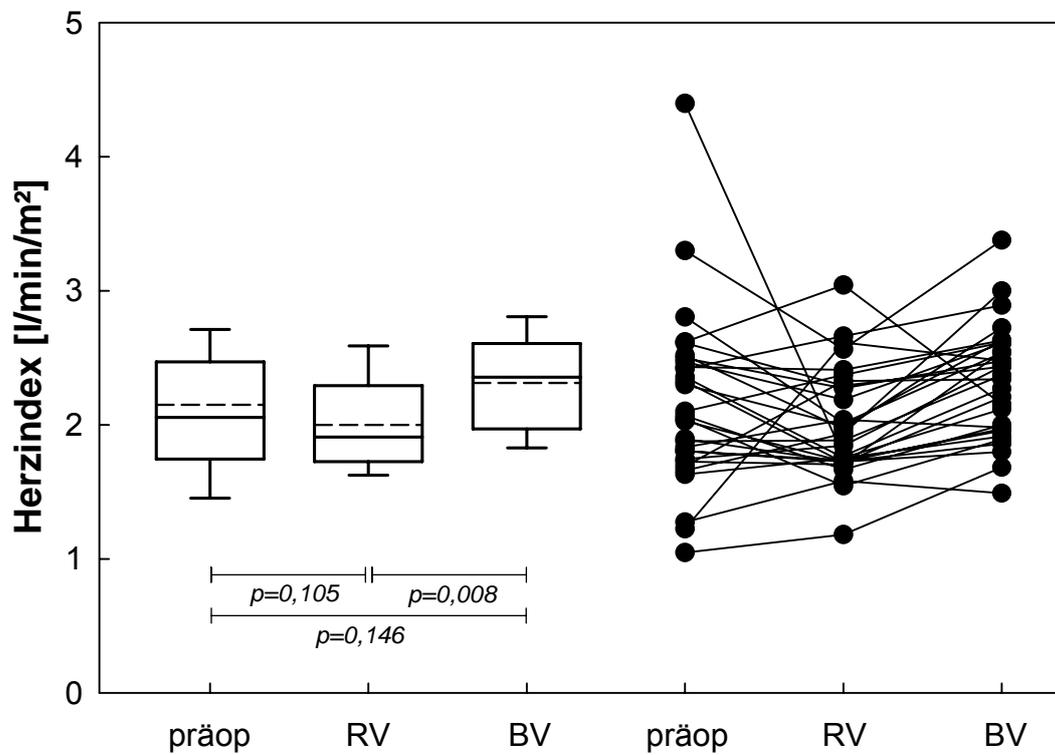
**Abbildung 21.** Linksventrikulärer endsystolischer Diameter.



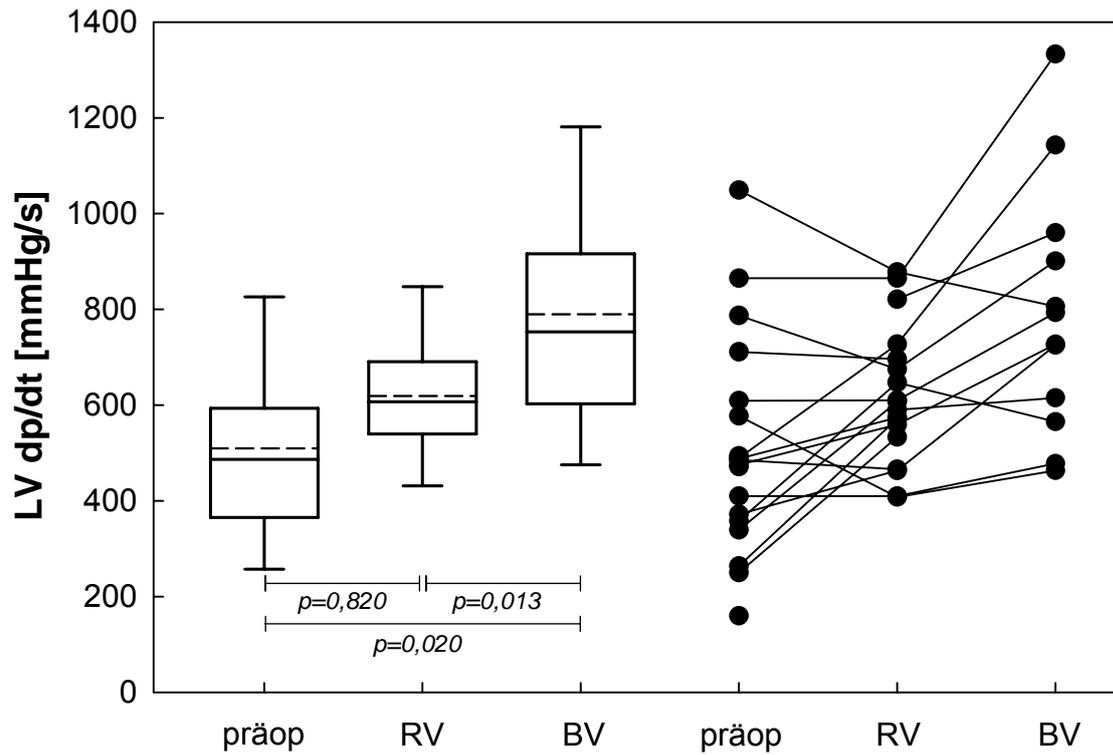
**Abbildung 22.** Linksventrikulärer Muskelmassenindex.



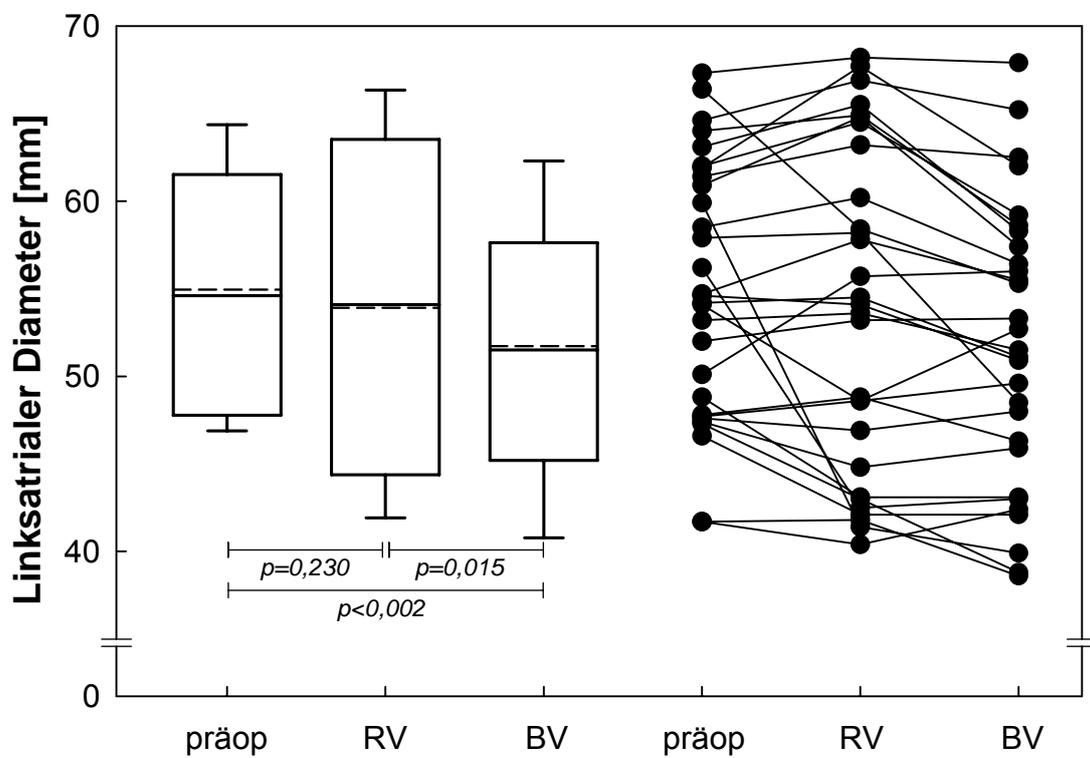
**Abbildung 23.** Linksventrikulärer Hypertrophie-Index.



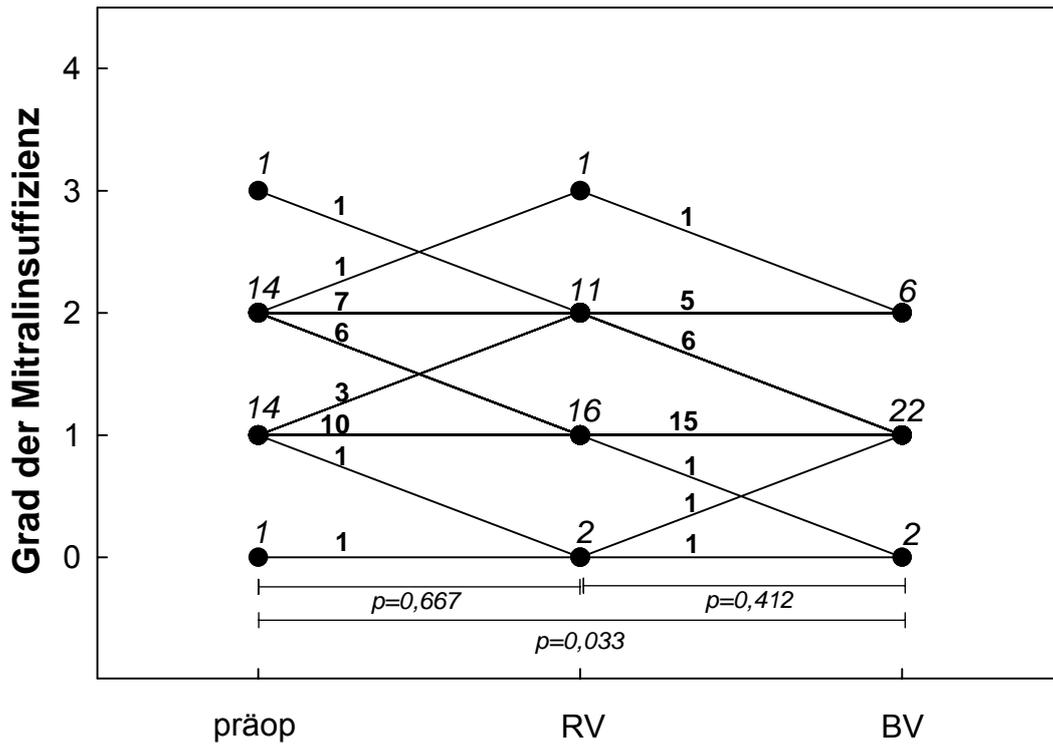
**Abbildung 24.** Herzindex.



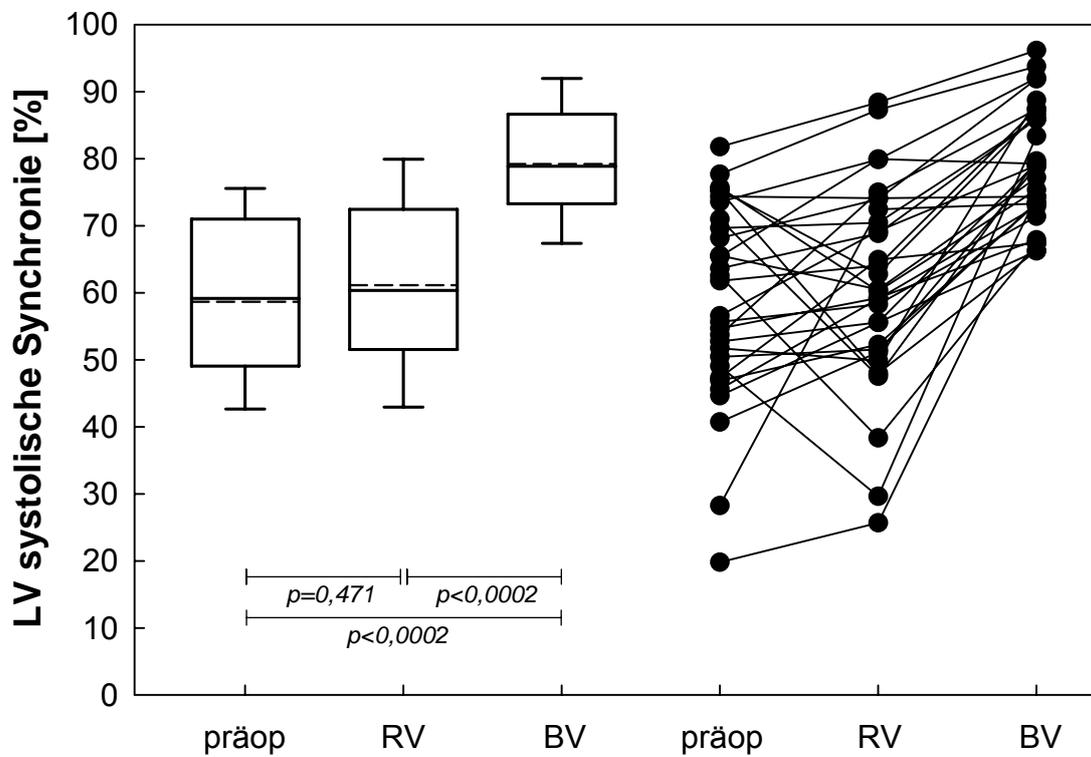
**Abbildung 25.** Linksventrikuläre Druckanstiegsgeschwindigkeit dp/dt. Dieser Parameter konnte nur bei einem Teil der Patienten exakt bestimmt werden. Stichprobenumfang  $n = 20/19/13$  für präop/RV/BV.



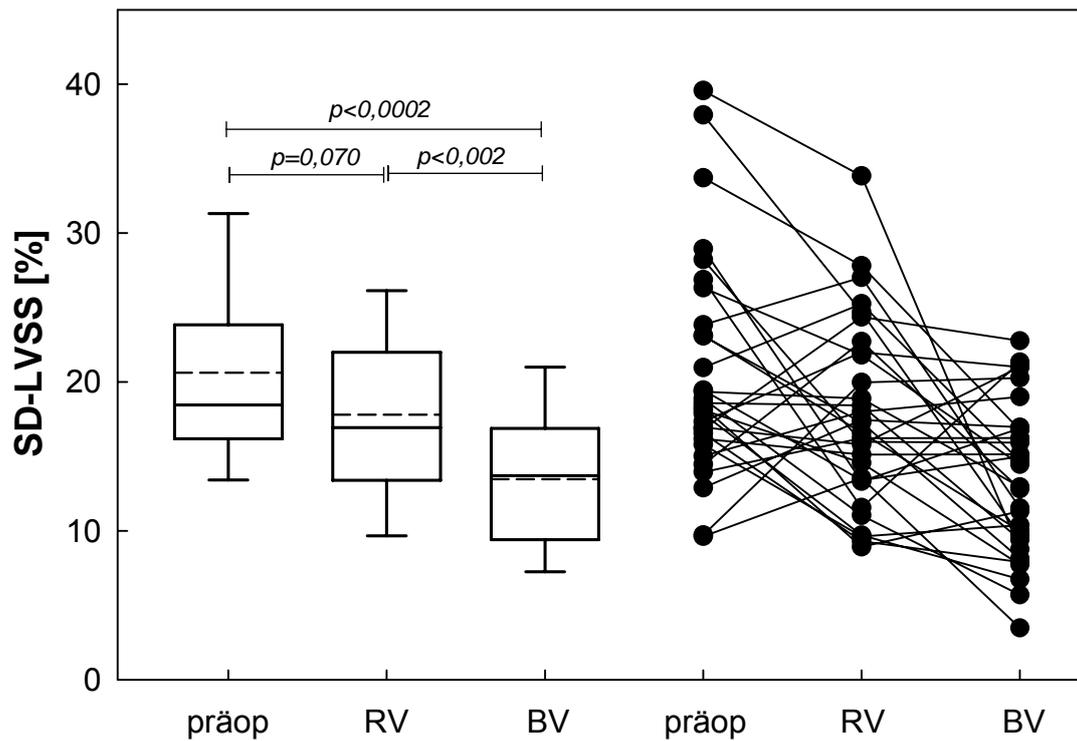
**Abbildung 26.** Durchmesser des linken Vorhofes.



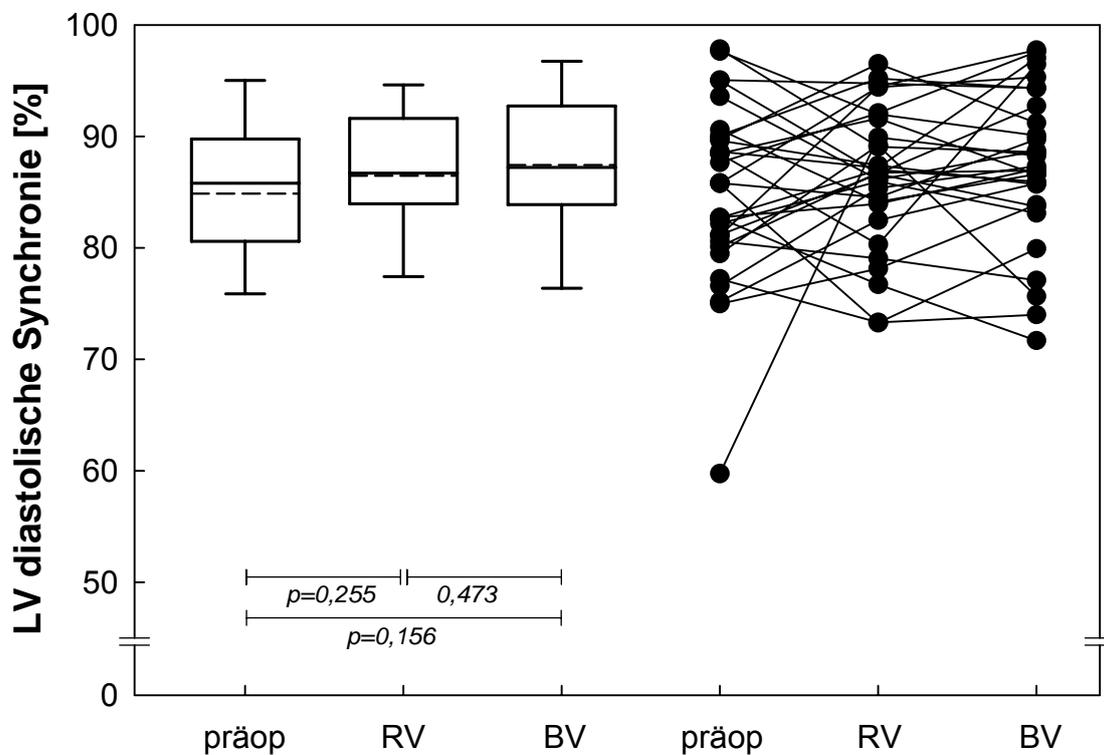
**Abbildung 27.** Grad der Mitralinsuffizienz. Dargestellt ist die jeweilige Verteilung auf die Schweregrade 0-4 (Schweregrad 4 kam nicht vor).



**Abbildung 28.** Linksventrikuläre systolische Synchronie (LVSS: Mittelwert aus 12 Myokardsegmenten).



**Abbildung 29.** Standardabweichung SD der linksventrikulären systolischen Synchronie LVSS über 12 Myokardsegmente.



**Abbildung 30.** Linksventrikuläre diastolische Synchronie (LVDS: Mittelwert aus 12 Myokardsegmenten).

## 3.7 Effekt der biventrikulären Stimulation

### 3.7.1 Primäre Studienendpunkte

Alle drei primären Endpunkte für den Vergleich zwischen rechts- und biventrikulärer Stimulation wurden erreicht. Verglichen mit der rechtsventrikulären Stimulation erzielte das biventrikuläre Pacing eine Reduktion des linksventrikulären endsystolischen Volumens um 17% ( $p < 0,001$ , Abbildung 11) und einen Anstieg der linksventrikulären Ejektionsfraktion um 22% ( $p < 0,0002$ , Abbildung 12) sowie eine Zunahme der maximalen Sauerstoffaufnahme um 12% ( $p < 0,0003$ , Abbildung 33).

### 3.7.2 Linksventrikuläre Struktur und Funktion

Über die primären Studienendpunkte hinaus wurden für alle linksventrikulären Dimensions- und Funktionsparameter günstigere Werte unter biventrikulärer als unter rechtsventrikulärer Stimulation ermittelt (Tabelle 4 und Abbildungen 10-14, 17, 19-21, 23-26). Auch hämodynamische Kenngrößen wie der Herzindex (+16%,  $p < 0,010$ , Abbildung 24) und die linksventrikuläre Druckanstiegsgeschwindigkeit  $dp/dt$  (+27%,  $p < 0,020$ , Abbildung 25) nahmen durch den Wechsel des Stimulationsmodus zu. Lediglich der linksventrikuläre Muskelmassenindex und die Mitralinsuffizienz verfehlten im direkten Vergleich zwischen biventrikulärer vs. rechtsventrikulärer Stimulation das Signifikanzniveau. Im Vergleich zum Zustand vor Implantation konnten aber beide Parameter nur mittels biventrikulärer und nicht durch rechtsventrikuläre Stimulation verringert werden (Abbildungen 22 und 27). Die Abnahme der linksventrikulären Muskelmasse unter biventrikulärer Stimulation ( $p = 0,008$  vs. präoperativ;  $p = 0,051$  vs. RV Stimulation, Abbildung 22) war begleitet von einer Zunahme des Wanddicken/Diameter-Verhältnisses: der linksventrikuläre Hypertrophie-Index stieg um 10% ( $p < 0,002$  vs. RV Pacing) bis 13% ( $p < 0,001$  vs. präoperativ, Abbildung 23) an. Zusammengefasst bedeutet dies, dass die biventrikuläre Stimulation über ein reverses Remodeling zu kleineren linken Ventrikeln führte, die mit dickeren Wänden eine bessere systolische Funktion aufwiesen.

