

Aus der Klinik für pädiatrische Kardiologie
des Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
- Ärztlicher Direktor: Professor Dr. Hashim Abdul-Khaliq -

**Langzeit-Follow-up bei Kindern und Erwachsenen
mit angeborenem Herzfehler nach
kardialer Resynchronisationstherapie**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes

vorgelegt von Pia Nadine Kiesel
geb. am 12.08.1998 in Hamburg

Tag der Promotion: 12. Mai 2025
Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. dent. Matthias Hannig
Berichterstatter: Prof. Dr. med. Hashim Abdul-Khaliq
Univ.-Prof. Dr. med. Bruno Scheller-Clever

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung.....	5
1.1	Deutsche Version.....	5
1.2	Englische Version	6
2	Einleitung	7
2.1	Hintergrund	7
2.2	Angeborene Herzfehler	8
2.2.1	Epidemiologie	8
2.2.2	Ätiologie	8
2.2.3	Prognose	9
2.2.4	Herzinsuffizienz	10
2.2.5	Therapie der Herzinsuffizienz.....	11
2.3	Kardiale Resynchronisationstherapie	12
2.3.1	Funktionsweise	12
2.3.2	Indikation	13
2.3.3	Implantation	14
2.3.4	Komplikationen	16
2.3.5	Herztransplantation.....	16
2.4	Fragestellung	17
3	Material und Methodik.....	18
3.1	Studiendesign	18
3.2	Elektro- und Echokardiographie	19
3.3	Natriuretische Peptide	19
3.4	Statistische Analyse	20
4	Ergebnisse	20
4.1	Studienpopulation	20
4.2	Response.....	22
4.3	Vorherige Schrittmachertherapie	24
4.4	Morphologie des Systemventrikels	25
4.4.1	Morphologisch linker und rechter Systemventrikel.....	25
4.4.2	Univentrikuläres Herz	27
4.5	Dilatative Kardiomyopathie.....	28
4.6	Primäre Endpunkte.....	30
4.6.1	Gemeinsamer Endpunkt.....	30
4.6.2	Isolierter Endpunkt Tod	36
4.7	Sekundäre Endpunkte.....	40

4.7.1	QRS-Zeit.....	41
4.7.2	Ejektionsfraktion	43
4.7.3	NYHA.....	44
4.7.4	NT-proBNP	46
4.7.5	SVEDD	47
4.7.6	SVESD.....	48
4.7.7	Z-Score	49
5	Diskussion.....	51
5.1	Studienvergleich.....	51
5.2	Indikation.....	53
5.3	Vorherige Schrittmachertherapie	54
5.4	Dyssynchronie.....	55
5.5	Morphologie des Systemventrikels	55
5.6	Response.....	56
5.7	Follow-up	58
5.7.1	Primäre Endpunkte	58
5.7.2	Sekundäre Endpunkte	59
5.8	Prädiktive Parameter.....	60
5.9	Ausblick: HB- und LBB-Pacing	60
6	Limitationen.....	61
7	Schlussfolgerung.....	62
8	Literatur.....	63
9	Abbildungsverzeichnis	69
10	Tabellenverzeichnis	70
11	Publikation	71
12	Danksagung.....	71
13	Lebenslauf	72
14	Anhang.....	73

Abkürzungsverzeichnis

ANP	Atriales natriuretisches Peptid
ASD	Vorhofseptumdefekt
AVSD	Atrioventrikulärer Septumdefekt
BNP	Brain natriuretic peptide
CRT	Kardiale Resynchronisationstherapie
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
DORV	Double outlet right ventricle
d-TGA	D-Transposition der großen Arterien
EF	Ejektionsfraktion
EMAH	Erwachsene mit angeborenem Herzfehler
ESC	European Society of Cardiology
HBP	His-Bündel Pacing
HLHS	Hypoplastisches Linksherzsyndrom
ICD	Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
LBBP	Left Bundle Branch Pacing
I-TGA	L-Transposition der großen Arterien
LV	Morphologisch linker Systemventrikel
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
RV	Morphologisch rechter Systemventrikel
SVEDD	Systemventrikulärer enddiastolischer Diameter
SVEF	Systemventrikuläre Ejektionsfraktion
SVESD	Systemventrikulärer endsystolischer Diameter
TOF	Fallot'sche Tetralogie
VAD	Ventricular Assist Device
VSD	Ventrikelseptumdefekt