Im biventrikulären Stimulationsmodus wurde die unter rechtsventrikulärem Pacing beobachtete Verlängerung der QRS-Dauer und der linksventrikulären Präejektionsperiode komplett vermieden; die QRS-Dauer lag sogar unterhalb der präoperativen Werte ( $p < 0,001$ , Tabelle 4). Im Vergleich mit den präoperativen Daten und mit der rechtsventrikulären Stimulation reduzierte die biventrikuläre Stimulation die Differenz zwischen der rechts- und linksventrikulären Präejektionsperiode um 83% (vs. präoperativ und vs. RV Pacing,  $p < 0,001$ , Abbildung 19). Die biventrikuläre Stimulation führte im Vergleich zum rechtsventrikulären Pacing zu einer weiteren Verbesserung der Doppler-Indices der Globalfunktion (Tei-Index,

$p < 0,003$ , Abbildung 13) und der linksventrikulären elektromechanischen Aktivierung (Z-Ratio,  $p = 0,015$ , Abbildung 14). Die Verbesserung beider Indices war auf eine signifikante Verlängerung der linksventrikulären Ejektionszeit um 6% ( $p = 0,015$  vs. RV Stimulation) zurückzuführen. Zu einem geringeren Teil war die Abnahme des linksventrikulären Tei-Index und die Zunahme der Z-Ratio bedingt durch die tendenziell weitere Verkürzung der isovolumetrischen Kontraktionszeit (-30%,  $p = 0,096$  vs. RV Stimulation) bzw. durch die geringfügige weitere Zunahme der diastolischen Füllungszeit (+6%,  $p = 0,200$  vs. RV Stimulation).

### 3.7.3 Linksventrikuläre Gewebe-Doppler-Echokardiographie

Für die neu entwickelten Gewebe-Doppler-Parameter der linksventrikulären systolischen und diastolischen Synchronie, LVSS, SD-LVSS und LVDS, wurden Intra- / Interobserver-Reproduzierbarkeitskoeffizienten von 3,3% / 4,7% (LVSS), 1,5% / 2,6% (SD-LVSS) und 2,6% / 3,7% (LVDS) gemessen. Dagegen ergab sich für die Messung des der Literatur entnommenen Index  $T_s$ -SD eine inakzeptabel geringe Reproduzierbarkeit. Die Wiederholbarkeitskoeffizienten für  $T_s$ -SD lagen bei 10,3% (Intra-Observer) bzw. 20,7% (Inter-Observer). Aus diesem Grunde wurde auf die Verwendung von  $T_s$ -SD zur Quantifizierung der linksventrikulären Kontraktionssynchronie verzichtet.

Während es im Vergleich zum präoperativen Ausgangsbefund unter rechtsventrikulärer Stimulation zu keiner Veränderung der systolischen Synchronie, gemessen mittels LVSS und SD-LVSS, kam (Abbildungen 28 und 29), nahm diese unter biventrikulärer Stimulation hochsignifikant zu: die LVSS vergrößerte sich unter biventrikulärem Pacing um absolute 18% (vs. RV Pacing) bis 21% (vs. präoperativ, beide  $p < 0,001$ ). Die SD-LVSS nahm um absolute 4% (vs. RV Pacing,  $p < 0,002$ ) bis 7% (vs. präoperativ,  $p < 0,001$ ) ab.

Die linksventrikuläre Präejektionszeit (Abbildung 17) zeigte keine signifikante Korrelation mit den neuen Gewebe-Doppler-Indices LVSS oder SD-LVSS. Auch für die Änderungen dieser Parameter zwischen den einzelnen Stimulationsphasen ergaben sich keine signifikanten Korrelationen.

Die mit dem Index LVDS erfasste linksventrikuläre diastolische Synchronie nahm vom präoperativen Zeitpunkt über die rechts- zur biventrikulären Stimulation minimal zu; diese Unterschiede waren jedoch nicht signifikant (Abbildung 30).

### 3.7.4 Herzzyklusintervalle

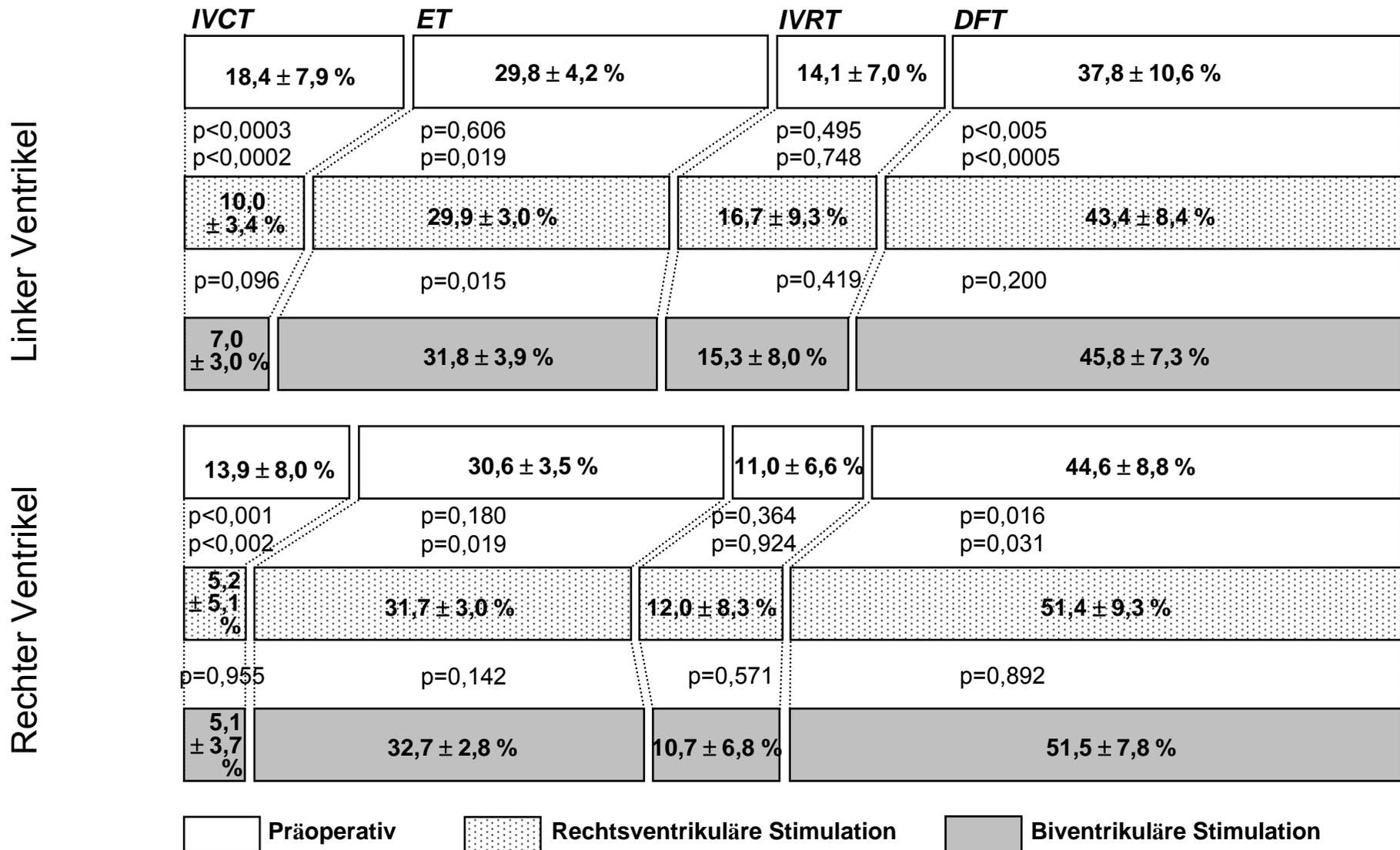
Da bei Patienten mit Vorhofflimmern selbst unter den Bedingungen einer regelmäßigen Ventrikelstimulation oftmals Probleme bestehen, den Zeitpunkt des AV-Klappen-Schlusses im Doppler-Echokardiogramm exakt zu bestimmen, beschränkte sich die Analyse der Herzzyklusintervalle auf Patienten mit Sinusrhythmus.

In Abbildung 31 sind getrennt für den linken und rechten Ventrikel die einzelnen Zeitabschnitte der Herzaktion unter präoperativen Bedingungen sowie unter rechts- und biventrikulärer Stimulation graphisch dargestellt.

Durch die biventrikuläre Stimulation wurde die bereits unter rechtsventrikulärer Stimulation signifikant verkürzte linksventrikuläre isovolumetrische Kontraktionszeit tendenziell weiter reduziert (-30%,  $p = 0,096$ ), während die rechtsventrikuläre isovolumetrische Kontraktionszeit praktisch unverändert blieb. Die Ejektionszeiten beider Ventrikel stiegen nur unter biventrikulärer, aber nicht unter rechtsventrikulärer Stimulation signifikant an (+7% vs. präoperativ,  $p = 0,019$ ), was auf eine Erhöhung des Schlagvolumens zurückgeführt wurde. Die unter rechtsventrikulärer Stimulation gegenüber dem präoperativen Befund tendenziell verlängerten isovolumetrischen Relaxationszeiten gingen mit Hilfe der biventrikulären Stimulation wieder zurück, der Effekt erreichte jedoch keine Signifikanz.

Wie bereits in Kapitel 3.6 erwähnt, wurde schon durch die rechtsventrikuläre Stimulation in beiden Ventrikeln eine Verlängerung der diastolischen Füllungszeit um +15% erreicht ( $p < 0,005$  im LV,  $p = 0,016$  im RV). Im linken Ventrikel erzielte die biventrikuläre Stimulation tendenziell eine weitere Verlängerung um 6%, dieser Unterschied verfehlte aber das Signifikanzniveau.

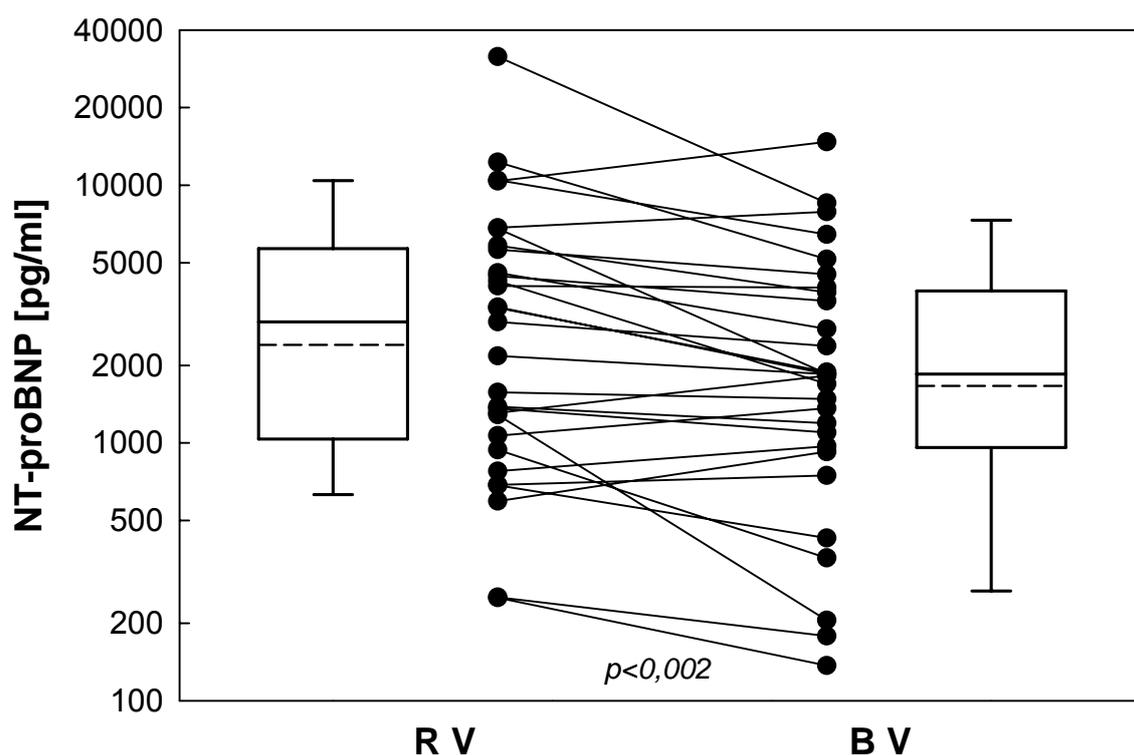
**Abbildung 31.** Herzzyklusintervalle präoperativ, unter rechtsventrikulärer und unter biventrikulärer Stimulation. IVCT: Isovolumetrische Kontraktionszeit. ET: Ejektionszeit. IVRT: Isovolumetrische Relaxationszeit. DFT: Diastolische Füllungszeit.



### 3.7.5 NT-proBNP-Serumkonzentration

Die NT-proBNP Serumkonzentrationen lagen bei allen Studienpatienten z.T. deutlich über der oberen Norm von 100 pg/ml (Männer) bzw. 150 pg/ml (Frauen). Weiterhin zeigte sich eine breite Streuung mit einem Faktor von  $10^4$  zwischen den kleinsten und größten Werten.

Verglichen mit der rechtsventrikulären Stimulation wurde unter biventrikulärem Pacing die NT-proBNP-Serumkonzentration um 31% reduziert ( $p < 0,002$ , Abbildung 32).



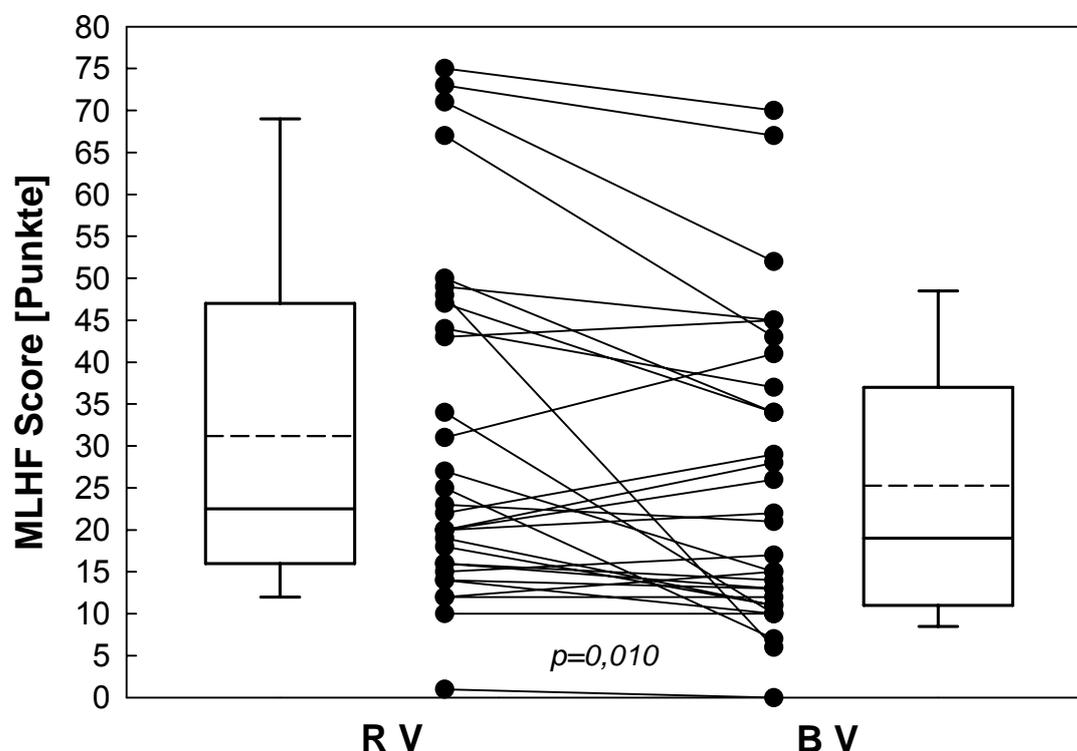
**Abbildung 32.** NT-proBNP-Serumkonzentration unter rechts- und biventrikulärer Stimulation. Die (nicht normalverteilte) NT-proBNP-Konzentration ist logarithmisch aufgetragen.

### 3.7.6 Funktionelle Herzinsuffizienz-Klasse und Lebensqualität

Verglichen mit den präoperativen Daten und der rechtsventrikulären Stimulation verbesserte sich die NYHA-Klasse unter biventrikulärer Stimulation um durchschnittlich 1,1 Punkte (vs. präoperativ,  $p < 0,001$ ) bzw. 0,6 Punkte (vs. RV Pacing,  $p = 0,015$ , Abbildung 9 und Tabelle 4). Der Minnesota Heart Failure Score war unter biventrikulärer Stimulation um 6 Punkte geringer als unter rechtsventrikulärer Stimulation ( $p = 0,010$ ; Abbildung 33 und Tabelle 5).

Am Studienende wurden die Patienten, die keine Kenntnis von der Reihenfolge der Stimulationsmodi hatten, nach ihrer Präferenz für die Schrittmacherprogrammierung während eines der beiden randomisierten 3-Monats-Intervalle befragt. Zwanzig Patienten (67%) bevorzug-

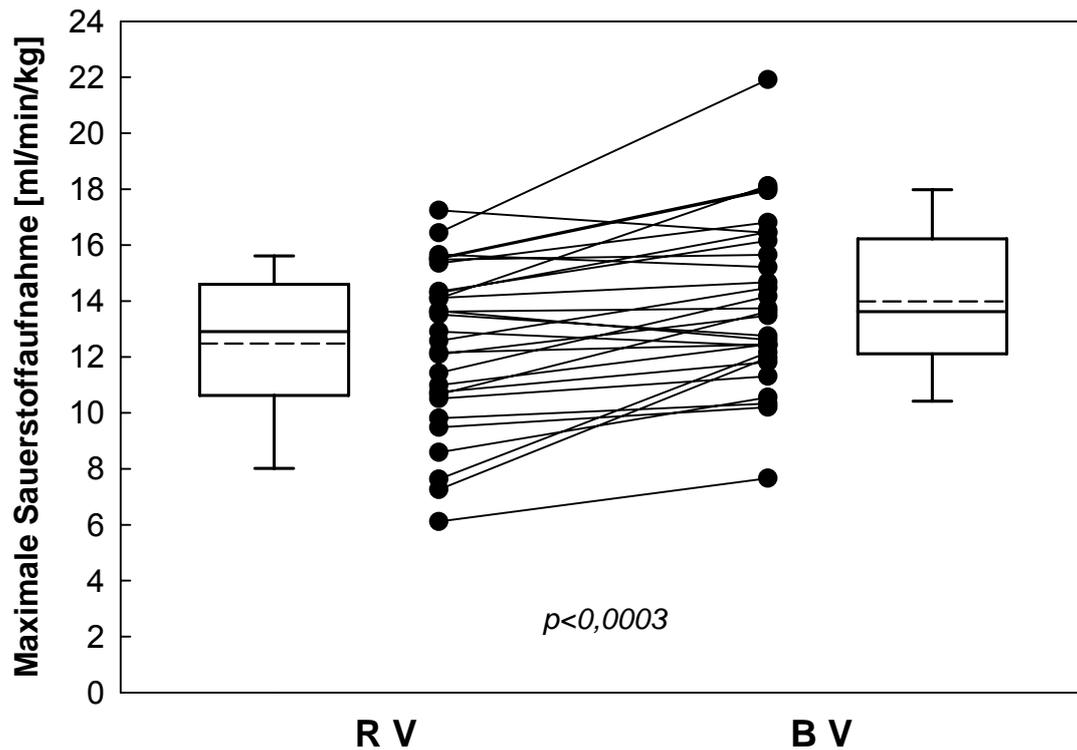
ten demnach die biventrikuläre Stimulation ( $p < 0,0002$ ), zwei (7%) die rechtsventrikuläre Stimulation, und 8 Patienten (26%) waren unentschieden.



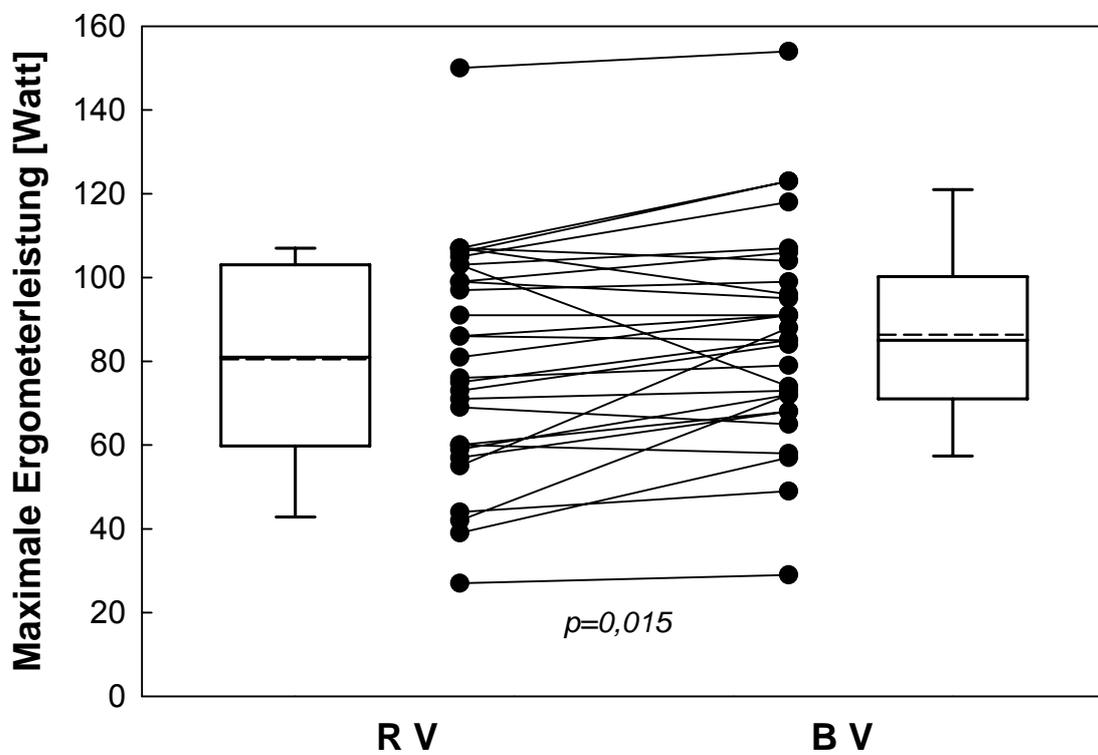
**Abbildung 33.** Minnesota Herzinsuffizienz (MLHF)-Score unter rechts- und biventrikulärer Stimulation.

### 3.7.7 Spiroergometrische Leistungsfähigkeit

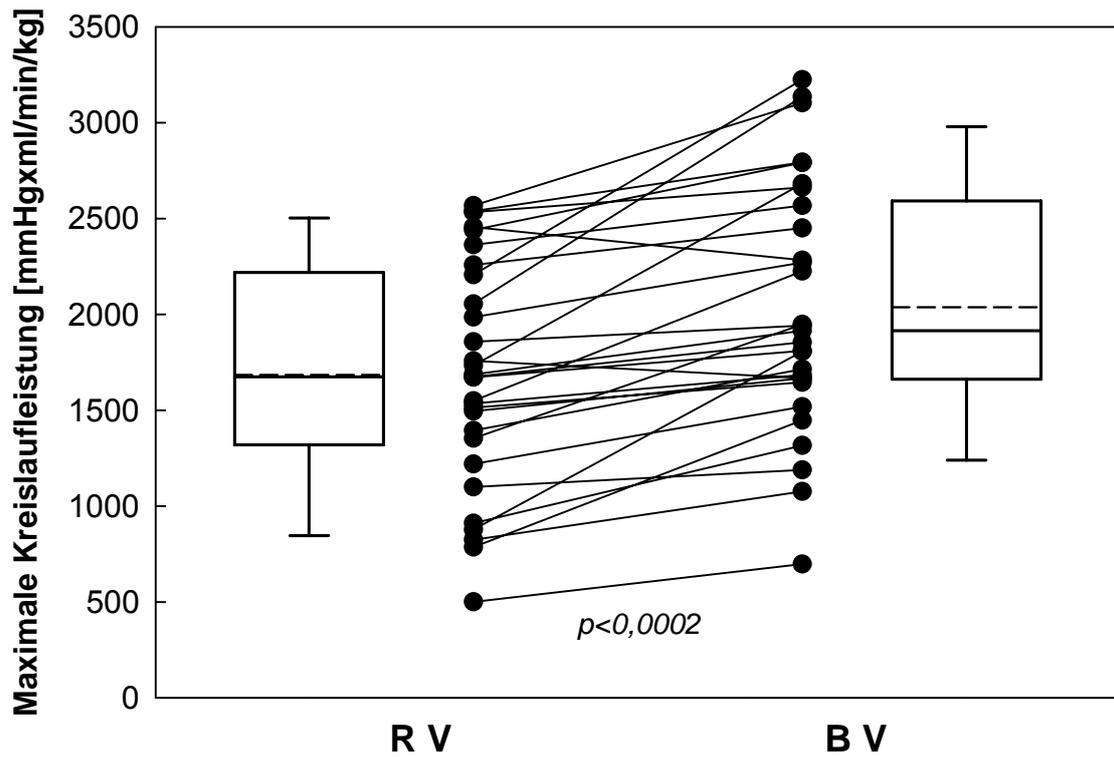
Neben der Zunahme der maximalen Sauerstoffaufnahme um 12% ( $p < 0,0003$ , Abbildung 34) wurden unter biventrikulärer Stimulation im Vergleich zur rechtsventrikulären Stimulation eine um 7% höhere Maximalleistung ( $p = 0,015$ , Abbildung 35) und eine um 21% höhere maximale Kreislauleistung (peak circulatory power,  $p < 0,0002$ , Abbildung 36) erreicht. Die Patienten wiesen zudem eine bessere submaximale Leistungsfähigkeit auf: an der ventilatorischen anaeroben Schwelle waren sowohl die Sauerstoffaufnahme (+13%,  $p < 0,0002$ ) als auch die Ergometerleistung (+16%,  $p = 0,010$ ) höher als unter rechtsventrikulärer Stimulation (Abbildungen 37 und 38). Die Steigung der Beziehung zwischen Sauerstoffaufnahme und Ergometerleistung als Maß der kardiozirkulatorischen Sauerstoffversorgung stieg um 6,6% an ( $p = 0,038$ , Abbildung 39), die Steigung der Beziehung zwischen Atemminutenvolumen und  $\text{CO}_2$ -Abgabe als Indikator einer ineffektiven Atmung ging um 4,9% zurück ( $p = 0,023$ , Abbildung 40). Der Gasaustauschquotient RER zum Zeitpunkt des Belastungsabbruches unterschied sich nicht zwischen beiden Stimulationsmodi, was belegt, dass die Patienten während beider Cross-over-Spiroergometrien dasselbe Ausbelastungsniveau erreichten (Abbildung 41). Die Ergebnisse der Spiroergometrie sind in Tabelle 5 zusammengefasst.



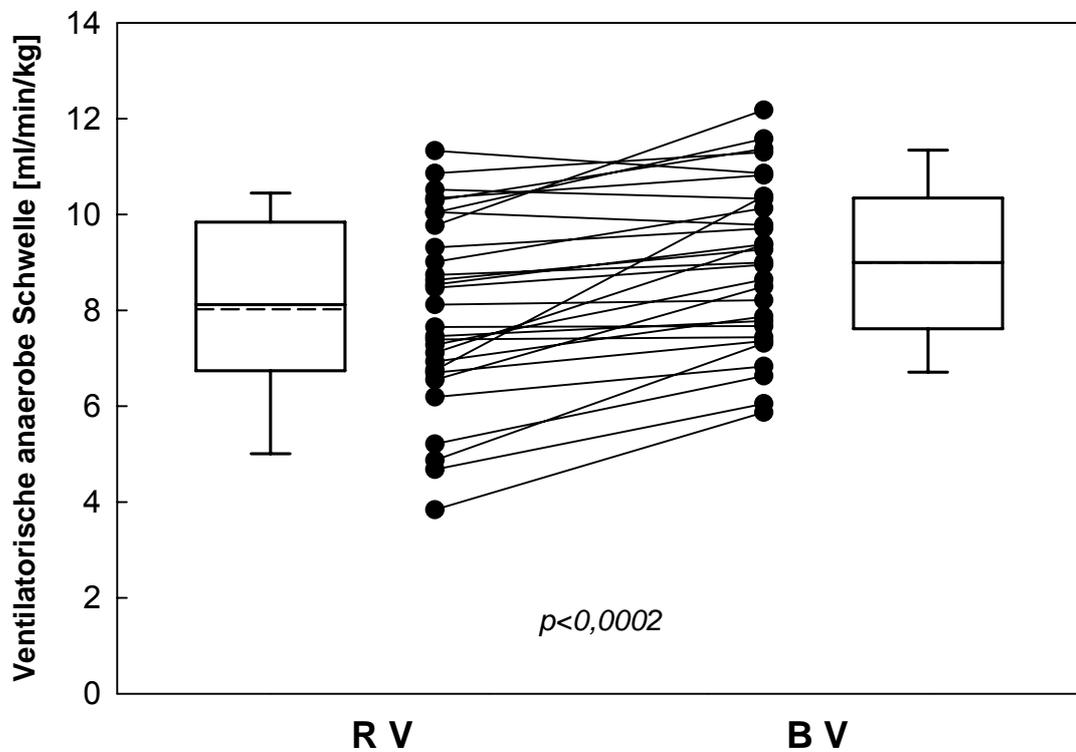
**Abbildung 34.** Maximale Sauerstoffaufnahme (einer der primären Endpunkte) unter rechts- und biventrikulärer Stimulation.



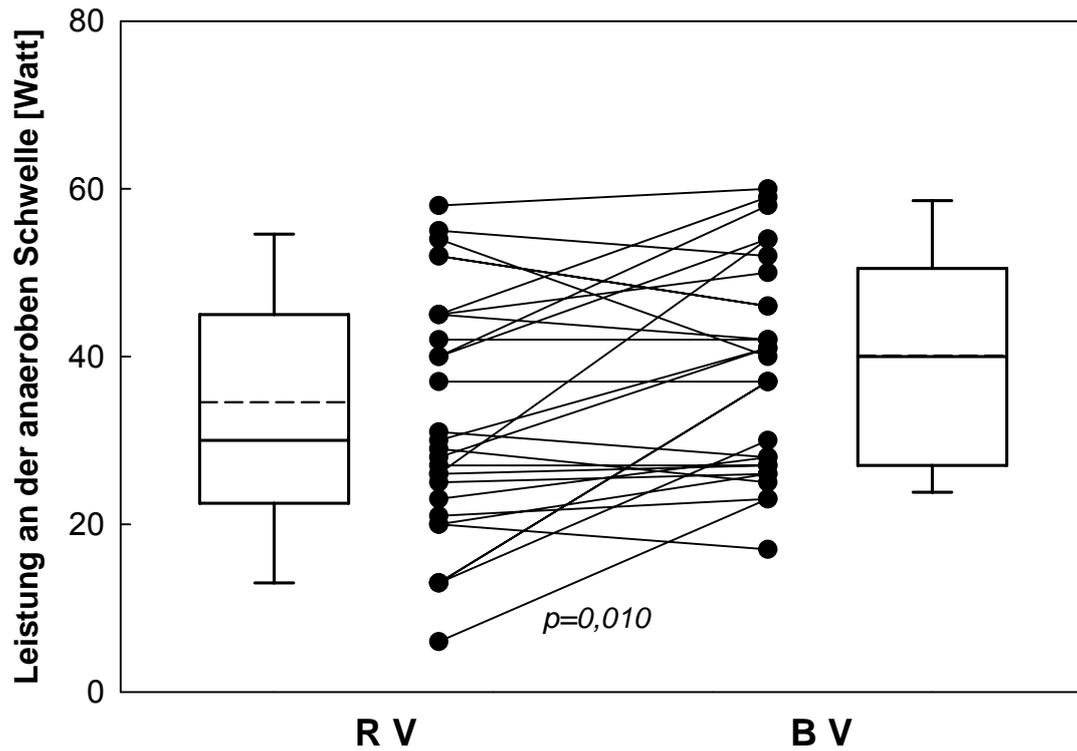
**Abbildung 35.** Maximale Ergometerleistung unter rechts- und biventrikulärer Stimulation.



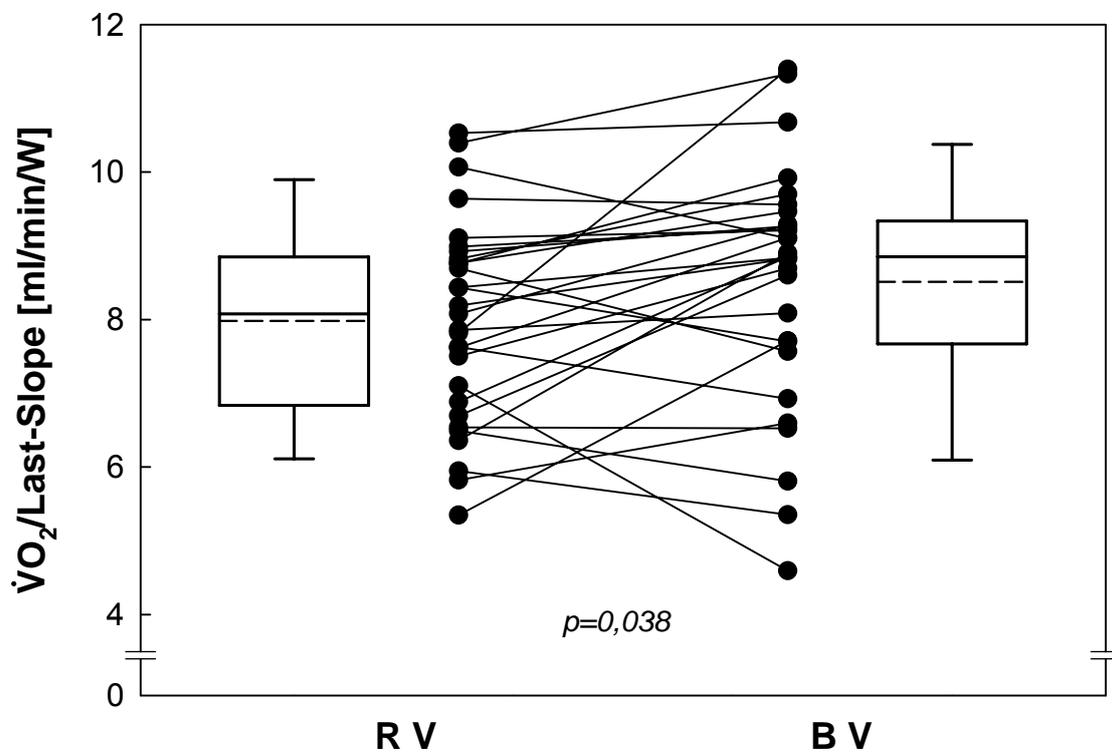
**Abbildung 36.** Maximale Kreislaufleistung (peak circulatory power, Produkt aus maximaler Sauerstoffaufnahme und systolischem Blutdruck zum Zeitpunkt der max. Sauerstoffaufnahme) unter rechts- und biventrikulärer Stimulation.



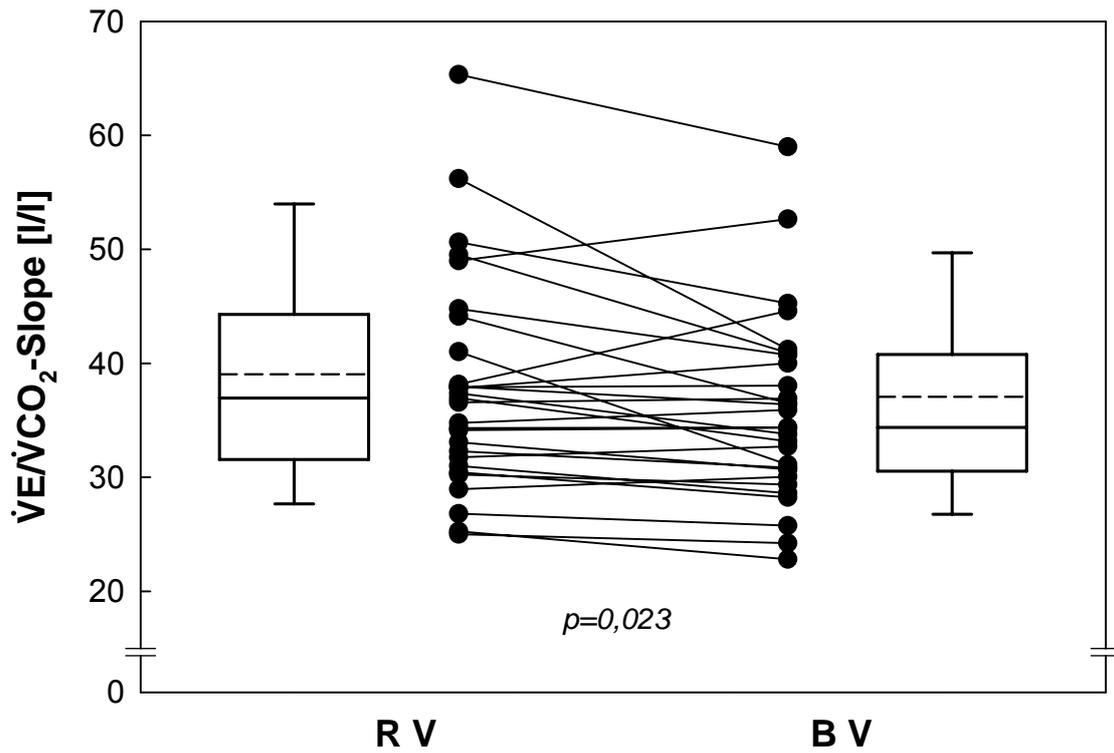
**Abbildung 37.** Sauerstoffaufnahme an der ventilatorischen anaeroben Schwelle unter rechts- und biventrikulärer Stimulation.



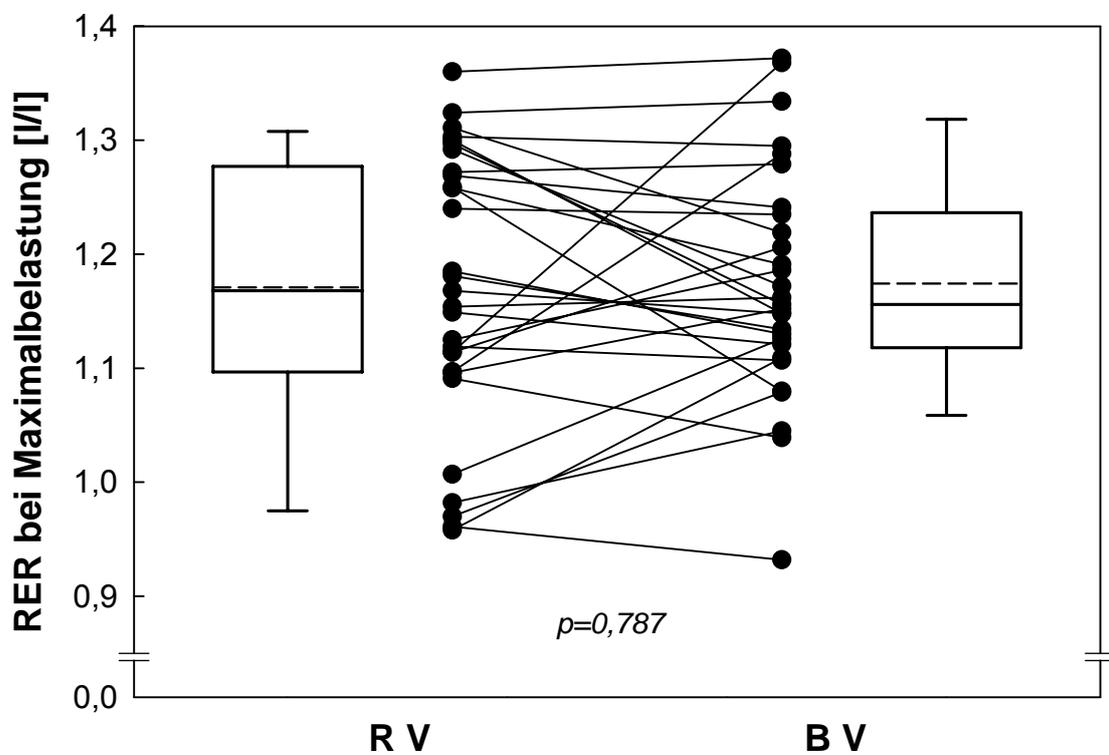
**Abbildung 38.** Leistung an der ventilatorischen anaeroben Schwelle unter rechts- und biventrikulärer Stimulation.



**Abbildung 39.** Steigung der Beziehung zwischen Sauerstoffaufnahme und Leistung ( $\dot{V}O_2$ /Last-Slope) unter rechts- und biventrikulärer Stimulation.



**Abbildung 40.** Steigung der Beziehung zwischen Atemminutenvolumen und Kohlendioxidabgabe ( $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ -Slope) unter rechts- und biventrikulärer Stimulation.



**Abbildung 41.** Gasaustauschquotient RER am Belastungsende unter rechts- und biventrikulärer Stimulation.

**Tabelle 5.** NT-proBNP-Serumkonzentration, Lebensqualität und kardiopulmonale Leistungsfähigkeit unter rechts- (RV) und biventrikulärer (BV) Stimulation. MLHF: Minnesota Herzinsuffizienz-Score.  $\dot{V}O_2$ : Sauerstoffaufnahme.  $\dot{V}CO_2$ : Kohlendioxidabgabe. RER: Gasaustauschquotient definiert durch  $\dot{V}CO_2/\dot{V}O_2$ .

Parameter	RV-Stimulation	BV-Stimulation
NT-proBNP-Serum-Konzentration [pg/ml] <sup>#</sup>	2405 (743 – 7783)	1667 (521 – 5334)**
MLHF Score Punkte	31,2 ± 20,7	25,3 ± 18,1*
Maximale Sauerstoffaufnahme [ml/min/kg]	12,5 ± 2,9	14,0 ± 3,0***
Maximale Kreislaufleistung [mmHgxml/min/kg]	1684 ± 591	2038 ± 646***
Ventilatorische anaerobe Schwelle [ml/min/kg]	8,0 ± 2,0	9,0 ± 1,7***
Maximale Ergometerleistung [W]	80,5 ± 27,1	86,3 ± 25,4*
Leistung an der anaeroben Schwelle [W]	34,6 ± 17,3	40,1 ± 15,2*
$\dot{V}O_2$ /Last-Slope [ml/min/W]	7,98 ± 1,37	8,51 ± 1,63*
$\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ -Slope [l/l]	39,0 ± 11,1	37,1 ± 11,0*
Gasaustauschquotient RER am Belastungsende [l/l]	1,17 ± 0,12	1,17 ± 0,10

<sup>#</sup>für NT-proBNP sind das geometrische Mittel und die rücktransformierte Standardabweichung angegeben. \*/\*\*/\*\*p<0,05/p<0,01/p<0,001 für RV- vs. BV-Stimulation.

### 3.7.8 Rechtventrikuläre Funktion unter biventrikulärer Stimulation

Daten zur rechtsventrikulären Funktion beschränken sich auf dopplerechokardiographische Parameter. Die rechtsventrikuläre Präejektionsperiode verlängerte sich unter biventrikulärer Stimulation ( $p < 0,0002$  vs. präoperativ;  $p = 0,026$  vs. RV Pacing). Im Unterschied zu den im linken Ventrikel gemessenen Doppler-Indices ergaben sich für den rechtsventrikulären Tei-Index ( $p = 0,301$ , Abbildung 15) und die rechtsventrikuläre Z-Ratio ( $p = 0,496$ , Abbildung 16) keine signifikanten Unterschiede zwischen rechts- und biventrikulärem Stimulationsmodus.

### 3.7.9 Korrelationen zwischen Parameteränderungen

Die mit der bi- im Vergleich zur rechtsventrikulären Stimulation einhergehende Abnahme des linksventrikulären endsystolischen und enddiastolischen Volumens sowie die Zunahme der Ejektionsfraktion und des Hypertrophieindex korrelierten signifikant untereinander. Diese Parameteränderungen waren darüber hinaus alle mit der Verbesserung des Synchronieparameters SD-LVSS, mit der Abnahme der NT-proBNP-Serumkonzentration und bis auf den Hypertrophie-Index auch mit der Zunahme der maximalen Sauerstoffaufnahme linear korreliert (Tabelle 6). Die Reduktion des NT-proBNP korrelierte zusätzlich mit der Zunahme der maximalen Sauerstoffaufnahme, der anaeroben Schwelle und des  $\dot{V}O_2$ /Last-Slopes sowie mit der Abnahme des  $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ -Slopes. Änderungen der anaeroben Schwelle waren mit

Änderungen der maximalen Sauerstoffaufnahme und des  $\dot{V}O_2$ /Last-Slopes korreliert. Für den Parameter LVSS fand sich lediglich eine marginal signifikante Korrelation mit der Änderung der Ejektionsfraktion. Die Zunahme der diastolischen Synchronie korrelierte allein mit der Abnahme des enddiastolischen Volumens. Die Abnahme des MLHF-Herzinsuffizienz-Scores korrelierte mit der Verbesserung der anaeroben Schwelle und der Atemeffizienz ( $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ -Slope). Der letztgenannte Parameter zeigte zusätzlich eine Korrelation mit der Zunahme der Ejektionsfraktion.