1 Zusammenfassung

1.1 Deutsche Version

Hintergrund

Die kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) ist eine bewährte Methode zur Behandlung von Herzinsuffizienz bei Erwachsenen. Bei Kindern und Erwachsenen mit angeborenem Herzfehler hat sich die CRT in den letzten Jahren ebenfalls als wichtiges Mittel zur Behandlung von Herzinsuffizienz etabliert. Die Indikationsstellung unterscheidet sich aufgrund der Heterogenität der angeborenen Herzfehler jedoch stark von der erwachsenen Patientenpopulation. Zu dieser Patientenkohorte liegen nur wenige Daten vor und es gibt kaum Langzeitergebnisse.

Methodik

Diese retrospektive multizentrische Studie untersucht das Outcome von 105 Kindern und Erwachsenen mit angeborenem Herzfehler nach kardialer Resynchronisationstherapie. Die mediane Follow-up-Zeit betrug 64 Monate (5,3 Jahre).

Ergebnisse

Das mediane Alter bei Implantation betrug 19,5 Jahre und reichte von wenigen Monaten bis 69 Jahre. Einen morphologisch linken Systemventrikel wiesen 71,4% (n=75), einen morphologisch rechten Systemventrikel 27,6% (n=29). Zwei Patienten wiesen ein univentrikuläres Herz auf (1,9%). Vor Implantation bestand bei 72,4% (n=76) der Patienten eine vorherige Schrittmachertherapie.

Den primären Endpunkt bestehend aus Tod oder Herztransplantation haben 26,7% der Patienten (n=28) erreicht. Davon sind 17,1% Patienten (n=18) gestorben und 9,5% (n=10) wurden herztransplantiert. Es zählten 80 Patienten (76,2%) zu den Respondern, welche als Erhöhung der systemisch ventrikulären Ejektionsfraktion und/oder Verringerung der QRS-Zeit vor und 6 bis 12 Monate nach CRT-Implantation definiert wurde.

Die QRS-Zeit verringerte sich von $169,46 \pm 31,05$ ms vor Implantation auf $166,30 \pm 34,18$ ms ($p=0,279$) zum aktuellen Follow-up. Die Ejektionsfraktion stieg von $32,11 \pm 10,01\%$ auf $42,22 \pm 14,58\%$ ($p=0,003$) an. Das NYHA-Stadium verbesserte sich mit einem Median von III (I: 0%; II: 48,5%; III: 43,6%; IV: 7,9%) auf II (I: 27,9%; II: 38,2%; III: 22,1%; IV: 11,8%; $p=0,003$). Das NT-proBNP sank von $3283,49 \pm 5073,14$ pg/ml auf $3040,97 \pm 4637,18$ pg/ml ($p=0,078$).

Als prädiktiver Parameter für Response konnte in dieser Studie eine QRS-Zeit über 140ms vor CRT-Implantation identifiziert werden ($p=0,020$). Patienten im Alter von 0 bis 17 Jahren ($p=0,010$) mit morphologisch linkem Systemventrikel ($p=0,039$), AV-Block 3. Grades

($p=0,011$) und einer vorherigen Schrittmachertherapie ($p=0,009$) erreichten weniger häufig den gemeinsamen Endpunkt bestehend aus Tod oder Herztransplantation. Prädiktive Parameter für das Erreichen des primären Endpunktes galten zum einen ein hohes Alter ($p=0,004$) und zum anderen keine vorherige Schrittmachertherapie ($p=0,007$).

Schlussfolgerung

In dieser Studie konnte verdeutlicht werden, dass die CRT zu einer Verbesserung der QRS-Zeit, Ejektionsfraktion, NYHA-Stadium und des NT-proBNP-Wertes führt. Insbesondere jüngere Patienten mit einem morphologisch linken Systemventrikel, vorheriger Schrittmachertherapie und langer QRS-Dauer profitierten von einer CRT.

1.2 Englische Version

Long-Term Follow-up after Cardiac Resynchronization Therapy in Pediatrics and Congenital Heart Disease

Background

Cardiac resynchronization therapy (CRT) is a highly effective treatment of congestive heart failure in adults. In children and adults with congenital heart disease CRT is also an important tool to treat congestive heart failure. However indications differ widely from those of the adult population because of the heterogeneity of the congenital heart diseases. Data in this patient population is rare and especially long-term follow-up is scarce.