### 3.8 Subgruppenanalysen

Obwohl sich Patienten mit anterolateral platzierten linksventrikulären Elektroden ( $n = 10$ ) nicht von Patienten mit lateralen, posterolateralen oder posterioren LV-Elektroden ( $n = 20$ ) hinsichtlich der Verbesserungen der linksventrikulären Volumina, der Ejektionsfraktion, der maximalen Sauerstoffaufnahme, der NT-proBNP-Konzentration und der Lebensqualität unterschieden, wiesen Patienten mit Koronarsinuselektroden außerhalb der Anterolateralregion eine größere Zunahme des Synchronieparameters LVSS beim Wechsel von rechts- auf bi-ventrikuläre Stimulation auf (LVSS-Anstieg:  $21,3 \pm 14,0\%$  vs.  $11,5 \pm 8,2\%$ ;  $p = 0,050$ ). Bezüglich SD-LVSS war dieser Unterschied zwischen den Koronarsinuselektroden allerdings nicht nachzuweisen.

Nur bei Patienten mit septalen rechtsventrikulären Sonden ( $n = 17$ ) führte die rechtsventrikuläre Stimulation im Vergleich zu den präoperativen Werten zu einer Zunahme der linksventrikulären Synchronie, was durch einen Anstieg von LVSS ( $+8,8 \pm 13,5\%$ ,  $p=0,043$ ) und eine Reduktion von SD-LVSS ( $-4,9 \pm 7,2\%$ ,  $p = 0,033$ ) nachweisbar war. Bei Patienten mit apikalen RV-Sonden ( $n=13$ ) blieben diese Parameter unverändert (LVSS:  $-5,7 \pm 12,6\%$ ,  $p = 0,148$ ; SD-LVSS:  $-0,1 \pm 6,0\%$ ,  $p = 0,973$ , Abbildungen 42 und 43). Eine Reduktion des linksventrikulären endsystolischen Volumens war unter rechtsventrikulärer Stimulation (verglichen mit präoperativen Werten) nur bei septaler Elektrodenlage im rechten Ventrikel erreichbar ( $-27,2 \pm 36,5$  ml,  $p < 0,010$ ), bei apikalen RV-Sonden blieb sie aus ( $-3,8 \pm 30,1$  ml,  $p = 0,695$ ).

**Tabelle 6.** Korrelationsmatrix für die Veränderung  $\Delta$  von Messparametern unter biventrikulärer im Vergleich zur rechtsventrikulären Stimulation. Signifikante Ergebnisse sind rot dargestellt.

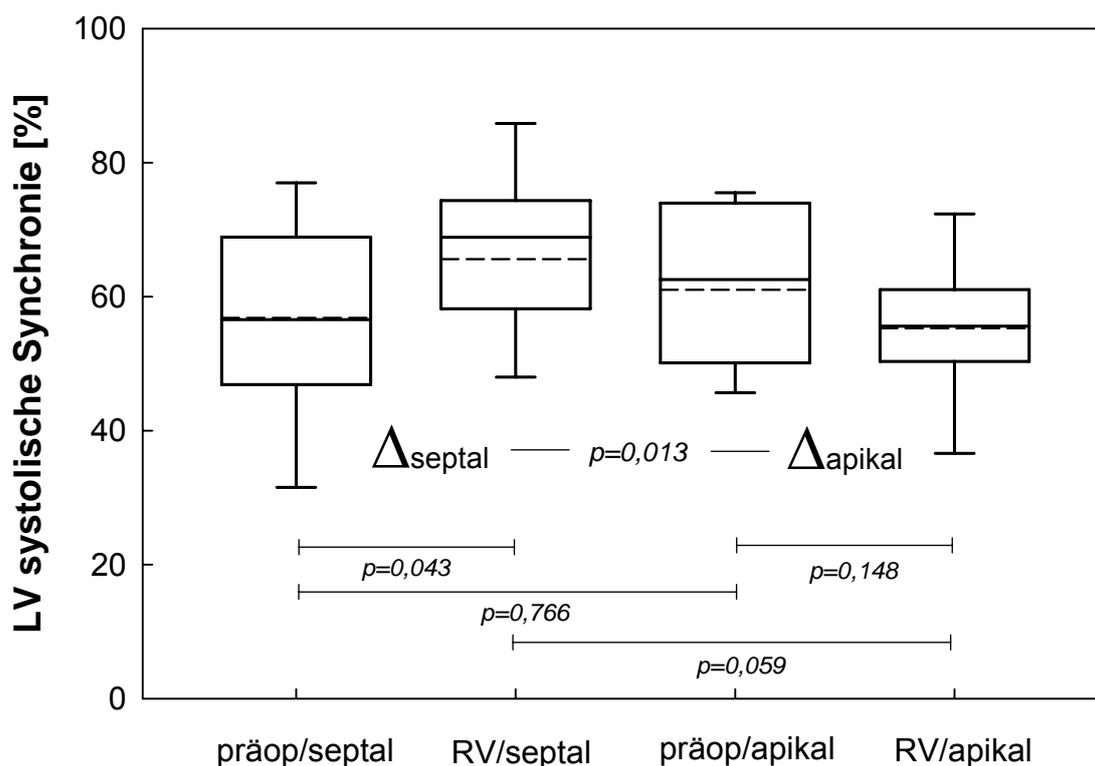
$\Delta$		EDV	ESV	EF	HI	LVSS	SD-LVSS	LVDS	NT-proBNP	Peak- $\dot{V}O_2$	$\dot{V}O_2$ -AT	$\dot{V}O_2$ /Last	$\dot{V}E/\dot{V}CO_2$
ESV	r	<b>0,931</b>											
	p	<b>&lt; 0,001</b>											
EF	r	<b>-0,622</b>	<b>-0,838</b>										
	p	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>										
HI	r	<b>-0,651</b>	<b>-0,599</b>	<b>0,468</b>									
	p	<b>&lt; 0,001</b>	<b>0,001</b>	<b>0,010</b>									
LVSS	r	-0,075	-0,244	<b>0,362</b>	-0,021								
	p	0,694	0,194	<b>0,050</b>	0,913								
SD-LVSS	r	<b>0,634</b>	<b>0,684</b>	<b>-0,649</b>	<b>-0,539</b>	-0,162							
	p	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>0,003</b>	0,394							
LVDS	r	<b>-0,418</b>	-0,344	0,290	0,133	0,118	-0,320						
	p	<b>0,022</b>	0,062	0,121	0,493	0,536	0,085						
NT-proBNP	r	<b>0,470</b>	<b>0,575</b>	<b>-0,509</b>	<b>-0,400</b>	-0,103	0,320	0,082					
	p	<b>0,010</b>	<b>0,001</b>	<b>0,005</b>	<b>0,035</b>	0,597	0,090	0,672					
peak- $\dot{V}O_2$	r	<b>-0,528</b>	<b>-0,596</b>	<b>0,469</b>	0,352	0,260	-0,201	-0,121	<b>-0,676</b>				
	p	<b>0,003</b>	<b>0,001</b>	<b>0,010</b>	0,067	0,174	0,295	0,531	<b>&lt; 0,001</b>				
$\dot{V}O_2$ -AT	r	0,008	-0,054	0,102	0,027	0,258	0,185	-0,300	<b>-0,378</b>	<b>0,640</b>			
	p	0,967	0,779	0,599	0,892	0,178	0,336	0,114	<b>0,048</b>	<b>&lt; 0,001</b>			
$\dot{V}O_2$ /Last	r	-0,237	-0,190	0,051	0,358	-0,015	-0,222	-0,210	<b>-0,484</b>	<b>0,398</b>	<b>0,373</b>		
	p	0,217	0,324	0,794	0,062	0,937	0,247	0,275	<b>0,009</b>	<b>0,033</b>	<b>0,046</b>		
$\dot{V}E/\dot{V}CO_2$	r	0,221	0,348	<b>-0,392</b>	-0,074	0,164	0,271	0,253	<b>0,568</b>	-0,338	-0,219	-0,268	
	p	0,250	0,064	<b>0,036</b>	0,709	0,396	0,156	0,185	<b>0,002</b>	0,073	0,253	0,160	
MLHF	r	0,039	0,160	-0,146	0,055	-0,113	-0,152	0,020	0,335	-0,286	<b>-0,421</b>	-0,247	<b>0,385</b>
	p	0,838	0,397	0,443	0,778	0,554	0,422	0,915	0,076	0,132	<b>0,023</b>	0,197	<b>0,039</b>

EDV, ESV, EF, HI: enddiastolisches und endsystolisches Volumen sowie Ejektionsfraktion und Hypertrophie-Index des linken Ventrikels. LVSS, SD-LVSS: Mittelwert und Standardabweichung der systolischen Synchronie des linken Ventrikels über 12 Segmente. LVDS: linksventrikuläre diastolische Synchronie.

peak- $\dot{V}O_2$ : maximale Sauerstoffaufnahme.  $\dot{V}O_2$ -AT: Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle.  $\dot{V}O_2$ /Last: Steigung der Beziehung zwischen Sauerstoffaufnahme und Leistung.  $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ : Steigung der Beziehung zwischen Atemminutenvolumen und Kohlendioxidabgabe.

Die NT-proBNP-Serumkonzentration wurde vor Anwendung der Regressionsanalyse logarithmisch transformiert.  
r: Korrelationskoeffizient. p: Irrtumswahrscheinlichkeit.

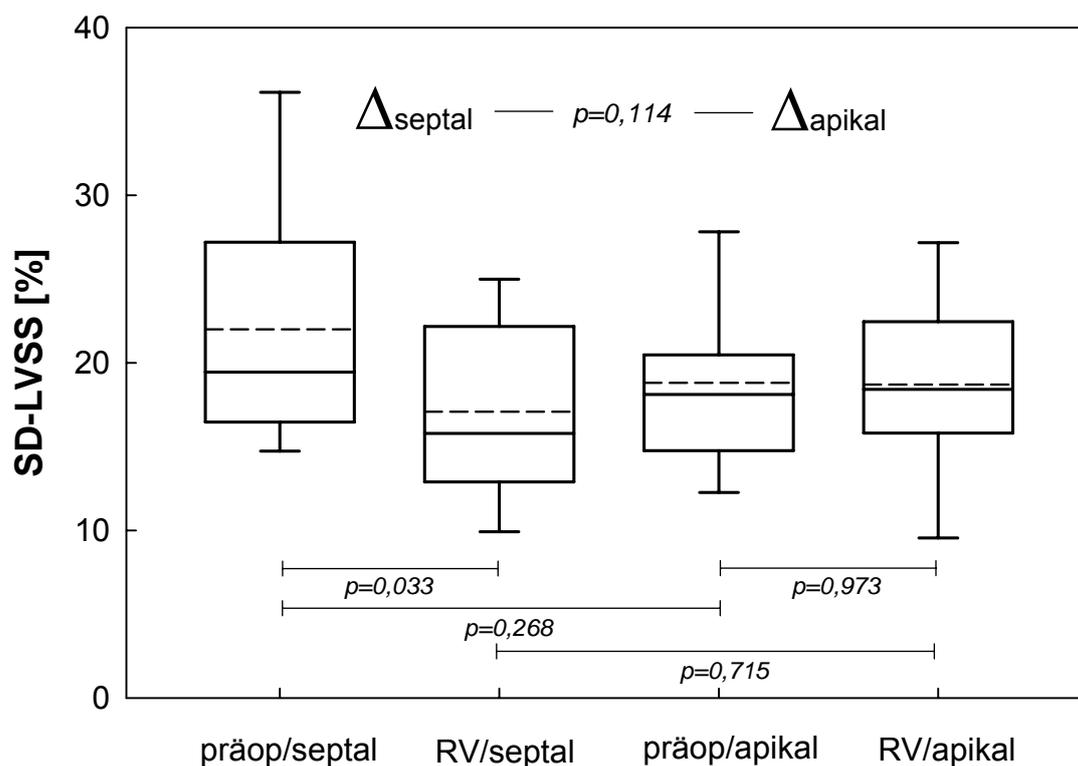
Um die Relevanz der septalen Elektrodenposition für den Nutzen der biventrikulären Stimulation zu prüfen, wurde die Analyse der primären Endpunkte für die 17 Patienten mit septalen RV-Sonden wiederholt. Dabei zeigte sich der Vorteil der bi- gegenüber der rechtsventrikulären Stimulation in unverminderter Größe erhalten: das linksventrikuläre endsystolische Volumen nahm um 18% ab ( $p = 0,003$ ), die Ejektionsfraktion stieg um absolut 6,7% ( $p < 0,001$ ) an und die maximale Sauerstoffaufnahme nahm um 16% zu ( $p = 0,005$ ). Auch Patienten mit Vorhofflimmern und solche mit präoperativem Linksschenkelblock wiesen quantitativ mit der Gesamtstudienpopulation vergleichbare Effekte der biventrikulären Stimulation auf.



**Abbildung 42.** Linksventrikuläre systolische Synchronie (Mittelwert LVSS) präoperativ und unter rechtsventrikulärer Stimulation in Abhängigkeit von der Lokalisation der RV-Sonde (septal vs. apikal).  $\Delta$ : Veränderung der systolischen Synchronie unter RV-Stimulation im Vergleich zum präoperativen Status. Nur bei septalen RV-Sonden kommt es unter RV-Stimulation zu einer Zunahme der Synchronie.

### 3.9 Identifikation präsumptiver Responder

Ein günstiges Ansprechen auf die biventrikuläre Stimulation wurde in HOBIPACE definiert durch den Nachweis eines reversen linksventrikulären Remodelings unter biventrikulärer im Vergleich zur rechtsventrikulären Stimulation. Als Kenngrößen des reversen Remodelings wurden die Abnahme des linksventrikulären endsystolischen Volumens und die Zunahme der Ejektionsfraktion verwendet. Die Entscheidungsgrenzwerte (cutoff-Werte) wurden aus den 95%-Konfidenzintervallen der Kontrollgruppen großer CRT-Studien ermittelt.



**Abbildung 43.** Standardabweichung SD der linksventrikulären systolischen Synchronie LVSS präoperativ und unter rechtsventrikulärer Stimulation in Abhängigkeit von der Lokalisation der RV-Sonde (septal vs. apikal).  $\Delta$ : Veränderung der systolischen Synchronie unter RV-Stimulation im Vergleich zum präoperativen Status. Nur bei septalen RV-Sonden kommt es unter RV-Stimulation zu einer Zunahme der Synchronie mit signifikanter Abnahme der SD-LVSS.

In der MIRACLE-Studie (1, 95) stieg in der Kontrollgruppe die EF um maximal 1,5 Prozentpunkte an, während das endsystolische Volumens um maximal 6,4 ml zurückging. In MIRACLE ICD (111) wurden ohne CRT etwas günstigere Werte erzielt (EF +2,4 Prozentpunkte; EDV -19,1 ml). In der CONTAK CD-Studie (40) lag die 95%-Konfidenzgrenze für die EF-Verbesserung der Kontrollpatienten bei 4,2 Prozentpunkten. Auf Grund dieser Daten wurden in HOBIPACE Responder definiert durch eine unter biventrikulärer Stimulation beobachtete Abnahme des linksventrikulären endsystolischen Volumens um mindestens 20 ml und/oder eine Zunahme der Ejektionsfraktion um mindestens 5 Prozentpunkte. Bei Erfüllen nur eines Kriteriums musste das zweite Kriterium wenigstens neutral sein oder die Richtung einer Verbesserung aufweisen. So wurde beispielsweise ein Patient mit einer Abnahme des ESV von 25 ml und einer gleichzeitigen Abnahme der EF um 1% als Non-Responder gewertet.

Für die klinische Situation relevant sind zwei Aspekte der Responderanalyse. Zum einen interessiert, welche Patienten mit bereits bestehender rechtsventrikulärer Stimulation von der Aufrüstung auf ein biventrikuläres System (Upgrade) profitieren (Fragestellung 1). Zum anderen stellt sich die Frage, welche Patienten primär mit einem bi- statt mit einem rechtsventrikulären Schrittmachersystem ausgerüstet werden sollten (Fragestellung 2). Um mögliche Parameter zu identifizieren, die sich zur Vorhersage des Erfolges einer biventrikulären Sti-

mulation eignen, wurden zahlreiche Parameter mit den Änderungen des endsystolischen Volumens und der Ejektionsfraktion korreliert, die beim Wechsel zwischen den Stimulationsmodi auftraten (Tabelle 7). In HOBIPACE wiesen 19 von 30 Patienten (63%) ein reverses linksventrikuläres Remodeling unter bi- gegenüber der rechtsventrikulären Stimulation auf.

**Tabelle 7.** Korrelation der Veränderung des endsystolischen Volumens und der Ejektionsfraktion unter biventrikulärer Stimulation (im Vergleich zur rechtsventrikulären Stimulation) mit echokardiographischen Parametern vor Implantation (präop) bzw. während rechtsventrikulärer Stimulation (RV).

		EF <sub>präop</sub>	EF <sub>RV</sub>	LVEDD <sub>präop</sub>	LVPET <sub>RV</sub>	SD-LVSS <sub>präop</sub>	SD-LVSS <sub>RV</sub>	LVDS <sub>RV</sub>
$\Delta$ ESV <sub>BV-RV</sub>	r	0,498	0,512	-0,479	-0,315	-0,531	-0,594	0,530
	p	0,005	0,004	0,009	0,090	0,003	< 0,001	0,003
$\Delta$ EF <sub>BV-RV</sub>	r	-0,411	-0,610	0,424	0,417	0,402	0,591	-0,477
	p	0,024	< 0,001	0,022	0,022	0,028	< 0,001	0,008

$\Delta$  ESV<sub>BV-RV</sub>: Differenz des endsystolischen linksventrikulären Volumens unter bi- und rechtsventrikulärer Stimulation.  $\Delta$  EF<sub>BV-RV</sub>: Differenz der linksventrikulären Ejektionsfraktion unter bi- und rechtsventrikulärer Stimulation. EF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion. LVEDD: Linksventrikulärer enddiastolischer Ventrikeldurchmesser. LVPET: Linksventrikuläre Präejektionszeit. SD-LVSS: Standardabweichung der systolischen Synchronie über 12 linksventrikuläre Myokardsegmente. LVDS: Linksventrikuläre diastolische Synchronie. RV: Messung während rechtsventrikulärer Stimulation; präop: präoperative Messwerte. r: Korrelationskoeffizient. p: Irrtumswahrscheinlichkeit. Für die folgenden Parameter ergaben sich keine signifikanten Korrelationen mit  $\Delta$  ESV<sub>BV-RV</sub> oder  $\Delta$  EF<sub>BV-RV</sub>: QRS-Dauer, Intervall zwischen den intrakardial abgeleiteten rechts- und linksventrikulären lokalen Elektrogrammen, linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser unter rechtsventrikulärer Stimulation, Differenz zwischen links- und rechtsventrikulärer Präejektionsperiode und systolische Synchronie, LVSS. Auch für die NT-proBNP-Konzentration und die spiroergometrischen Parameter (für die keine präoperativen Werte vorliegen) ergab sich keine Korrelation der unter rechtsventrikulärer Stimulation bestimmten Werte mit  $\Delta$  ESV<sub>BV-RV</sub> oder  $\Delta$  EF<sub>BV-RV</sub>.

Fragestellung 1: Aufrüstung eines rechtsventrikulären Schrittmachers.

Unter bestehender rechtsventrikulärer Stimulation korrelierten die Ejektionsfraktion, die linksventrikuläre Präejektionszeit und die Parameter der intraventrikulären systolischen (SD-LVSS) und diastolischen Asynchronie (LVDS) linear mit den durch biventrikuläre Stimulation bewirkten Veränderungen des linksventrikulären endystolischen Volumens und der Ejektionsfraktion (Tabelle 7). Aus diesen Parametern wurde ein Score-Modell zur Identifizierung von Patienten entwickelt, die von einer Aufrüstung auf ein biventrikuläres System profitieren (Tabelle 8). Die Likelihood-Ratios liegen sowohl für den Bestätigungs- (positive Likelihood Ratio 4,34 für  $\geq 6$  Punkte) wie für den Ausschlussfall (negative Likelihood-Ratio 0,26 für  $< 6$  Punkte) in einem akzeptablen Bereich, so dass der Score für die Selektion von Patienten zum Upgrade auf ein biventrikuläres System geeignet erscheint.

**Tabelle 8.** Modell 1: Patient mit bestehender rechtsventrikulärer Stimulation. Score-Berechnung zur Identifikation präsumptiver Responder bei Umrüstung auf ein biventrikuläres System.

Score-Punkte	0	1	2	3
EF <sub>RV</sub> [%]*	> 40	≤ 40 und > 30	≤ 30 und > 20	≤ 20
LVPET <sub>RV</sub> [ms]	< 180	≥ 180 und < 200	≥ 200 und < 240	≥ 240
SD-LVSS <sub>RV</sub> [%]	< 12	≥ 12 und < 18	≥ 18 und < 24	≥ 24
LVDS <sub>RV</sub> [%]	> 94	≤ 94 und > 85	≤ 85 und > 80	≤ 80

Für einen Summenscore von ≥ 6 Punkten und das Responderkriterium „Anstieg der linksventrikulären Ejektionsfraktion um ≥ 5% oder Abnahme des linksventrikulären endsystolischen Volumens um ≥ 20 ml“ ergeben sich folgende Testwerte: Sensitivität 79%; Spezifität 82%; Positive Prädiktivität 88%; Negative Prädiktivität 69%; positive Likelihood Ratio 4,34; negative Likelihood Ratio 0,26; Genauigkeit 80%. Alle Patienten mit einem Summenscore ≥ 8 Punkten erfüllten das Responderkriterium. Für die Abkürzungen vgl. Tabelle 7. \*Präoperativ wiesen alle in HOBIPACE eingeschlossenen Patienten eine EF ≤ 40% auf. Da unter rechtsventrikulärer Stimulation bei 7 Patienten die EF<sub>RV</sub> auf über 40% anstieg, erschien die Anwendung eines EF-Schwellenwertes von 40% sinnvoll.

Fragestellung 2: Primäre Implantation eines biventrikulären Schrittmachersystems.

Von den präoperativen Parametern korrelierten die linksventrikuläre Ejektionsfraktion, der enddiastolische Durchmesser und der Asynchronieparameter SD-LVSS mit den Änderungen der linksventrikulären Funktionsparameter (Tabelle 7). Aus diesen Parametern wurde ebenfalls ein Score-Modell zur Bestimmung präsumptiver Responder (Tabelle 9) entwickelt. Der prädiktive Wert dieses zweiten Scores ist geringer als die des Scores für die erste Fragestellung. Ausweislich der Likelihood Ratios (LR+ 1,85; LR- 0,29) eignet sich der in Tabelle 9 dargestellte Score lediglich für die Vorhersage der ausbleibenden Response (bei einem Score von < 3 Punkten).

**Tabelle 9.** Modell 2: Patient mit AV-Block vor Schrittmacherimplantation. Score-Berechnung zur Identifikation derjenigen Patienten, die von einem primär biventrikulären System im Vergleich zu einem konventionellen rechtsventrikulären System profitieren würden.

Score-Punkte	0	1	2	3
LVEDD <sub>präop</sub> [mm]	< 62	≥ 62 und < 70	≥ 70 und < 80	≥ 80
EF <sub>präop</sub> [%]	> 32	≤ 32 und > 25	≤ 25 und > 20	≤ 20
SD-LVSS <sub>präop</sub> [%]	< 17	≥ 17 und < 27	≥ 27 und < 34	≥ 34

Als Responderkriterium ist eine um ≥ 5% größere Ejektionsfraktion oder ein um ≥ 20 ml geringeres endsystolisches Volumen unter bi- im Vergleich zur rechtsventrikulären Stimulation zugrundegelegt. Für einen Summenscore von ≥ 3 Punkte ergeben sich folgende Testwerte: Sensitivität 84%; Spezifität 55%; Positive Prädiktivität 76%; Negative Prädiktivität 67%; positive Likelihood Ratio 1,85; negative Likelihood Ratio 0,29; Genauigkeit 73%. Für die Abkürzungen vgl. Tabelle 7.

## 4. Diskussion

### 4.1 Primäre Fragestellung

Die Ergebnisse von HOBIPACE erlauben eine Beantwortung der in Kapitel 1.2 formulierten primären Fragestellung.

#### 4.1.1 Linksventrikuläre Struktur und Funktion

Im randomisierten Vergleich mit der bislang als Therapiestandard geltenden rechtsventrikulären Stimulation verbesserte das biventrikuläre Pacing bei Patienten mit ventrikulärem Stimulationsbedarf und vorbestehender linksventrikulärer Dysfunktion die linksventrikuläre Struktur und Funktion signifikant. Die Effekte auf die Ventrikelgröße und -funktion waren bereits bei einer Stimulationsdauer von 3 Monaten nachweisbar und quantitativ bedeutsam. Um die klinische Relevanz des reversen Remodelings besser einordnen zu können, eignen sich Vergleiche mit Medikamenten-Interventionsstudien bei chronischer Herzinsuffizienz.

In HOBIPACE erzielte die biventrikuläre Stimulation gegenüber der konventionellen rechtsventrikulären Stimulation eine durchschnittliche Zunahme der Ejektionsfraktion um 6 Prozentpunkte und eine Reduktion sowohl des enddiastolischen als auch des endsystolischen Volumens um 19 ml bzw. 27 ml. Das Ausmaß dieses reversen linksventrikulären Remodelings übertrifft die Effekte einer Therapie mit Angiotensin-Konversions-Enzym-Hemmern (ACE-Hemmer), die lediglich die Progression der linksventrikulären Dysfunktion verzögern, aber nicht umkehren können (45). Die in HOBIPACE beobachteten Anti-Remodeling-Effekte sind dagegen mit denen einer  $\beta$ -Blocker-Therapie vergleichbar: unter Carvedilol wurde in größeren Multi-Center-Studien eine durchschnittliche Zunahme der linksventrikulären Ejektionsfraktion um 5 bis 8 Prozentpunkte (35, 78) und eine Abnahme des endsystolischen Volumens von 5 ml (35) beobachtet. Kleinere Single-Center-Studien (74) ergaben deutlichere Effekte: die EF stieg um 7 (Metoprolol) bis maximal 11 Prozentpunkte (Carvedilol) an, während die linksventrikulären Volumenindices um 15 bis 20 ml/m<sup>2</sup> (enddiastolischer Volumenindex) bzw. 25 bis 30 ml/m<sup>2</sup> (endsystolischer Volumenindex) zurückgingen.

Die in HOBIPACE beobachteten Effekte auf linksventrikuläre Struktur und Funktion entsprechen qualitativ und quantitativ jenen der großen CRT-Studien (Tabelle 1). In MIRACLE (1, 95) lag die durchschnittliche Verbesserung der EF unter CRT bei 3,6 Prozentpunkten, die linksventrikulären Volumina wurden um 37 ml (EDV) bzw. 26 ml (ESV) reduziert. Auch die Reduktion des enddiastolischen (-3 mm) und endsystolischen Ventrikeldiameters (-6 mm) sowie die Verbesserung des linksventrikulären Performance-Index nach Tei um 0,23 liegt in

derselben Größenordnung wie in HOBIPACE (LVEDD -4 mm, LVESD -5 mm, Tei-Index -0,19).

In der Literatur finden sich keine Daten zur Beeinflussung der rechtsventrikulären Funktion durch biventrikuläres Pacing. In Ermangelung standardisierter Messverfahren beschränkte sich die Beurteilung der rechtsventrikulären Funktion in HOBIPACE auf die Erfassung von Doppler-echokardiographischen Indizes (Tei-Index, Z-Ratio), die unabhängig von geometrischen Voraussetzungen angewendet werden können (101). Bezüglich dieser Indizes fanden sich in HOBIPACE keine Unterschiede zwischen rechts- und biventrikulärer Stimulation. Somit ist der pumpmechanische Effekt der additiven linksventrikulären Stimulation offensichtlich auch auf den linken Ventrikel beschränkt. Dies impliziert aber, dass eine ausschließliche linksventrikuläre Stimulation, für die eine der biventrikulären Stimulation vergleichbare Verbesserung der linksventrikulären Funktion beschrieben wurde (57), bei Vorliegen einer rechtsventrikulären Dysfunktion wahrscheinlich ineffektiv wäre. Fallberichte (80) von Patienten mit biventrikulären Schrittmacher-Systemen, die nach Defekt der rechtsventrikulären Sonde eine Rechtsherzinsuffizienz entwickelten, unterstützen diese Vermutung. Auch weisen kleinere Studien darauf hin, dass bei isolierter Rechtsherzinsuffizienz mit komplettem Rechtsschenkelblock der Einsatz der rechtsventrikulären Stimulation zu einer Verbesserung der rechtsventrikulären Funktion führen kann (36). Vor diesem Hintergrund ist die in HOBIPACE geprüfte biventrikuläre Stimulation – verglichen mit dem reinen linksventrikulären Pacing – aus hämodynamischer Sicht die bessere Alternative zur konventionellen rechtsventrikulären Stimulation.

#### **4.1.2 Herzinsuffizienzklasse, Lebensqualität, Leistungsfähigkeit**

Die vorliegende Studie zeigt, dass die biventrikuläre Stimulation im Vergleich zum rechtsventrikulären Pacing die Herzinsuffizienzklasse nach NYHA signifikant um durchschnittlich 0,6 Punkte verbessert. Zusätzlich kommt es zu einer signifikanten und mit 6 Punkten auf der Minnesota Living with Heart Failure-Skala auch klinisch relevanten (82) Zunahme der Lebensqualität. Neben einem Anstieg der maximalen kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit, verifiziert durch die Zunahme der maximalen Sauerstoffaufnahme um 12%, nimmt auch die submaximale Leistungsfähigkeit zu, was sich in einer Verbesserung der ventilatorischen anaeroben Schwelle um 13% ausdrückt. Die Verbesserung der submaximalen Leistungsfähigkeit ist für den Patienten von besonderer Bedeutung, da hiermit der überwiegende Teil der Alltagsbelastungen bewältigt werden muss. Unter biventrikulärer Stimulation nimmt im Vergleich zum rechtsventrikulären Pacing die Steilheit der Beziehung zwischen dem Atemminutenvolumen und der Kohlendioxidabgabe, der  $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ -Slope, ab. Dies entspricht einer

Reduktion des ventilatorischen Aufwandes zur Bewältigung des Gasaustausches. Diese Verbesserung der Atemeffizienz unter biventrikulärer Stimulation führt zu einer Abnahme der Dyspnoesyndromatik und erklärt die signifikante Korrelation zwischen dem  $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ -Slope und dem Minnesota-Herzinsuffizienz-Score (vgl. Tabelle 6). Obwohl Veränderungen der Atemeffizienz grundsätzlich multifaktorieller Genese sind (60), kommt als Hauptursache der Reduktion des  $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ -Slope unter biventrikulärem Pacing eine Verbesserung der alveolären Perfusion unter körperlicher Belastung und damit eine Abnahme von Ventilations-Perfusions-Mismatches in Betracht. Obwohl in HOBIPACE keine direkte Messung des Herzzeitvolumens erfolgte, wird die Verbesserung der Hämodynamik unter biventrikulärem Pacing durch die Zunahme des Herzindex und einen steileren Anstieg der Beziehung zwischen Sauerstoffaufnahme und Ergometerleistung ( $\dot{V}O_2$ /Last-Slope) belegt. Auch der Anstieg des Produktes aus maximaler Sauerstoffaufnahme und Spitzenblutdruck um 21% unter biventrikulärer Stimulation zeigt die signifikante Verbesserung der maximalen Kreislaufleistung („peak circulatory power“).

Verglichen mit der Pharmakotherapie sind die Effekte des biventrikulären Pacings auf NYHA-Status, Lebensqualität und körperliche Leistungsfähigkeit stärker ausgeprägt. Obwohl ACE-Hemmer die Sterblichkeit und Hospitalisierungshäufigkeit herzinsuffizienter Patientinnen senken, ist ihr symptomverbessernder Effekt gering. In der TRAndolapril Cardiac Evaluation (3), einer ACE-Hemmer-Interventionsstudie bei Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion ( $EF \leq 35\%$ ), unterschieden sich die Verum- und Plazebogruppe weder in Bezug auf das NYHA-Stadium (Nachbeobachtung über 4 Jahre) noch in der körperlichen Leistungsfähigkeit (Nachbeobachtung über 12 Monate). Für Ramipril konnte in einer 12-wöchigen Studie (47) im Vergleich zur Kontrollgruppe zwar ein günstiger Effekt auf das NYHA-Stadium, nicht jedoch eine Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit nachgewiesen werden. Auch bei formaler Evaluation der Lebensqualität lassen sich für ACE-Hemmer nur marginale Effekte belegen: bei über 5000 Patienten aus den Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD,  $EF \leq 35\%$ ) konnte nur für zwei von vierzehn Lebensqualitäts-Skalen (Soziale Funktion und Dyspnoe) eine signifikante und konsistente Verbesserung gezeigt werden, die allerdings nach zwei Jahren nicht mehr nachweisbar war (84). Ähnliche Ergebnisse liegen für Interventionsstudien mit  $\beta$ -Adrenozeptorantagonisten vor. Die Effekte von Metoprolol und Carvedilol auf Lebensqualität und körperliche Leistungsfähigkeit herzinsuffizienter Patienten sind gering, die Datenlage ist zudem uneinheitlich. In der MERIT-HF-Studie mit Metoprolol (51) und im US Carvedilol Programm (MOCHA (22), MILD (29), PRECISE (78)) konnte der  $\beta$ -Blocker die mit dem Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire gemessene Lebensqualität nicht signifikant gegenüber der Plazebogruppe verbessern. Dagegen wurde das NYHA-Stadium in MERIT-HF (51) und in zwei Substudien des US-Carvedilol-Programmes,

MILD (29) und PRECISE (78), unter dem  $\beta$ -Blocker stärker reduziert als unter Plazebo. Bis auf eine marginale und klinisch irrelevante (+9 m) Verbesserung der 6-Minuten-Gehstrecke in der PRECISE-Substudie konnte keine Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit für Carvedilol nachgewiesen werden. In einem Vergleich zwischen Metoprolol und Carvedilol bei 150 herzinsuffizienten Patienten ( $EF \leq 35\%$ ) erzielten beide  $\beta$ -Blocker nach 12-monatiger Therapie vergleichbare und signifikante Verbesserungen der NYHA-Klasse (Metoprolol -0,7 Grade; Carvedilol -0,8 Grade), des Minnesota-Scores (Metoprolol -7 Punkte; Carvedilol -8 Punkte) und der 6-Minuten-Gehstrecke (Metoprolol +63 m; Carvedilol +50 m). Die maximale Sauerstoffaufnahme nahm dagegen nur unter Metoprolol (+1,3 ml/min/kg) signifikant zu, unter Carvedilol blieb sie unverändert (-0,2 ml/min/kg). Die ventilatorische anaerobe Schwelle wurde von keinem der  $\beta$ -Blocker signifikant beeinflusst (74).

Verglichen mit anderen CRT-Studien werden in HOBIPACE quantitativ vergleichbare Verbesserungen des Symptomstatus, der Lebensqualität und der körperlichen Leistungsfähigkeit erreicht. Der Minnesota-Score verbesserte sich in den MIRACLE- (-18 Punkte) und MIRACLE-ICD-Studien (-17 Punkte) zwar deutlicher als in HOBIPACE, die im MIRACLE-Studien-Programm (1, 111) beobachtete Zunahme der maximalen Sauerstoffaufnahme fiel mit 1,1 ml/min/kg dagegen etwas geringer aus als in HOBIPACE (+1,5 ml/min/kg). Nur aus der MIRACLE-ICD-II-Studie (2) sind auch Daten zur Atemeffizienz zu entnehmen. Hier wurde dieselbe Reduktion des  $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ -Slopes (-1,8 l/l) wie in HOBIPACE (-1,9 l/l) erzielt. Die Verbesserung des NYHA-Stadiums war in MIRACLE ICD (um 1,0 Grade) mehr und in MIRACLE ICD II geringer ausgeprägt (um 0,18 Grade) als in HOBIPACE (NYHA-Abnahme um 0,6 Grade für biventrikuläre vs. rechtsventrikuläre Stimulation).

#### 4.1.3 Neurohumorale Aktivierung

Als Parameter der neurohumoralen Aktivierung wurde in HOBIPACE das N-terminale Fragment des Prohormones des natriuretischen Peptides vom B-Typ (NT-proBNP) gemessen. Die NT-proBNP-Serumkonzentration steigt bei Zunahme der linksventrikulären Wandspannung infolge steigender Füllungsdrucke an. Sie ist ein starker Prädiktor der 1-Jahres-Sterblichkeit (59). HOBIPACE deckte einen Mechanismus auf, über den die kardiale Resynchronisation zu einer Senkung der Konzentration natriuretischer Peptide führt. Es zeigte sich, dass unter biventrikulärem Pacing der Innendurchmesser der dilatierten Ventrikel zugunsten der Wanddicken zurückgeht, der Hypertrophie-Index (Verhältnis Wanddicke zu Innendurchmesser) steigt. Nach dem Laplace-Gesetz wird durch diese Umformung die myokardiale Wandspannung reduziert, was die Drosselung der NT-proBNP-Produktion erklärt. Tatsächlich war

in HOBIPACE die Reduktion der NT-proBNP-Konzentration mit dem Anstieg des linksventrikulären Hypertrophie-Index signifikant korreliert.

Pilotstudien (104) weisen darauf hin, dass eine Modifikation der Herzinsuffizienztherapie, die das NT-proBNP zu senken vermag, auch mit einer signifikanten Abnahme kardiovaskulärer Endpunkte einhergeht. In der NT-proBNP Substudie des COPERNICUS-Projektes (49) zeigte sich bei schwerer Herzinsuffizienz (NYHA IV, EF  $\leq$  25%) nach Auftitration mit dem  $\beta$ -Blocker Carvedilol ein transienter Anstieg der auf die Ausgangskonzentration normierten NT-proBNP-Werte gefolgt von einer deutlichen Reduktion. Die Absolutkonzentrationen an NT-proBNP unterschieden sich jedoch zu keinem Zeitpunkt zwischen der Verum- und Placebogruppe. Für ACE-Hemmer (24), Angiotensin- (9) und Aldosteron-Rezeptor-Antagonisten (86) wurde konsistent eine Reduktion der Konzentration natriuretischer Peptide unter Therapie nachgewiesen. Als relativ neuer Parameter der neurohumoralen Aktivierung wurde die Messung von BNP oder NT-proBNP bislang nur in wenigen CRT-Studien verwendet. Im Unterschied zu HOBIPACE zeigte sich in den MIRACLE-ICD I (111) und II-Studien (2) unter biventrikulärem Pacing keine gegenüber der Kontrolle signifikante Senkung von BNP. In CARE-HF (27) wurde nach 3-monatiger biventrikulärer Stimulation eine nichtsignifikante Nettosenkung des NT-proBNP um 225 pg/ml erzielt, weniger als 1/3 der Reduktion, die im cross-over Vergleich zwischen rechts- und biventrikulärer Stimulation in HOBIPACE erreicht wurde (738 pg/ml). Erst nach 18-monatiger Therapie konnte auch CARE-HF eine signifikante Senkung des NT-proBNP um 1122 pg/ml (vs. Kontrolle) nachweisen. Im Einklang mit der Reduktion des NT-proBNP konnte CARE-HF erstmalig für die biventrikuläre Stimulation einen mortalitätsenkenden Effekt belegen. Ob dies im Rückschluss auch für das Patientengut der HOBIPACE-Studie anzunehmen ist, bleibt Spekulation. Große Multicenter-Studien sind erforderlich, um zu überprüfen, ob die günstige Beeinflussung von Surrogatparametern der Prognose (linksventrikuläre Funktion, maximale Sauerstoffaufnahme, NT-proBNP), wie sie in HOBIPACE nachgewiesen wurde, auch tatsächlich zu einer Reduktion der Morbidität und Mortalität führt.

## **4.2 Sekundäre Fragestellung**

### **4.2.1 Effekt der rechtsventrikulären Stimulation**

Durch die präoperative Bestimmung echokardiographischer Parameter und des NYHA-Stadiums lässt HOBIPACE begrenzte Aussagen darüber zu, wie sich der funktionelle Status und die Ventrikelfunktion unter rechtsventrikulärer Stimulation verändern. Die Limitationen dieser nicht im Zentrum der Studie stehenden Betrachtung sind in Kapitel 4.4 erläutert.

In der Einleitung dieser Arbeit (Kapitel 1.1) wurde referiert, dass die rechtsventrikuläre Stimulation, vor allem bei apikal platzierter Sonde, sowohl akut als auch im Langzeitverlauf einen nachteiligen Effekt auf die linksventrikuläre Funktion ausübt. Dementsprechend wurde in HOBIPACE unter rechtsventrikulärer Stimulation im Vergleich zu den präoperativen Werten eine Zunahme der linksventrikulären Volumina und eine Abnahme der Ejektionsfraktion erwartet.

Überraschenderweise nahmen enddiastolisches und endsystolisches Volumen unter rechtsventrikulärer Stimulation signifikant ab; auch die EF stieg im Vergleich zum präoperativen Status geringfügig (+2,4%), aber signifikant an. Die unter rechtsventrikulärer Stimulation beobachtete Verbesserung der dopplerechokardiographischen Pumpfunktionsindices (Tei-Index, Z-Ratio) ließ sich unmittelbar auf die Optimierung der atrioventrikulären Kontraktionssequenz zurückführen: die Beseitigung der AV-Blockierung durch den atrioventrikulären Stimulationsmodus mit optimiertem Schrittmacher-AV-Delay verkürzte das Intervall zwischen Mitralklappenschluss und Aortenklappenöffnung (die isovolumetrische Kontraktionszeit) und verlängerte die diastolische Füllungszeit. Dieser Mechanismus mag einen Teil der durch die AV-optimierte rechtsventrikuläre Stimulation erzielten Pumpfunktionverbesserung erklären (76). Da die Mehrzahl der Studien für die atrio-rechtsventrikuläre Stimulation mit optimiertem AV-Intervall bei herzinsuffizienten Patienten jedoch keine konsistente hämodynamische Verbesserung zeigen konnte (42, 43), ist es wahrscheinlicher, dass der in HOBIPACE beobachtete, günstige Effekt der rechtsventrikulären Stimulation multifaktorieller Genese ist: neben der Anwendung der rechtsventrikulär-septalen Stimulationstechnik (bei 57% der Patienten) und der Kardioversion von Vorhofflimmern spielt die Optimierung der medikamentösen Herzinsuffizienztherapie während der dreimonatigen Einführungsphase vermutlich die Hauptrolle.  $\beta$ -Blocker sind die einzigen Substanzen, die ein reverses linksventrikuläres Remodeling induzieren können. Da aber gerade die  $\beta$ -Blocker-Therapie wegen der bradykarden Arrhythmie präoperativ bei den HOBIPACE-Patienten nur sehr eingeschränkt möglich war, wurde postoperativ gezielt eine Auftitration mit dieser Substanzgruppe betrieben. Der Erfolg dieser Maßnahme ist daran zu erkennen, dass nahezu alle Patienten (97-100%) aus HOBIPACE drei Monate postoperativ und vor Randomisierung auf die Therapiearme mit  $\beta$ -Blockern (und ACE-Hemmern bzw. Angiotensin-Antagonisten) behandelt wurden. Keine andere Resynchronisationsstudie konnte bislang einen derart hohen Einsatz von  $\beta$ -Blockern erzielen. Soweit die Publikationen darüber konkrete Angaben machen, liegt die Häufigkeit des  $\beta$ -Blocker-Einsatzes in den großen CRT-Studien zwischen 50% (PAVE (34)) und maximal 74% (CARE-HF (27)). Dosierungsangaben fehlen in der Literatur völlig.

Die gezielte Optimierung der medikamentösen Therapie in HOBIPACE trägt sicher zu den funktionell guten Ergebnissen der rechtsventrikulären Stimulation bei. Sie ist die Grundlage

dafür, dass die beobachteten Unterschiede zwischen rechts- und biventrikulärer Stimulation tatsächlich einen stimulationsabhängigen Nettoeffekt beschreiben. Ein in die Randomisationsphase hineinreichender Effekt des durch  $\beta$ -Blocker induzierten reversen Remodelings ließ sich in der zweifaktoriellen Varianzanalyse nicht nachweisen: für keinen Remodeling-Parameter ergab sich ein signifikanter Sequenzeffekt.