Methods

This retrospective study examines the outcome of 105 children and adults with congenital heart defects after cardiac resynchronization therapy. The median follow-up time consisted of 64 months (5.3 years).

Results

The median age at implantation was 19.5 years and ranged from a few months to 69 years. A systemic left ventricle was present in 71.4% ($n=75$), a systemic right ventricle in 27.6% ($n=29$). Two patients had a univentricular heart (1.9%). Before implantation 72.4% ($n=76$) of the patients had a pacemaker therapy.

The primary endpoint consisting of death or heart transplantation was reached by 26.7% ($n=28$). Of these, 17.1% ($n=18$) died and 9.5% ($n=10$) underwent heart transplantation. The QRS duration decreased slightly from 169.46 ± 31.05 ms before implantation to 166.30 ± 34.18 ms ($p=0.279$) at the latest follow-up. The ejection fraction increased from $32.11 \pm 10.01\%$ to $42.22 \pm 14.58\%$ ($p=0.003$). NYHA stage improved with a median of III (I: 0%; II: 48.5%; III: 43.6%; IV: 7.9%) to II (I: 27.9%; II: 38.2%; III: 22.1%; IV: 11.8%) at the current

follow up ($p=0.003$). NT-proBNP also fell slightly from 3283.49 ± 5073.14 pg/ml to 3040.97 ± 4637.18 pg/ml ($p=0.078$).

A QRS duration above 140ms before CRT implantation was found to be a predictive parameter for response in this study ($p=0,020$). Patients aged 0 to 17 years ($p=0,010$) with a systemic left ventricle ($p=0,039$), 3rd degree AV block ($p=0,011$) and previous pacemaker therapy ($p=0,009$) were less likely to reach the common endpoint. Predictive parameters for reaching the primary endpoint were older age ($p=0,004$) and no previous pacemaker therapy ($p=0,007$).

Conclusion

This study showed that CRT is a proven method of treating heart failure in children and adults with congenital heart disease and leads to an improvement in QRS duration, NYHA stage, ejection fraction and NT-proBNP value. Younger patients with a systemic left ventricle, previous pacemaker therapy and high QRS duration benefited in particular from CRT.

2 Einleitung

2.1 Hintergrund

In Deutschland beträgt die Prävalenz von angeborenen Herzfehlern unter Neugeborenen ca. 1,08% [1]. In den letzten Jahren zeigte sich, dass während die Zahl der angeborenen Herzfehler insgesamt moderat zunimmt, besonders die schweren Herzfehler einen immer höheren Anteil einnehmen [2]. Trotz möglicher Korrekturmaßnahmen entwickeln viele dieser Patienten im späteren Leben eine Herzinsuffizienz [3].

Wenn die Patienten auf eine medikamentöse Therapie nicht ansprechen oder diese nicht ausreicht, steht als weitere Therapieoption die kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) zur Verfügung. Bei Erwachsenen hat sich die CRT bereits seit einigen Jahren zur Therapie von Herzinsuffizienz etabliert. Große prospektive, randomisierte Studien haben gezeigt, dass CRT Symptome und Lebensqualität bessern [4–8]. Durch das „Reverse Remodeling“ verringert sich die QRS-Dauer und der linksventrikuläre Diameter, was zu einer verbesserten Ejektionsfraktion und Herzleistung führt [9, 10]. Des Weiteren kann die Hospitalisierungsrate gesenkt werden, weniger Herzrhythmusstörungen treten auf und kombiniert mit einem ICD verringert CRT die Mortalitätsrate [4, 7, 11–13].

Auch bei Kindern und Erwachsenen mit angeborenem Herzfehler zeigt die CRT gute Erfolge. Die Studie von Dubin et al. konnte als erste große multizentrische Studie in dieser Patientengruppe herausfinden, dass sich die QRS-Dauer verringert und die Ejektionsfraktion verbessert hat [14]. Die bislang größte Studie in dieser Kohorte von Janousek et al. zeigte

ebenfalls eine Verringerung der QRS-Dauer und Verbesserung der Ejektionsfraktion, der NYHA-Klasse und des systemventrikulären enddiastolischen Diameter [15].