#### **4.2.2 Rolle der rechtsventrikulär-septalen Stimulation**

Obwohl HOBIPACE nicht konzipiert war, um alternative rechtsventrikuläre Stimulationsorte zu prüfen, ermöglichte der hohe Anteil rechtsventrikulär-septal platzierter Sonden (17 von 30; 57%) einen nichtrandomisierten post-hoc Vergleich zwischen der konventionellen apikalen und septalen rechtsventrikulären Stimulation. In Übereinstimmung mit einer Metaanalyse zur Stimulation im rechtsventrikulären Ausflusstrakt (32) zeigte sich auch in HOBIPACE ein signifikanter Vorteil der septalen gegenüber der apikalen Stimulation. Ausschließlich bei septal stimulierten Patienten war nach dreimonatiger rechtsventrikulärer Stimulation eine Verbesserung der linksventrikulären mechanischen Synchronie und eine signifikante Reduktion des endsystolischen Volumens nachweisbar. Dies passt gut zu bereits früher publizierten Befunden der eigenen Arbeitsgruppe (88), die mittels Radionuklidventrikulographie unter septaler (vs. apikaler) Stimulation eine Verbesserung der systolischen Funktion des linken Ventrikels nachweisen konnte, welche mit einer zunehmenden Synchronie der linksventrikulären Kontraktion korreliert war.

Da die rechtsventrikulär-septale Stimulation mit hoher Zuverlässigkeit und geringem Aufwand realisierbar ist (89), stellte sich die Frage, ob bei ausschließlicher Verwendung dieser Stimulationstechnik überhaupt noch ein Vorteil mit der weit aufwändigeren biventrikulären Stimulation zu erzielen ist. Hierfür wurden die primären Endpunkte von HOBIPACE für das Subkollektiv der 17 Patienten mit septalen RV-Sonden reanalysiert. Da der Vorteil der biventrikulären Stimulation mit unverminderter Effektgröße erhalten blieb, ergibt sich als weiteres Ergebnis von HOBIPACE, dass die rechtsventrikulär-septale Stimulation zwar die hämodynamisch günstigere Alternative zur konventionellen apikalen Stimulation darstellt, aber nicht die Antiremodeling-Effekte der biventrikulären Stimulation erzielen kann. Dieser Befund wird gestützt durch hämodynamische Studien, die die Überlegenheit der linksventrikulären gegenüber jeder Form der rechtsventrikulären Stimulation gezeigt haben (15).

### 4.2.3 Quantifizierung der mechanischen Asynchronie

Um die mechanische Asynchronie zwischen der rechts- und linksventrikulären Kontraktion (interventrikuläre Asynchronie) zu quantifizieren, wurde in HOBIPACE die Differenz der rechts- und linksventrikulären Präejektionszeiten bestimmt. Dieser Parameter ist mit der konventionellen Blutfluss-Doppler-Echokardiographie der Pulmonal- und Aortenklappe einfach und gut reproduzierbar zu bestimmen und korreliert eng mit gewebedopplerechokardiographischen Befunden (85). Verglichen mit einem Kontrollkollektiv ohne strukturelle Herzkrankheit, für das eine interventrikuläre Asynchronie von  $20 \pm 9$  ms angegeben wurde (6), wiesen die HOBIPACE-Patienten sowohl präoperativ (Zeitdifferenz:  $49 \pm 31$  ms) als auch unter rechtsventrikulärer Stimulation ( $47 \pm 26$  ms) eine bedeutsame interventrikuläre Asynchronie auf, die durch biventrikuläre Stimulation hochsignifikant und deutlich auf  $8 \pm 24$  ms reduziert werden konnte.

Wesentlich problematischer stellte sich die Beurteilung der mechanischen Asynchronie innerhalb des linken Ventrikels (intraventrikuläre Asynchronie) dar. Da es weder ein standardisiertes noch ein generell akzeptiertes echokardiographisches Verfahren zur Quantifizierung der intraventrikulären Asynchronie gibt, wurde aus der Vielzahl der propagierten Vorschläge (61) die bislang am besten validierte Quantifizierungsmethode für die intraventrikuläre Asynchronie von Yu et al. (112-116) verwendet. Es handelt sich um eine multisegmentale Bestimmung von lokalen mechanischen Aktivierungszeiten im linken Ventrikel, für deren Messung die lokalen Gewebe-Geschwindigkeitsprofile aus der farbkodierten Gewebe-Doppler-Echokardiographie herangezogen werden. Die Standardabweichung der über 12 Myokardsegmente gemessenen lokalen Präejektionszeit wird als systolischer Asynchronie-Index  $T_S$ -SD bezeichnet. Als obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalles wird für ein herzgesundes Kontrollkollektiv ein  $T_S$ -SD von 32,6 ms angegeben (113). Die Arbeitsgruppe von Yu et al. zeigte, dass sich  $T_S$ -SD zuverlässiger zur Prädiktion eines CRT-vermittelten linksventrikulären Remodelings eignet als die QRS-Breite oder die echokardiographische Analyse des Zeitverlaufes der linksventrikulären Deformierung (strain-rate-imaging, postsystolic shortening). Wurde ein Grenzwert von  $T_S$ -SD  $\geq 31,4$  ms angesetzt, lagen Sensitivität und Spezifität für die Vorhersage eines relevanten linksventrikulären Remodelings bei 96% und 78% (115). Für die Intra- und Interobservervariabilität der gewebedopplerechokardiographischen Messungen gibt die Arbeitsgruppe von Yu allgemein 3% bzw. 5% an (115), ohne diese Angaben allerdings konkret auf die Bestimmung von  $T_S$ -SD zu beziehen.

In HOBIPACE erwies sich  $T_S$ -SD infolge einer inakzeptabel geringen Ergebnisreproduzierbarkeit als ungeeignet zur systematischen Quantifizierung der intraventrikulären Asynchronie. In der vorliegenden Studie wurde statt der Variabilität die Reproduzierbarkeit angege-

ben, da die Messungen jeweils am selben digital aufgezeichneten Datensatz erhoben wurden. Bei Wiederholbarkeitskoeffizienten von mehr als 10% (Intra-Observer) bzw. 20% (Inter-Observer) war die mögliche Schwankungsbreite von  $T_s$ -SD beinahe so groß wie die Einzelmessung, so dass in HOBIPACE kein weiterer Gebrauch von  $T_s$ -SD gemacht wurde. Hauptursache für die geringe Reproduzierbarkeit von  $T_s$ -SD war der große subjektive Spielraum bei der Identifizierung des Ejektionsgipfels der Myokardgeschwindigkeit  $T_s$ . Bei mehrgipfligen Profilen und lokalen Geschwindigkeitsmaxima im Grenzbereich zur isovolumetrischen Kontraktions- und Relaxationsphase, die bei Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion sehr häufig zu beobachten sind, ergaben sich regelmäßig erhebliche Interpretationsprobleme. Bei offensichtlicher, ausgeprägter Asynchronie kam es mitunter gar zu negativen myokardialen Ejektionsgeschwindigkeiten, für die  $T_s$  und damit  $T_s$ -SD gar nicht bestimmt werden konnten. Für diesen Fall erhielten wir auf dem Wege einer persönlichen Anfrage bei C.M. Yu die pragmatische Handlungsanweisung, entweder irgendein lokales Geschwindigkeitsmaximum während der Ejektionsphase oder den Spitzenwert der negativen Gewebegeschwindigkeit zu benutzen. Auch unter Berücksichtigung dieser Optionen gelang es im Rahmen der vorliegenden Studie nicht, akzeptabel reproduzierbare  $T_s$  und  $T_s$ -SD-Bestimmungen zu erzielen, so dass für HOBIPACE eine alternative Quantifizierungsmethode für die intraventrikuläre Asynchronie entwickelt wurde.

Primäres Ziel war es, ein quantitatives Asynchroniemaß zu finden, das eine eindeutige Messvorschrift vorsah, die unabhängig vom Schweregrad der intraventrikulären Asynchronie bei jedem Patienten anwendbar ist und keinen Interpretationsspielraum zulässt. Mit den Parametern LVSS und der abgeleiteten Größe SD-LVSS (vgl. Kapitel 2.4.1) wurde in HOBIPACE ganz auf eine morphologische Beurteilung der regionalen Myokardgeschwindigkeitsprofile verzichtet. Die fehleranfällige Ermittlung lokaler Geschwindigkeitmaxima wurde aufgegeben und ersetzt durch eine Fallunterscheidung, die in Abhängigkeit vom Vorzeichen der lokalen Myokardgeschwindigkeit festlegt, ob die Bewegung mit der Ejektion in Phase (positive Geschwindigkeit) oder nicht in Phase (negative Geschwindigkeit) erfolgt. So wurde für jedes der 12 analysierten Myokardsegmente der zeitliche Anteil einer physiologischen, ejektionsphasenkonformen Bewegung ermittelt. Mit dieser Methode wurden akzeptable Intra- und Interobserver-Reproduzierbarkeitskoeffizienten von 3,3% / 4,7% für LVSS und 1,5% / 2,6% für SD-LVSS erzielt.

Ein Parameter, der valide die intraventrikuläre Asynchronie quantifiziert, sollte zwei Bedingungen erfüllen:

- a) Eine Intervention, die die intraventrikuläre Asynchronie verändert, muss mit einer signifikanten Änderung dieses Parameters einhergehen.

- b) Um als prädiktiver Marker für die kardiale Resynchronisationstherapie einsetzbar zu sein, sollte eine mit diesem Parameter gemessene Änderung der intraventrikulären Asynchronie mit der Änderung der linksventrikulären Ejektionsfraktion,  $\Delta EF$ , korrelieren.

Für LVSS und SD-LVSS sind diese Bedingungen erfüllt: beide Parameter zeigten unter biventrikulärer Stimulation signifikante Änderungen, die mit  $\Delta EF$  korrelierten. Dabei erwies sich SD-LVSS als aussagekräftiger, da  $\Delta SD-LVSS$  im Unterschied zu  $\Delta LVSS$  nicht nur mit  $\Delta EF$ , sondern auch mit der Änderung des enddiastolischen und endsystolischen Volumens und des linksventrikulären Hypertrophieindex korrelierte.

Die ebenfalls als Marker der linksventrikulären Asynchronie verwendete linksventrikuläre Präejektionszeit (PET) zeigte keine signifikante Korrelation mit den neuen Gewebe-Doppler-Indices LVSS oder SD-LVSS. Auch für Änderungen dieser Parameter zwischen den einzelnen Stimulationsphasen ergaben sich keine signifikanten Korrelationen. Obwohl die linksventrikuläre PET unter biventrikulärer Stimulation im Vergleich zum rechtsventrikulären Pacing signifikant verkürzt wurde, ist sie zur Quantifizierung der intraventrikulären Asynchronie offenbar weit weniger geeignet als LVSS und SD-LVSS, da sie im Unterschied zu diesen komplexeren Parametern nicht in der Lage war, die durch biventrikuläres Pacing bewirkte Verbesserung der intraventrikulären Asynchronie im Vergleich zum präoperativen Befund zu erfassen. Auch ließ sich für stimulationsmodusbedingte Änderungen der Präejektionsperiode keine Korrelation mit der Änderung von Remodelingparametern nachweisen. Einzig der Absolutwert der Präejektionsperiode unter rechtsventrikulärem Pacing hatte einen gewissen prädiktiven Wert zur Vorhersage der Verbesserung der Pumpfunktion nach Umstellung auf einen biventrikulären Stimulationsmodus.

#### **4.2.4 Prädiktive Parameter – welche Patienten sollten biventrikulär stimuliert werden?**

Die Identifikation der Patienten, die mit hoher Wahrscheinlichkeit von einer biventrikulären Stimulation profitieren würden, ist eines der zentralen Probleme der kardialen Resynchronisationstherapie. Da die Implantation der zur linksventrikulären Stimulation benötigten Coronarsinuselektrode aufwändig und mit einem geringen zusätzlichen perioperativen Risiko verbunden ist, sollten nur Patienten mit relevanter Asynchronie mit diesem Verfahren behandelt werden. Bislang wird aus Praktikabilitätsgründen überwiegend die QRS-Breite als Asynchroniemarker eingesetzt, obwohl die eingeschränkte Sensitivität und Spezifität dieses Parameters belegt ist (17, 79, 115). Je nachdem, ob echokardiographische oder klinische Zielgrößen zur Charakterisierung des Erfolges einer Resynchronisationstherapie verwendet

werden, variieren die Erfolgsraten der CRT zwischen 55% (79) und 74% (11). Um die Effizienz dieser Therapie zu steigern, wurde eine Vielzahl von echokardiographischen Methoden und Parametern vorgeschlagen, um die positive und negative Prädiktivität bei der Auswahl von Patienten für die CRT zu erhöhen (10-12, 20, 61, 79, 92, 93, 112, 114, 115).

Für Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion und Indikation zur antibradykarden Stimulation im Ventrikel (i.e. das HOBIPACE-Patientenkollektiv) ist das Problem der korrekten Indikationsstellung zur biventrikulären Stimulation besonders bedeutsam, weil es einen erheblichen Teil der Schrittmacherpatienten betrifft: atrioventrikuläre Leitungsstörungen einschließlich des bradykarden Vorhofflimmerns, sind Haupt- oder Nebenindikation bei über 50% aller Herzschrittmacherimplantationen (72). Aufgrund epidemiologischer Untersuchungen (102) kann davon ausgegangen werden, dass ein Drittel dieser Patienten auch eine bedeutsame linksventrikuläre Dysfunktion ( $EF \leq 40\%$ ) aufweisen und daher prinzipiell die Einschlusskriterien von HOBIPACE erfüllen würden.

In HOBIPACE wurden zwei Score-Modelle skizziert, die bei der Indikationsstellung zum biventrikulären Pacing Hilfestellung leisten können. Das erste Modell bezieht sich auf Patienten mit bereits implantiertem rechtsventrikulärem Schrittmacher und berücksichtigt neben der aktuellen EF unter rechtsventrikulärer Stimulation drei Parameter, die das Ausmaß der linksventrikulären Asynchronie unter rechtsventrikulärer Stimulatin erfassen. Das zweite Modell ging von der Situation des bislang nicht mit einem Herzschrittmacher versorgten Patienten aus und berücksichtigt neben der linksventrikulären EF und dem enddiastolischen Ventrikeldurchmesser nur einen Asynchronieparameter. Während Modell I in unserem Kollektiv klinisch brauchbare Wahrscheinlichkeitsverhältnisse für Auswahl (positive likelihood ratio 4,34) und Ausschluss (negative likelihood ratio 0,26) von präsumptiven Respondern biventrikulären Pacings erzielte, lag beim zweiten Modell nur das negative Wahrscheinlichkeitverhältnis mit 0,29 in einem gerade noch akzeptablen Bereich. In jedem Fall können die aufgezeigten Modelle nur als Arbeitshypothesen dienen, die in weitaus größeren Kollektiven prospektiv evaluiert werden müssten, um ihre klinische Brauchbarkeit unter Beweis zu stellen.

### **4.3 Gesamtbewertung von HOBIPACE, klinische Implikationen und Ausblick**

Bei HOBIPACE handelt es sich nicht um den Versuch, die Ergebnisse bekannter CRT-Studien in einem kleineren Rahmen zu reproduzieren. HOBIPACE stellt vielmehr die bislang als Routineverfahren bei atrioventrikulären Leitungsstörungen angewendete rechtsventrikuläre Stimulation auf den Prüfstand und untersucht, ob bei Patienten mit eingeschränkter Ventri-

kelfunktion die biventrikuläre Stimulationstechnik die bessere Alternative in Bezug auf Pumpfunktion, Lebensqualität und Leistungsfähigkeit darstellt.

Dass diese Frage bislang unzureichend bearbeitet wurde, belegen der niedrige Empfehlungsgrad („IIb“) und Evidenzlevel („C“), mit dem die biventrikuläre Stimulation bei Patienten mit klassischer Schrittmacherindikation und gleichzeitig bestehender linksventrikulärer Dysfunktion bislang indiziert wird (68).

HOBIPACE kann als erste randomisiert-kontrollierte Studie an einem kleinen Patientenkollektiv zwar noch keine Änderung der Leitlinienempfehlungen bewirken. Hierfür sind in erster Linie randomisierte Studien erforderlich, die eine ausreichende Größe und statistische Power besitzen, um verlässliche Aussagen zur Beeinflussung von Morbidität und Mortalität zuzulassen. Die konsistent guten Ergebnisse für die biventrikuläre Stimulation geben jedoch bereits jetzt genug Anlass, die Möglichkeit der biventrikulären Stimulation bei jedem Patienten, der die Einschlusskriterien von HOBIPACE erfüllt, individuell zu erwägen.

Mehrere von der Industrie gesponserte, große kontrollierte Studien, namentlich „Biopace“ (NCT00187278 unter <http://www.clinicaltrials.gov>), „Progressive Ventricular Dysfunction Prevention in Pacemaker Patients“ (NCT00170326) und „X-change HF“ (NCT00157846), beschäftigen sich derzeit mit einer ähnlichen Fragestellung, so dass die Datenlage zur biventrikulären Stimulation bei Schrittmacher-Standardindikationen in den nächsten Jahren eindeutiger Empfehlungen erlauben wird. Von besonderer Bedeutung ist dabei auch die Frage, ob Patienten mit AV-Block, aber ohne linksventrikuläre Dysfunktion von der biventrikulären Stimulation langfristig profitieren. Diese Fragestellung geht noch einen Schritt weiter als HOBIPACE und wird nur mit sehr großen Langzeitstudien zu beantworten sein.

#### **4.4 Limitationen der Studie**

Der einfach-verblindete Studienansatz vergrößert durch die Möglichkeit des untersucherabhängigen Bias das Risiko einer Überbewertung der Studienergebnisse. Die Einfachverblindung ist zum Teil auf das monozentrische Studiendesign zurückzuführen, das eine begrenzte personelle Ausstattung bedingt und nur eingeschränkt erlaubt, für die Durchführung jeder Follow-up-Untersuchung und die Befundanalyse verblindete Untersucher zur Verfügung zu stellen. Zusätzlich bestehen auch grundsätzliche Zweifel daran, dass ein doppelt-verblindeter Ansatz konsequent durchzuhalten ist, da er erfordern würde, EKG-Aufzeichnungen, aus denen für den geübten Kardiologen der jeweilige Stimulationsmodus ableitbar ist, für die an der Datenerfassung und –auswertung beteiligten Untersucher völlig unzugänglich zu machen. Obwohl für HOBIPACE die grundsätzliche Limitation der Einfach-Verblindung

gilt, muss darauf hingewiesen werden, dass Teile der Studie faktisch doppelt-verblindet waren: die Lebensqualitäts-Fragebögen zur Bestimmung des Minnesota-Scores wurden von den Patienten selbständig bearbeitet; auf Interviews und damit eine potentielle suggestive Beeinflussung des Patientenurteiles wurde bewusst verzichtet. Die Messung der NT-proBNP-Serumkonzentrationen erfolgte durch Personal des klinisch-chemischen Zentrallabors im Rahmen der standardisierten Routinediagnostik. Der Kennzeichnung der Blutproben war weder die Zuordnung zu einer Studie noch zu einem Stimulationsmodus zu entnehmen. Die Validität der dem einfach-verblindeten Design unterworfenen echokardiographischen und spiroergometrischen Ergebnisse wird unterstrichen durch die signifikante lineare Korrelation der mittels biventrikulärer Stimulation erzielten echokardiographischen und spiroergometrischen Verbesserungen mit dem Abfall des doppelblind bestimmten NT-proBNP (Tabelle 6). Auf Maßnahmen zur Minimierung des Untersucher-Bias wie die Anonymisierung der echokardiographischen Daten vor Auswertung (Kapitel 2.4.1), die Standardisierung des Ergometrieprotokolles (Kapitel 2.4.4) und das durch die Messung des Gasaustauschquotienten verifizierte Ausbelastungsniveau (Kapitel 3.7.6, Abbildung 41) wurde bereits hingewiesen.

Grundsätzlich ist das experimentelle Design einer cross-over Studie anfällig für Positions- und Übertragungseffekte. Für HOBIPACE wurde dieses Design gewählt, da es die biologische Variabilität reduziert und somit bei einer begrenzten Zahl von Patienten die größere statistische Power besitzt (91). Bei großen Stichprobenumfängen (Multicenter-CRT-Studien, vgl. Tabelle 1) wird in der Regel das konservativere Parallel-Gruppen-Design bevorzugt. In HOBIPACE wurde die Möglichkeit von Positions- und Carry-over-Effekten in Betracht gezogen und systematisch überprüft, indem die Randomisierungssequenz als Zwischen-Gruppen-Faktor in die zweifaktorielle Varianzanalyse einging. Da signifikante Sequenz- und Interaktionseffekte für keinen Parameter gefunden wurden, kann davon ausgegangen werden, dass die zwei randomisierten Studienphasen von jeweils drei Monaten Dauer ausreichend Zeit boten, um den Effekt der vorangegangenen Stimulationsphase auszuwaschen und den des aktuellen Stimulationsmodus aufzuprägen. Dies steht im Einklang mit seriellen echokardiographischen Untersuchungen, bei denen bereits ein bis vier Wochen nach Beginn der biventrikulären Stimulation signifikante echokardiographische Verbesserungen auftraten, die innerhalb von 4 Wochen nach Abschalten der biventrikulären Stimulation wieder verloren gingen (112).

Subgruppenanalysen in kleinen Studien weisen grundsätzlich eine relativ geringe statistische Power auf. Aus diesem Grunde sind die negativen Ergebnisse in den Subgruppenanalysen von HOBIPACE (Kapitel 3.8) nur mit Zurückhaltung zu interpretieren. So kann beispielsweise trotz der ähnlichen Ergebnisse für die Subgruppe der Patienten mit Vorhofflimmern (n=9) nicht ausgeschlossen werden, dass ein Vergleich größerer Kollektive mit und ohne Vorhof-

fimmern einen geringeren Nutzen der biventrikulären Stimulation bei Vorliegen der Arrhythmie erbringen würde. Da hierzu nur in begrenzter Zahl Studien mit teilweise kontroversen Ergebnissen vorliegen (MUSTIC-AF (66), OPSITE (21), PAVE (34)), ist eine abschließende Bewertung zu diesem Thema noch nicht möglich. Zumindest zeigen die Ergebnisse von HOBIPACE, dass Patienten mit Vorhofflimmern und AV-Block von der biventrikulären Stimulation durchaus profitieren können.

Die in HOBIPACE nachweisbaren günstigen Effekte der rechtsventrikulär-septalen Elektrodenkonfiguration in Bezug auf das reverse linksventrikuläre Remodeling sind aufgrund der relativ geringen Fallzahl (n=17) wahrscheinlich unterschätzt. Sie fügen sich jedoch gut in den Zusammenhang der bisher veröffentlichten kleineren Studien, die insgesamt einen geringen, aber signifikanten Effekt für die linksventrikuläre Funktion nachweisen (32).

Bei der Interpretation der Ergebnisse von HOBIPACE muss berücksichtigt werden, dass im Zentrum der Untersuchung der Vergleich zwischen rechts- und biventrikulärer Stimulation stand. Die dreimonatige Lead-in-Phase und das Cross-over-Design waren für diesen Teil der Studie optimiert. Der Vergleich mit den vor Implantation der biventrikulären Systeme erhobenen echokardiographischen Daten wurde ergänzt, um die basalen Effekte der Schrittmacherstimulation in Kombination mit der medikamentösen Therapie und damit den Hintergrund für die Effekte der biventrikulären Stimulation zu beschreiben. Präoperativ wurde stets versucht, echokardiographische Daten unter den Bedingungen des nichtstimulierten Eigenrhythmus zu gewinnen, d.h., implantierte, „alte“ Schrittmachersysteme und temporäre Schrittmacher wurden ausgeschaltet. Da alle in HOBIPACE rekrutierten Patienten AV-Blockierungen unterschiedlicher Schweregrade aufwiesen, war es wegen pathologischer Bradykardien präoperativ aber nicht in jedem Fall möglich, die echokardiographischen Untersuchungen bei intrinsischem Rhythmus vorzunehmen. So war es bei 11 Patienten nicht zu vermeiden, das präoperative Echokardiogramm unter Schrittmacherstimulation durchzuführen. Deshalb repräsentieren die beschriebenen Unterschiede zwischen präoperativem Status und rechtsventrikulärer Stimulation nur die Effekte der rechtsventrikulären Stimulation im Rahmen des HOBIPACE-Designs. Werden die schrittmacherabhängigen Patienten, die auch präoperativ schon rechtsventrikulär stimuliert werden mussten, von der Analyse ausgenommen, ändern sich die Ergebnisse aber nicht wesentlich: in diesem Fall ist die unter rechtsventrikulärer Stimulation beobachtete Reduktion der linksventrikulären Volumina der geringeren Fallzahl wegen allerdings nur in der Tendenz nachzuweisen (LVEDV -7%, p=0,155; LVESV -7%, p=0,217). Die Verbesserung der Doppler-echokardiographischen Funktionsindizes bleibt nach wie vor signifikant (Tei-Index im linken Ventrikel p=0,028; im rechten Ventrikel p=0,002. Z-Ratio im linken Ventrikel p=0,037; im rechten Ventrikel p=0,008).

## **5. Schlussfolgerung**

Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion, bei denen eine antibradykarde Indikation zur permanenten Ventrikelstimulation besteht, zeigen unter einem biventrikulären Stimulationsmodus im Vergleich zum bisherigen Therapiestandard der rechtsventrikulären Stimulation eine bessere Pumpfunktion, eine höhere Lebensqualität und sind körperlich leistungsfähiger. Die primäre Versorgung dieser Patienten mit biventrikulären Schrittmachersystemen anstatt mit konventionellen rechtsventrikulär-stimulierenden Schrittmachern sollte in jedem Einzelfall erwogen werden. Bevor diese Therapiempfehlung generalisiert werden kann, ist das Ergebnis größerer kontrollierter Studien abzuwarten.

## 6. Literatur

1. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, Kocovic DZ, Packer M, Clavell AL, Hayes DL, Ellestad M, Trupp RJ, Underwood J, Pickering F, Truex C, McAtee P, Messenger J; MIRACLE Study Group. Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002;346:1845-1853.
2. Abraham WT, Young JB, Leon AR, Adler S, Bank AJ, Hall SA, Lieberman R, Liem LB, O'Connell JB, Schroeder JS, Wheelan KR; Multicenter InSync ICD II Study Group. Effects of cardiac resynchronization on disease progression in patients with left ventricular systolic dysfunction, an indication for an implantable cardioverter-defibrillator, and mildly symptomatic chronic heart failure. *Circulation* 2004;110:2864-2868.
3. Abdulla J, Burchardt H, Abdilstrøm SZ, Køber L, Torp-Pedersen C, on behalf of TRACE study group. The angiotensin converting enzyme inhibitor trandolapril has neutral effect on exercise tolerance or functional class in patients with myocardial infarction and reduced left ventricular systolic function. *Eur Heart J* 2003;24:2116-2122.
4. Albertsen AE, Nielsen JC, Pedersen AK, Hansen PS, Jensen HK, Mortensen PT. Left ventricular lead performance in cardiac resynchronization therapy: impact of lead localization and complications. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005;28:483-488.
5. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, Block M, Vogt J, Bakker P, Huth C, Schöndube F, Wolfhard U, Bocker D, Krahnefeld O, Kirkels H; Pacing Therapies in Congestive Heart Failure (PATH-CHF) Study Group. Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:2026-2033.
6. Bader H, Garrigue S, Lafitte S, Reuter S, Jaïs P, Haïssaguerre M, Bonnet J, Clementy J, Roudaut R. Intra-left ventricular electromechanical asynchrony. A new independent predictor of severe cardiac events in heart failure patients. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:248-256.
7. Baker CM, Christopher TJ, Smith PF, Langberg JJ, Delurgio DB, Leon AR. Addition of a left ventricular lead to conventional pacing systems in patients with congestive heart failure: feasibility, safety, and early results in 60 consecutive patients. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002;25:1166-1171.
8. Bargiggia GS, Bertucci C, Recusani F, Raisaro A, de Servi S, Valdes-Cruz LM, Sahn DJ, Tronconi L. A new method for estimating left ventricular dP/dt by continuous wave Doppler-echocardiography. Validation studies at cardiac catheterization. *Circulation* 1989;80:1287-1292.
9. Baruch L, Glazer RD, Aknay N, Vanhaecke J, Heywood JT, Anand I, Krum H, Hester A, Cohn JN. Morbidity, mortality, physiologic and functional parameters in elderly and non-elderly patients in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Am Heart J* 2004;148:951-957.
10. Bax JJ, Marwick TH, Molhoek SG, Bleeker GB, Van Erwen L, Boersma E, Steendijk P, Van der Wall EE, Schalij MJ. Left ventricular dyssynchrony predicts benefit of cardiac resynchronization therapy in patients with end-stage heart failure before pacemaker implantation. *Am J Cardiol* 2003;92:1238-1240.
11. Bax JJ, Bleeker GB, Marwick TH, Molhoek SG, Boersma E, Steendijk P, Van der Wall EE, Schalij MJ. Left ventricular dyssynchrony predicts response and prognosis after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1834-1840.
12. Bax JJ, Ansalone G, Breithardt OA, Derumeaux G, Leclercq C, Schalij MJ, Søgaard P, St. John Sutton MG, Nihoyannopoulos P. Echocardiographic evaluation of cardiac resynchronization therapy: ready for routine clinical use? A critical appraisal. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1-9.

13. Beaver WL, Wasserman K, Whipp BJ. A new method for detecting anaerobic threshold by gas exchange. *J Appl Physiol* 1986;60:2020-2027.
14. Benchimol A, Liggett MS. Cardiac hemodynamics during stimulation of the right atrium, right ventricle, and left ventricle in normal and abnormal hearts. *Circulation* 1966;33:933-944.
15. Blanc JJ, Etienne Y, Gilard M, Mansourati J, Munier S, Bosch J, Benditt DG, Lurie KG. Evaluation of different ventricular pacing sites in patients with severe heart failure: results of an acute hemodynamic study. *Circulation* 1997;96:3273-3277.
16. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986;2:307-310.
17. Bordachar P, Garrigue S, Lafitte S, Reuter S, Jaïs P, Haïssaguerre M, Clementy J. Interventricular and intra-left ventricular electromechanical delays in right ventricular paced patients with heart failure: implications for upgrading to biventricular stimulation. *Heart* 2003;89:1401-1405.
18. Bourke JP, Hawkins T, Keavey P, Tynan M, Jamieson S, Behulova R, Furniss SS. Evolution of ventricular function during permanent pacing from either right ventricular apex or outflow tract following AV-junctional ablation for atrial fibrillation. *Europace* 2002;4:219-228.
19. Brecker SJ, Xiao HB, Sparrow J, Gibson DG. Effects of dual-chamber pacing with short atrioventricular delay in dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1992;340:1308-1312.
20. Breithardt OA, Sinha AM, Franke A, Hanrath P, Stellbrink C. Einsatz der Echokardiographie in der kardialen Resynchronisationstherapie: Identifizierung geeigneter Patienten, Nachsorge und Therapieoptimierung. *Herz* 2003;28:615-627.
21. Brignole M, Gammage M, Puggioni E, Alboni P, Raviele A, Sutton R, Vardas P, Bongiorni MG, Bergfeldt L, Menozzi C, Musso G; Optimal Pacing SITE (OPSITE) Study Investigators. Comparative assessment of right, left, and biventricular pacing in patients with permanent atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2005;26:712-722.
22. Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, Adams KF, Fowler MB, Hershberger RE, Kubo SH, Narahara KA, Ingersoll H, Krueger S, Young S, Shusterman N. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. MOCHA Investigators. *Circulation* 1996;94:2807-2816.
23. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, Carson P, DiCarlo L, DeMets D, White BG, DeVries DW, Feldman AM; Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004;350:2140-2150.
24. Brunner-La Rocca HP, Weilenmann D, Kiowski W, Maly FE, Candinas R, Follath F. Within-patient comparison of effects of different dosages of enalapril on functional capacity and neurohormone levels in patients with chronic heart failure. *Am Heart J* 1999;138:654-662.
25. Buckingham TA, Candinas R, Attenhofer C, Van Hoeven H, Hug R, Hess O, Jenni R, Amann FW. Systolic and diastolic function with alternate and combined site pacing in the right ventricle. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998;21:1077-1084.
26. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, Walker S, Varma C, Linde C, Garrigue S, Kappenberger L, Haywood GA, Santini M, Bailleul C, Daubert JC; Multisite Stimulation in Cardiomyopathies (MUSTIC) Study Investigators. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med* 2001;344:873-880.
27. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L; Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:1539-1549.

28. Cohen-Solal A, Tabet JY, Logeart D, Bourgoin P, Tokmakova M, Dahan M. A non-invasively determined surrogate of cardiac power ('circulatory power') at peak exercise is a powerful prognostic factor in chronic heart failure. *Eur Heart J* 2002;23:806-814.
29. Colucci WS, Packer M, Bristow MR, Gilbert EM, Cohn JN, Fowler MB, Krueger SK, Hershberger R, Uretsky BF, Bowers JA, Sackner-Bernstein JD, Young ST, Holcslaw TL, Lukas MA. Carvedilol inhibits clinical progression in patients with mild symptoms of heart failure. US Carvedilol Heart Failure Study Group. *Circulation* 1996;94:2800-2806.
30. Cowell R, Morris-Thurgood J, Ilesley C, Paul V. Septal short atrioventricular delay pacing: additional hemodynamic improvements in heart failure. *Pacing Clin Electrophysiol* 1994;17:1980-1983.
31. Daggett WM, Bianco JA, Powell WJ Jr, Austen WG. Relative contributions of the atrial systole ventricular systole interval and of patterns of ventricular activation to ventricular function during electrical pacing of the dog heart. *Circ Res* 1970;27:69-79.
32. De Cock CC, Giudici MC, Twisk JW. Comparison of the haemodynamic effects of right ventricular outflow-tract pacing with right ventricular apex pacing: a quantitative review. *Europace* 2003;5:275-8.
33. Devereux R, Alonso D, Lutas E, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, Reichek N. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986;57:450-458.
34. Doshi RN, Daoud EG, Fellows C, Turk K, Duran A, Hamdan MH, Pires LA; PAVE Study Group. Left ventricular-based cardiac stimulation post AV nodal ablation evaluation (The PAVE Study). *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:1160-1165.
35. Doughty RN, Whalley GA, Walsh HA, Gamble GD, Lopez-Sendon J, Sharpe N; CAPRICORN Echo Substudy Investigators. Effects of carvedilol on left ventricular remodeling after acute myocardial infarction: the CAPRICORN Echo Substudy. *Circulation* 2004;109:201-206.
36. Dubin AM, Feinstein JA, Reddy VM, Hanley FL, Van Hare GF, Rosenthal DN. Electrical resynchronization: a novel therapy for the failing right ventricle. *Circulation* 2003;107:2287-2289.
37. Evangelista A, Garcia-Dorado D, Garcia del Castillo H, Gonzalez-Alujas T, Soler-Soler J. Cardiac index quantification by Doppler ultrasound in patients without left ventricular outflow tract abnormalities. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:710-716.
38. Fröhlig G, Kusch O, Schwaab B, Kindermann M. Unterschiedliche Stimulationsorte im rechten Ventrikel. *Herzschrittmachertherapie & Elektrophysiologie* 2004;15: I/54-I/60.
39. Fröhlig G, Schwaab B, Kindermann M. Selective site pacing: the right ventricular approach. *Pacing Clin Electrophysiol* 2004;27:855-861.
40. FDA document No. P010012S026. Summary of safety and effectiveness. Guidant CONTAK CD, CONTAK CD 2, RENEWAL, RENEWAL 3. <http://www.fda.gov/cdrh/pdf/p010012s026.html>.
41. Furman S. The early history of cardiac pacing. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2003;26:2023-2032.
42. Gold MR, Feliciano Z, Gottlieb SS, Fisher ML. Dual-chamber pacing with a short atrioventricular delay in congestive heart failure: a randomized study. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:967-973.
43. Gold MR, Brockman R, Peters RW, Olsovsky MR, Shorofsky SR. Acute hemodynamic effects of right ventricular pacing site and pacing mode in patients with congestive heart failure secondary to either ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2000;85:1106-1109.
44. Gottdiener JS, Bednarz J, Devereux R, Gardin J, Klein A, Manning WJ, Morehead A, Kitzman D, Oh J, Quinones M, Schiller NB, Stein JH, Weissman NJ; American Society of Echocardiography. American Society of Echocardiography recommendations

- for use of echocardiography in clinical trials. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:1086-1119.
45. Greenberg B, Quinones MA, Koilpillai C, Limacher M, Shindler D, Benedict C, Shelton B. Left ventricular function/congestive heart failure: effects of long-term enalapril therapy on cardiac structure and function in patients with left ventricular dysfunction: results of the SOLVD echocardiography substudy. *Circulation* 1995;91:2573-2581.
  46. Gregoratos G, Abrams J, Epstein AE, Freedman RA, Hayes DL, Hlatky MA, Kerber RE, Naccarelli GV, Schoenfeld MH, Silka MJ, Winters SL. ACC/AHA/NASPE 2002 guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/NASPE Committee to Update the 1998 Pacemaker Guidelines). 2002. Available at: [www.acc.org/clinical/guidelines/pacemaker/pacemaker.pdf](http://www.acc.org/clinical/guidelines/pacemaker/pacemaker.pdf).
  47. Gundersen T, Swedberg K, Amtorp O, Remes J, Nilsson B. Absence of effect on exercise capacity of 12-weeks treatment with ramipril in patients with moderate congestive heart failure. Ramipril Study Group. *Eur Heart J* 1994;15:1659-1665.
  48. Hansen JE, Sue DY, Oren A, Wasserman K. Relation of oxygen uptake to work rate in normal men and men with circulatory disorders. *Am J Cardiol* 1987;59:669-674.
  49. Hartmann F, Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Castaigne A, Trawinski J, Amann-Zalan I, Hoersch S, Katus HA. NT-proBNP in severe chronic heart failure: rationale, design and preliminary results of the COPERNICUS NT-proBNP substudy. *Eur J Heart Fail* 2004;6:343-350.
  50. Hayes DL, Furman S. Cardiac pacing: how it started, where we are, where are we going. *J Cardiovasc Electrophys* 2004;15:619-627.
  51. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjekshus J, Wikstrand J, El Allaf D, Vitovec J, Aldershvile J, Halinen M, Dietz R, Neuhaus KL, Janosi A, Thorgeirsson G, Dunselman PH, Gullestad L, Kuch J, Herlitz J, Rickenbacher P, Ball S, Gottlieb S, Deedwania P. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA* 2000;283:1295-1302.
  52. Hochleitner M, Hortnagl H, Ng CK, Hortnagl H, Gschnitzer F, Zechmann W. Usefulness of physiologic dual-chamber pacing in drug-resistant idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1990;66:198-202.
  53. Hoppe UC, Böhm M, Dietz R, Hanrath P, Kroemer HK, Osterspey A, Schmaltz AA, Erdmann E im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislauforschung in Zusammenarbeit mit der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft. Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. *Z Kardiol* 2005;94:488-509.
  54. Kang SJ, Song JK, Yang HS, Song JM, Kang DH, Rhee KS, Nam GB, Choi KJ, Kim JJ, Kim YH. Systolic and diastolic regional myocardial motion of pacing-induced versus idiopathic left bundle branch block with and without left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 2004;93:1243-1246.
  55. Karpawich PP, Mital S. Comparative left ventricular function following atrial, septal, and apical single chamber heart pacing in the young. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997;20:1983-1988.
  56. Karpawich PP, Rabah R, Haas JE. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999;22:1372-1377. Altered cardiac histology following apical right ventricular pacing in patients with congenital atrioventricular block.
  57. Kass D. Left ventricular versus biventricular pacing in cardiac resynchronization therapy: the plot in this tale of two modes. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15:1348-1349.

58. Kindermann M, Fröhlig G, Doerr T, Schieffer H. Optimizing the AV Delay in DDD pacemaker patients with high degree AV block: mitral valve Doppler versus impedance cardiography. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997;20:2453-2462.
59. Kirk V, Bay M, Parner J, Krogsgaard K, Herzog TM, Boesgaard S, Hassager C, Nielsen OW, Aldershvile J, Nielsen H. N-terminal proBNP and mortality in hospitalised patients with heart failure and preserved vs. reduced systolic function: data from the prospective Copenhagen Hospital Heart Failure Study (CHHF). *Eur J Heart Fail* 2004;6:335-341.
60. Kleber FX, Vietzke G, Wernecke KD, Bauer U, Opitz C, Wensel R, Sperfeld A, Gläser S. Impairment of ventilatory efficiency in heart failure: prognostic impact. *Circulation* 2000;101:2803-2809.
61. Knebel F, Reibis RK, Bondke HJ, Witte J, Walde T, Eddicks S, Baumann G, Borges AC. Tissue Doppler echocardiography and biventricular pacing in heart failure: patient selection, procedural guidance, follow-up, quantification of success. *Cardiovasc Ultrasound* 2004;2:17.
62. Kolettis TM, Kyriakides ZS, Tsiapras D, Popov T, Paraskevaides IA, Kremastinos DT. Improved left ventricular relaxation during short-term right ventricular outflow tract compared to apical pacing. *Chest* 2000;117:60-64.
63. Lamas GA, Lee KL, Sweeney MO, Silverman R, Leon A, Yee R, Marinchak RA, Flaker G, Schron E, Orav EJ, Hellkamp AS, Greer S, McAnulty J, Ellenbogen K, Ehler F, Freedman RA, Estes NA 3rd, Greenspon A, Goldman L; Mode Selection Trial in Sinus-Node Dysfunction. Ventricular pacing or dual-chamber pacing for sinus-node dysfunction. *N Engl J Med* 2002;346:1854-1862.
64. Lamas GA, Orav EJ, Stambler BS, Ellenbogen KA, Sgarbossa EB, Huang SK, Marinchak RA, Estes NA 3rd, Mitchell GF, Lieberman FH, Mangione CM, Goldman L. Quality of life and clinical outcomes in elderly patients treated with ventricular pacing as compared with dual-chamber pacing. *Pacemaker Selection in the Elderly Investigators*. *N Engl J Med* 1998;338:1097-1104.
65. Leclercq C, Gras D, Le Helloco A, Nicol L, Mabo P, Daubert C. Hemodynamic importance of preserving the normal sequence of ventricular activation in permanent cardiac pacing. *Am Heart J* 1995;129:1133-41.
66. Leclercq C, Walker S, Linde C, Clementy J, Marshall AJ, Ritter P, Djiane P, Mabo P, Levy T, Gadler F, Bailleul C, Daubert JC. Comparative effects of permanent biventricular and right-univentricular pacing in heart failure patients with chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2002;23:1780-1787.
67. Lee MA, Dae MW, Langberg JJ, Griffin JC, Chin MC, Finkbeiner WE, O'Connell JW, Botvinick E, Scheinman MM, Rosenqvist M. Effects of long-term right ventricular apical pacing on left ventricular perfusion, innervation, function and histology. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:225-232.
68. Lemke B, Nowak B, Pfeiffer D im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung. Leitlinien zur Herzschrittmachertherapie 2005. <http://www.dgk.org/leitlinien/>.
69. Leon AR, Greenberg JM, Kanuru N, Baker CM, Mera FV, Smith AL, Langberg JJ, DeLurgio DB. Cardiac resynchronization in patients with congestive heart failure and chronic atrial fibrillation: effect of upgrading to biventricular pacing after chronic right ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1258-1263.
70. Lesniak-Sobelga A, Olszowska M, Pienazek P, Podolec P, Tracz W. Vena contracta width as a simple method of assessing mitral valve regurgitation. Comparison with Doppler quantitative methods. *J Heart Valve Dis* 2004;13:608-614.
71. Mabo C, Pouillot C, Kermarrec A, Lelong B, Lebreton H, Daubert C. Lack of physiological adaptation of the atrioventricular interval to heart rate in patients chronically paced in the AAIR mode. *Pacing Clin Electrophysiol* 1991;14:2133-2142.