Allerdings ist in dieser Patientenpopulation die Indikationsstellung aufgrund des sehr breiten Spektrums an angeborenen Herzfehlern viel schwieriger zu treffen und Studien zu Langzeitergebnissen fehlen noch. So stützen sich Empfehlungen zur CRT-Implantation bei pädiatrischen Patienten und Erwachsenen mit angeborenem Herzfehler hauptsächlich auf retrospektive Studien mit nur einer geringen Zeitspanne als Follow-up.

2.2 Angeborene Herzfehler

2.2.1 Epidemiologie

Angeborene Herzfehler sind die häufigsten Organfehlbildungen bei Neugeborenen und die häufigste Ursache für Mortalität im Neugeborenen- oder Säuglingsalter [1, 16]. Durch erhöhtes pränatales Screening können Herzfehler jedoch schon früh erkannt und adäquat behandelt werden.

Obwohl durch das pränatale Screening die Rate an Schwangerschaftsabbrüchen zunimmt, hat sich in den letzten Jahren herausgestellt, dass besonders schwere Herzfehler immer häufiger werden [16]. Gründe dafür sind die verbesserte Überlebenschancen durch frühe pränatale Diagnostik, optimierte prä- und perinatale Betreuung und angepasste Therapiemöglichkeiten [2]. So gibt es heutzutage Behandlungsmöglichkeiten und Operationsmethoden von komplexen Herzfehlern bei Neugeborenen oder Säuglingen, die vor wenigen Jahrzehnten ohne diese Möglichkeiten nicht überlebensfähig gewesen wären.

2.2.2 Ätiologie

Die Entstehung angeborener Herzfehler ist multifaktoriell bedingt und noch nicht abschließend geklärt. Bei etwa 20% der Defekte liegen chromosomale Anomalien oder syndromale Erkrankungen vor [17]. In einigen Fällen lässt sich eine erhöhte Auftretenswahrscheinlichkeit bei Geschwisterkindern beobachten, was auf eine genetische Komponente hindeutet [18].

Andere Risikofaktoren können maternaler Diabetes, Übergewicht, Infektionen oder Noxen, wie Alkohol oder Drogen, während der Schwangerschaft sein. Jedoch lassen sich nur 2% der angeborenen Herzfehler eindeutig auf Umweltfaktoren zurückführen [19]. Die Ursache der überwiegenden Mehrheit der Herzfehler bleibt unentdeckt und lässt sich nicht zuordnen.

Angeborene Herzfehler können in die Kategorien milder, moderater und schwerer Defekt unterteilt werden. Zu den milden Defekten, welche ca. 61% aller Defekte ausmachen, gehören unter anderem Atrium- (ASD) oder Ventrikelseptumdefekte (VSD) und Pulmonalklappenstenose. Die moderaten Defekte mit ca. 27% bestehen zum Teil aus Fallot-Tetralogie (TOF), Aortenklappenerkrankungen und Aortenisthmusstenose. Bei den schweren Defekten handelt es sich meist um Transposition der großen Arterien (TGA), AV-Kanal-Defekte (AVSD), hypoplastisches Linksherzsyndrom (HLHS) und univentrikuläres Herz. Sie machen ca. 12% aller Defekte aus [20].

Die häufigste Fehlbildung ist der VSD unterschiedlicher Größe, welcher fast die Hälfte aller angeborenen Herzfehler ausmacht, gefolgt von dem ASD mit 17% und der Pulmonalklappenstenose mit 6,1%. Die übrigen moderaten und schweren Defekte machen jeweils zwischen 2 bis 4% aus [1]. Das persistierende Foramen ovale und der persistierende Ductus arteriosus werden in den meisten Studien nicht zu den angeborenen Herzfehlern gezählt, da sie sich häufig in den ersten Lebensmonaten verschließen bzw. keine klinische Relevanz haben [2].

Insgesamt zeigen sich angeborene Herzfehler etwas häufiger im männlichem Geschlecht. In Bezug zur Komplexität des Defektes haben Mädchen häufiger milde Defekte, während Jungen häufiger schwere Herzfehler aufweisen [2]. Im Erwachsenenalter verändern sich die Verhältnisse insgesamt zugunsten der milden Defekte, da diese das beste Überleben aufweisen. So machen schwere Defekte nur noch 3% und moderate Defekte 15% aller angeborenen Herzfehler aus [21].