72. Markewitz A. Jahresbericht 2000/2001 des Deutschen Zentralregisters Herzschrittmacher. *Herzschr Elektrophys* 2002;13:242–257.
73. Mera F, DeLurgio DB, Patterson RE, Merlino JD, Wade ME, Leon AR. A comparison of ventricular function during high right ventricular septal and apical pacing after his-bundle ablation for refractory atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999;22:1234-1239.
74. Metra M, Giubbini R, Nodari S, Boldi E, Modena MG, Dei Cas L. Differential effects of beta-blockers in patients with heart failure: A prospective, randomized, double-blind comparison of the long-term effects of metoprolol versus carvedilol. *Circulation* 2000;102:546-551.
75. Nahlawi M, Waligora M, Spies SM, Bonow RO, Kadish AH, Goldberger JJ. Left ventricular function during and after right ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1883-1888.
76. Nishimura RA, Hayes DL, Holmes DR Jr, Tajik AJ. Mechanism of hemodynamic improvement by dual-chamber pacing for severe left ventricular dysfunction: an acute Doppler and catheterization hemodynamic study. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:281-288.
77. Ono S, Nohara R, Kambara H, Okuda K, Kawai C. Regional myocardial perfusion and glucose metabolism in experimental left bundle branch block. *Circulation* 1992;85:1125-1131.
78. Packer M, Colucci WS, Sackner-Bernstein JD, Liang CS, Goldscher DA, Freeman I, Kukin ML, Kinhal V, Udelson JE, Klapholz M, Gottlieb SS, Pearle D, Cody RJ, Gregory JJ, Kantrowitz NE, LeJemtel TH, Young ST, Lukas MA, Shusterman NH. Double-blind, placebo-controlled study of the effects of carvedilol in patients with moderate to severe heart failure. The PRECISE Trial. Prospective Randomized Evaluation of Carvedilol on Symptoms and Exercise. *Circulation* 1996;94:2793-2799.
79. Penicka M, Bartunek J, De Bruyne B, Vanderheyden M, Goethals M, De Zutter M, Brugada P, Geelen P. Improvement of left ventricular function after cardiac resynchronization therapy is predicted by tissue Doppler imaging echocardiography. *Circulation* 2004;109:978-983.
80. Raffa S, Fantoni C, Restauri L, Auricchio A. Right heart failure due to loss of right ventricular capture in a patient with atrioventricular junction ablation and biventricular pacing. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005;28:1127-1130.
81. Rector TS, Kubo SH, Cohn JN. Patients' self-assessment of their congestive heart failure. Part II: content, reliability and validity of a new measure, the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire. *Heart Fail* 1987;3:198-209.
82. Rector TS, Tschumperlin LK, Kubo SH, Bank AJ, Francis GS, McDonald KM, Keeler CA, Silver MA. Use of the Living with Heart Failure questionnaire to ascertain patients' perspectives on improvement in quality of life versus risk of drug-induced death. *J Cardiac Failure* 1995;1:201-206.
83. Reichek N, Wilson J, St John Sutton M, Plappert TA, Goldberg S, Hirshfeld JW. Noninvasive determination of left ventricular end-systolic stress: validation of the method and initial application. *Circulation*. 1982;65:99-108.
84. Rogers WJ, Johnstone DE, Yusuf S, Weiner DH, Gallagher P, Bittner VA, Ahn S, Schron E, Shumaker SA, Sheffield T, for the SOLVD Investigators. Quality of life among 5,025 patients with left ventricular dysfunction randomized between placebo and enalapril: the studies of left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:393-400.
85. Rouleau F, Merheb M, Geffroy S, Berthelot J, Chaleil D, Dupuis JM, Victor J, Geslin P. Echocardiographic assessment of the interventricular delay of activation and correlation to the QRS width in dilated cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001;24:1500-1506.

86. Rousseau MF, Gurne O, Duprez D, Van Mieghem W, Robert A, Ahn S, Galanti L, Ketelslegers JM; Belgian RALES Investigators. Beneficial neurohormonal profile of spironolactone in severe congestive heart failure: results from the RALES neurohormonal substudy. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1596-1601.
87. Santini M, Ricci R. Is AAI or AAIR still a viable mode of pacing? *Pacing Clin Electrophysiol* 2001;24: 276-281.
88. Schwaab B, Fröhlig G, Alexander C, Kindermann M, Hellwig N, Schwerdt H, Kirsch CM, Schieffer H. Influence of right ventricular stimulation site on left ventricular function in atrial synchronous ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:317-323.
89. Schwaab B, Kindermann M, Fröhlig G, Berg M, Kusch O, Schieffer H. Septal lead implantation for the reduction of paced QRS duration using passive-fixation leads. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2001;24:28-33.
90. Schwaab B, Kindermann M, Schätzer-Klotz D, Berg M, Franow H, Fröhlig G, Schieffer H. AAIR versus DDDR pacing in the bradycardia tachycardia syndrome: a prospective, randomized, double-blind, crossover trial. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001;24:1585-1595.
91. Sibbald B, Roberts C. Understanding controlled trials. Crossover trials. *BMJ* 1998;316:1719-1720.
92. Søgaard P, Kim Y, Jensen HK, Mortensen PT, Pedersen AK, Kristensen BØ, Egeblad H. Impact of acute biventricular pacing on left ventricular performance and volumes in patients with severe heart failure. A tissue Doppler and three-dimensional echocardiographic study. *Cardiology* 2001;95:173-182.
93. Søgaard P, Egeblad H, Kim Y, Jensen HK, Pedersen AK, Kristensen BØ, Mortensen PT. Tissue Doppler imaging predicts improved systolic performance and reversed left ventricular remodeling during long-term cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:723-730.
94. Stambler BS, Ellenbogen K, Zhang X, Porter TR, Xie F, Malik R, Small R, Burke M, Kaplan A, Nair L, Belz M, Fuenzalida C, Gold M, Love C, Sharma A, Silverman R, Sogade F, Van Natta B, Wilkoff BL; ROVA Investigators. Right ventricular outflow versus apical pacing in pacemaker patients with congestive heart failure and atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14:1180-1186.
95. St John Sutton MG, Plappert T, Abraham WT, Smith AL, DeLurgio DB, Loh E, Kocovic DZ, Fisher WG, Ellestad M, Messenger J, Kruger K, Hilpisch KE, Hill MR. Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE) Study Group. Effect of cardiac resynchronization therapy on left ventricular size and function in chronic heart failure. *Circulation* 2003;107:1985-1990.
96. Stojnic BB, Stojanov PL, Angelkov L, Pavlovic SU, Radjen GS, Velimirovic DB. Evaluation of asynchronous left ventricular relaxation by Doppler echocardiography during ventricular pacing with AV synchrony (VDD): comparison with atrial pacing (AAI). *Pacing Clin Electrophysiol* 1996;19:940-944.
97. Sweeney MO, Hellkamp AS, Ellenbogen KA, Greenspon AJ, Freedman RA, Lee KL, Lamas GA; MMode Selection Trial Investigators. Adverse effect of ventricular pacing on heart failure and atrial fibrillation among patients with normal baseline QRS duration in a clinical trial of pacemaker therapy for sinus node dysfunction. *Circulation* 2003;107:2932-2937.
98. Tanabe A, Mohri T, Ohga M, Yoshiga O, Hidaka Y, Ikeda H, Hiyamuta K, Koga Y, Toshima H. The effects of pacing-induced left bundle branch block on left ventricular systolic and diastolic performances. *Jpn Heart J* 1990;31:309-317.
99. Tantengco MV, Thomas RL, Karpawich PP. Left ventricular dysfunction after long-term right ventricular apical pacing in the young. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:2093-2100.
100. Tei C, Ling LH, Hodge DO, Bailey KR, Oh JK, Rodeheffer RJ, Tajik AJ, Seward JB. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and re-

- producibile measure of cardiac function – a study in normals and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol*. 1995;26:357-366.
101. Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, Bailey KR, McGoon MD, Tajik AJ, Seward SB. Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr* 1996;9:838-847.
  102. Thackray SD, Witte KK, Nikitin NP, Clark AL, Kaye GC, Cleland JG. The prevalence of heart failure and asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in a typical regional pacemaker population. *Eur Heart J* 2003;24:1143-1152.
  103. Thambo JB, Bordachar P, Garrigue S, Lafitte S, et al. Detrimental ventricular remodeling in patients with congenital complete heart block and chronic right ventricular apical pacing. *Circulation* 2004;110:3766-72.
  104. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 2000;355:1126-1130.
  105. Valls-Bertault V, Fatemi M, Gilard M, Pennec PY, Etienne Y, Blanc JJ. Assessment of upgrading to biventricular pacing in patients with right ventricular pacing and congestive heart failure after atrioventricular junctional ablation for chronic atrial fibrillation. *Europace* 2004;6:438-443.
  106. Victor F, Leclercq C, Mabo P, Pavin D, Deviller A, de Place C, Pezard P, Victor J, Daubert C. Optimal right ventricular pacing site in chronically implanted patients: a prospective randomized crossover comparison of apical and outflow tract pacing. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:311-316.
  107. Weber KT, Janicki JS, Ward DM, McElroy PA. Measurement and interpretation of maximal oxygen uptake in patients with chronic coronary or circulatory failure. *J Clin Monit* 1987;3:31-37.
  108. Weidemann F, Kowalski M, D'hooge J, Bijnens B, Sutherland GR. Doppler myocardial imaging. A new tool to assess regional inhomogeneity in cardiac function. *Basic Res Cardiol* 2001;96:595-605.
  109. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, Greene HL, Hallstrom AP, Hsia H, Kutalek SP, Sharma A; Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator Trial Investigators. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. *JAMA* 2002;288:3115-3123.
  110. Xiao HB, Brecker SJ, Gibson DG. Differing effects of right ventricular pacing and left bundle branch block on left ventricular function. *Br Heart J* 1993;69:166-173.
  111. Young JB, Abraham WT, Smith AL, Leon AR, Lieberman R, Wilkoff B, Canby RC, Schroeder JS, Liem LB, Hall S, Wheelan K; Multicenter InSync ICD Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE ICD) Trial Investigators. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. *JAMA* 2003;289:2685-2694.
  112. Yu CM, Chau E, Sanderson JE, Fan K, Tang MO, Fung WH, Lin H, Kong SL, Lam YM, Hill MR, Lau CP. Tissue Doppler echocardiographic evidence of reverse remodeling and improved synchronicity by simultaneously delaying regional contraction after biventricular pacing therapy in heart failure. *Circulation* 2002;105:438-445.
  113. Yu CM, Lin H, Zhang Q, Sanderson JE. High prevalence of left ventricular systolic and diastolic asynchrony in patients with congestive heart failure and normal QRS duration. *Heart* 2003;89:54-60.
  114. Yu CM, Bax JJ, Monaghan M, Nihoyannopoulos P. Echocardiographic evaluation of cardiac dyssynchrony for predicting a favourable response to cardiac resynchronisation therapy. *Heart* 2004;90(Suppl VI):vi17-vi22.

115. Yu CM, Fung JWH, Zhang Q, Chan CK, Chan YS, Lin H, Kum LCC, Kong SL, Zhang Y, Sanderson JE. Tissue Doppler imaging is superior to strain rate imaging and postsystolic shortening on the prediction of reverse remodelling in both ischemic and non-ischemic heart failure after cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2004;110:66-73.
116. Yu CM, Zhang Q, Fung JWH, Chan HC, Chan YS, Yip GW, Kong SL, Lin H, Zhang Y, Sanderson JE. A novel tool to assess systolic asynchrony and identify responders of cardiac resynchronization therapy by tissue synchronization imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:677-684.
117. Zhou Q, Henein M, Coats A, Gibson D. Different effects of abnormal activation and myocardial disease on left ventricular ejection and filling times. *Heart* 2000;84:272-276.
118. Zile MR, Blaustein AS, Shimizu G, Gaasch WH. Right ventricular pacing reduces the rate of left ventricular relaxation and filling. *J Am Coll Cardiol* 1987;10:702-709.

## 7. Glossar

AAI	atriale Bedarfsstimulation
AET	aortale Ejektionszeit
AAIR	frequenzadaptive atriale Bedarfsstimulation
ANOVA	Varianzanalyse
AV	atrioventrikulär
AV-Block	atrioventrikuläre Leitungsblockierung
AVD	programmierbare AV-Verzögerung
ACEI	Angiotensin-Konversions-Enzym-Hemmer
ARB	Angiotensin-Rezeptor-Antagonist
$\beta$ -Blocker	$\beta$ -Adrenozeptorantagonist
BV	biventrikulär
CARE-HF	Cardiac Resynchronization in Heart Failure
CI	cardiac index
CL	Herzzyklusdauer
COMPANION	Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure
COPERNICUS	Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study
CRT	kardiale Resynchronisationstherapie
c-TDI	farbkodierte Gewebe-Doppler-Echokardiographie
DAVID	Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator trial
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
DDD	Bedarfsstimulation in Vorhof und Ventrikel
DDDR	frequenzadaptive Zwei-Kammer-Bedarfsstimulation
DDDR-ICD	DDDR-Schrittmacher mit integriertem Kardioverter/Defibrillator
DFT	diastolische Füllungszeit
$d_{LVOT}$	Durchmesser des linksventrikulären Ausflusstraktes
+ $dp/dt_{max}$	maximale systolische Druckerhöhungsgeschwindigkeit
- $dp/dt_{max}$	maximale diastolische Druckabfallsgeschwindigkeit
EDV	enddiastolisches Volumen
EKG	Elektrokardiogramm
EF	Ejektionsfraktion = Schlagvolumen in % des enddiastolischen Volumens
ESV	endsystolisches Volumen
ESVI	endsystolischer Volumenindex
ET	Ejektionszeit
FAC	fractional area of change; Maß für die systolische Funktion
HF	Herzfrequenz
HOBIPACE	Homburg Biventricular Pacing Evaluation
HZV	Herzzeitvolumen
ICD	implantierter Kardioverter/Defibrillator
ICM	ischämische Kardiomyopathie
IVCT	isovolumetrische Kontraktionszeit
IVRT	isovolumetrische Relaxationszeit
LV	linksventrikulär, linker Ventrikel
LV $dp/dt$	linksventrikuläre isovolumetrische Druckerhöhungsgeschwindigkeit
LVEDD	linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
LVEDV	linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
LVESD	linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser
LVESV	linksventrikuläres endsystolisches Volumen
LVOT	linksventrikulärer Ausflusstrakt

LVDS	linksventrikuläre diastolische Synchronie
LVSS	linksventrikuläre systolische Synchronie (siehe auch SD-LVSS)
MERIT-HF	Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure
MILD	US Carvedilol Programm, Substudie bei milder Herzinsuffizienz
MIRACLE	Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation
MIRACLE ICD	Schwesterstudie von MIRACLE bei Patienten mit ICD-Indikation
MLHF	Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire
MOCHA	Multicenter Oral Carvedilol Heart Failure Assessment
MOST	Mode Selection Trial
MUSTIC	Multisite Stimulation in Cardiomyopathies
MUSTIC-AF	Schwesterstudie von MUSTIC bei Patienten mit Vorhofflimmern
NYHA	funktionelle Einteilung der Herzinsuffizienz nach der New York Heart Association
NT-proBNP	N-terminales Fragment des Prohormones des natriuretischen Peptids vom B-Typ
OPSITE	Optimal Pacing Site Study
PAVE	Post AV Node Ablation Evaluation
PATH-CHF	Pacing Therapies for Congestive Heart Failure
peak- $\dot{V}O_2$	maximale Sauerstoffaufnahme
PET	Präejektionszeit
PQ	atrioventrikuläres Überleitungsintervall im Elektrokardiogramm
PRECISE	Prospective Randomized Evaluation of Carvedilol on Symptoms and Exercise
PW-Doppler	gepulste Doppler-Echokardiographie
QoL	quality of life
QRS	Kammerkomplex im Elektrokardiogramm
RER	respiratory exchange ratio, Gasaustauschquotient; $RER = \dot{V}CO_2 / \dot{V}O_2$
RV	rechtsventrikulär, rechter Ventrikel
RVOT	rechtsventrikulärer Ausflusstrakt
SD-LVSS	Standardabweichung von LVSS über 12 Myokardsegmente
6-MW	6-Minuten-Gehstrecke
SOLVD	Studies of Left Ventricular Dysfunction
Tau	Zeitkonstante der diastolischen Relaxation
Tei-Index	Dopplerechokardiographischer Funktionsindex; $Tei-Index = (IVCT + IVRT) / ET$
TRACE	Trandolapril Cardiac Evaluation
SR	Sinusrhythmus
$\dot{V}CO_2$	Kohlendioxidabgaberate
$\dot{V}E$	Atemminutenvolumen
$\dot{V}E / \dot{V}CO_2$ -Slope	Steigung der Regressionsgerade für die Beziehung zwischen $\dot{V}E$ und $\dot{V}CO_2$
$V_{max}$	maximale extrapolierte Verkürzungsgeschwindigkeit des kontraktiven Elementes
$\dot{V}O_2$	Sauerstoffaufnahme
$\dot{V}O_2$ -AT	Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle
$\dot{V}O_2$ /Last-Slope	Steigung der Regressionsgerade für die Beziehung zwischen $\dot{V}O_2$ und Leistung
$V_{pm}$	maximale gemessene Verkürzungsgeschwindigkeit des kontraktiven Elementes
vs	versus
VTI	Dopplerechokardiographisch bestimmtes Geschwindigkeits-Zeit-Integral
$VTI_{LVOT}$	Geschwindigkeits-Zeit-Integral im linksventrikulären Ausflusstrakt
VVI	ventrikuläre Bedarfsstimulation
VVI-ICD	implantierter Kardioverter/Defibrillator mit ventrikulärer Bedarfsstimulation
VV-Intervall	programmierbare interventrikuläre Verzögerung
v-Welle	retrograd aus dem LV in die Pulmonalzirkulation geleitete systolische Druckwelle
Z-Ratio	Dopplerechokardiographischer Funktionsindex; $Z-Ratio = 100 \times (DFT + ET) / CL$

## 8. Danksagungen

Mein ehemaliger Chef, Herr San.-Rat Prof. Dr. med. H. Schieffer, hat mich als Doktorand in die „Arbeitsgruppe Herzschrittmacher“ der Homburger Kardiologie eingeführt und meinen beruflichen Werdegang bis zum Erwerb des Facharztes für Innere Medizin begleitet. Unter ihm erhielt ich eine gründliche ärztliche Ausbildung gepaart mit der Möglichkeit, im Rahmen meiner klinischen Tätigkeit in der Schrittmacherambulanz zahlreiche wissenschaftliche Fragestellungen zu bearbeiten.

Herr Prof. Dr. M. Böhm, Direktor der Klinik für Innere Medizin III, begegnete mir mit Aufgeschlossenheit, Vertrauen und Ermutigung, als ich meinen Wunsch äußerte, meine Interessen auf dem Gebiet der Elektrostimulation des Herzens weiter zu verfolgen. Mit seinem umfassenden wissenschaftlichen Sachverstand und Ideenreichtum gab er mir wichtige Anregungen und motivierte mich erfolgreich zur Ausweitung meines wissenschaftlichen Arbeitsgebietes.

Die linksventrikuläre Stimulation mit transvenös zu platzierenden Elektroden ist ein technisch anspruchsvolles und aufwändiges Verfahren, dessen Etablierung auch in einer Klinik mit einer ambitionierten Schrittmacherversorgung die Hilfe von Kollegen mit Spezialkenntnissen erfordert. Herr Dr. med. B. Hennen hat durch seine profunden Fertigkeiten auf dem Gebiet der interventionellen Kardiologie dazu beigetragen, dass auch bei Patienten mit anatomisch schwierigen Verhältnissen die Implantation meist erfolgreich abgeschlossen werden konnte.

Herr Priv. Doz. Dr. J. Jung betreute unsere Patienten mit biventrikulären ICD-Aggregaten. Seiner unkomplizierten Kooperativität ist es zu verdanken, dass auch diese Patienten an der vorliegenden Studie teilnehmen konnten.

Herr Prof. Dr. med. J. Geisel ermöglichte die NT-proBNP-Messungen lange bevor wir routinemäßig auf diese Bestimmungsmethode zurückgreifen konnten. Dafür sei ihm gedankt.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. G. Fröhlig, der mich nicht nur lange Jahre in der „Arbeitsgruppe Herzschrittmacher“ begleitet und gefördert hat. Er war in den ersten Jahren meiner internistischen und kardiologischen Ausbildung auch mein Lehrer. Sein scharfsinniges Urteil und seine konstruktive Kritik haben meinen gesamten klinischen und wissenschaftlichen Werdegang begleitet. Ohne Herrn Fröhlig, der den wesentlichen Anteil der in der Studie untersuchten Stimulationssysteme mit der ihm eigenen Akribie und Sorgfalt implantierte, wäre HOBIPACE nicht möglich gewesen.

## 9. Lebenslauf

Name: Dr. med. Michael Kindermann  
 Geburtsdatum: 13.8.1966  
 Geburtsort: Ratzeburg (Schleswig-Holstein)  
 Konfession: evangelisch  
 Vater: Prof. Dr. med. Wilfried Kindermann  
 Mutter: Ingrid Kindermann, geb. Wittkowsky  
 Geschwister: eine Schwester, Petra Kindermann, Dipl.-Übersetzerin  
 Familienstand: verheiratet seit 6.7.2002 mit Frau Dr. med. Ingrid Kindermann, geb. Janzen

### Schulbildung:

1972 – 1976 Grundschule in Freiburg im Breisgau (Lortzingschule)  
 1976 – 1978 Kepler-Gymnasium in Feiburg im Breisgau  
 1978 – 1985 Otto-Hahn-Gymnasium in Saarbrücken  
 Juni 1985 Abiturprüfung

### Studium:

1985 – 1991 Studium der Humanmedizin an der Universität des Saarlandes  
 28.10.1991 Staatsexamensprüfung (Note „sehr gut“)

### Promotion:

1.7.1996 Rigorosum mit der Note „summa cum laude“  
 Promotion zum Dr. med. an der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes. Thema der Dissertationsschrift: „Polarisationseigenschaften und Reizschwellenverhalten chronisch implantierter atrialer Schraubelektroden“

### Beruf:

1991 – 1993 Arzt im Praktikum an der Klinik für Innere Medizin III des Universitätsklinikums Homburg/Saar  
 Juni 1993 Approbation  
 1993 – 2005 Assistenzarzt an der Klinik für Innere Medizin III des Universitätsklinikums Homburg/Saar  
 Januar 2000 Anerkennung zum Facharzt für Innere Medizin  
 Februar 2003 Anerkennung der Schwerpunktbezeichnung Kardiologie  
 Januar 2005 Ernennung zum Oberarzt