2.2.3 Prognose

Durch Korrekturmaßnahmen und andere therapeutische Maßnahmen erreichen über 90% der Kinder mit angeborenem Herzfehler das Erwachsenenalter [22]. Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern stellen somit eine wachsende Patientengruppe dar, die es so vor wenigen Jahrzehnten noch nicht gab und einer speziellen Behandlung bedarf [23]. Aufgrund der Komplexität und den häufigen Begleiterkrankungen, allen voran die Herzinsuffizienz, werden diese Patienten in speziellen EMAH (Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern)-Zentren betreut.

Angeborene Herzfehler wie ASD, VSD oder Pulmonalklappenstenose können häufig durch Herzkatheterinterventionen behandelt werden. Bei diesen vergleichsweise risikoarmen Eingriffen können so kleinere Defekte durch Verschlussimplantate verschlossen oder Klappenstenosen durch Ballondilatation behoben werden.

Erwachsene mit mildem Herzfehler haben eine Lebenserwartung von 84,1 Jahren und unterscheiden sich kaum von der Normalbevölkerung. Bei Erwachsenen mit moderaten und schweren Herzfehlern liegt diese jedoch nur bei 75,4 bzw. 53,4 Jahren und ist somit deutlich geringer [24].

Besonders bei komplexen Herzfehlern ist oftmals eine Operation am offenen Herzen erforderlich, welche meist in mehreren Schritten erfolgt. Nicht selten sind im Laufe des Lebens erneute Operationen oder Interventionen nötig oder die Patienten entwickeln Spätkomplikationen. Studien zeigten, dass diese Patientengruppe eine erhöhte Sterblichkeit aufzeigen [25, 26].

Durch operative Korrekturmaßnahmen kann man die Überlebenschancen von Kindern mit angeborenen Herzfehlern enorm steigern. Allerdings tritt durch die wachsende Population an Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern im Verlauf auch immer häufiger der plötzliche Herztod auf [21]. So ist das Risiko für den späten plötzlichen Herztod für Patienten nach operativer Korrektur von angeborenen Herzfehlern 25- bis 100-mal höher als bei der altersbezogenen Vergleichspopulation. Die Inzidenz für den plötzlichen Herztod ist bei Patienten mit Linksherzobstruktion und zyanotischen Herzfehlern sogar 50- bis 200-mal höher. Die Todesursachen sind hierbei hauptsächlich Herzrhythmusstörungen und Herzinsuffizienz [27].

2.2.4 Herzinsuffizienz

Angeborene Herzfehler sind die häufigste Ursache für Herzinsuffizienz im Kindesalter [28]. Studien zeigten je nach Beobachtungszeitraum und Definition ein Auftreten von Herzinsuffizienz bei 6 bis 25% der Kinder mit angeborenem Herzfehler [28, 29]. Ein großer Teil davon tritt im ersten Lebensjahr auf und zeigt meist eine gute Prognose, da die Möglichkeit einer interventionellen oder operativen Therapie besteht.

Oft müssen die Kinder jedoch in jungen Jahren bereits mehrfach operiert werden oder es bleiben Residuen. Teilweise kann dies zu Komplikationen im weiteren Verlauf oder Erwachsenenalter führen und letztendlich in einer Herzinsuffizienz enden. Eine Studie zeigte, dass 25% der Patienten mit angeborenem Herzfehler, bei denen mindestens eine kardiale Operation notwendig war, bis zum 30. Lebensjahr eine Herzinsuffizienz entwickelten und die Inzidenz stetig mit dem Alter stieg [30].

Typische Symptome der Herzinsuffizienz sind Dyspnoe, Leistungsminderung, Ödeme und Herzrhythmusstörungen. Bei Säuglingen und Kindern ist diese typische Symptomkonstellation jedoch häufig nicht vorzufinden. So ist die Herzinsuffizienz beim Fetus durch verminderte Kindsbewegungen und Aszites charakterisiert. Beim Neugeborenen zeigt

sie sich durch Tachypnoe, schnelle Ermüdung beim Stillen und verminderte Urinausscheidung. In diesem Alter dekomensieren die Säuglinge schnell, da sie eine verminderte kardiale Reserve besitzen. Kinder nach dem ersten Lebensjahr tendieren dazu die Herzinsuffizienz sogar länger kompensieren zu können als Erwachsene. Wenn die kardiale Reserve aufgebraucht ist, entwickeln sie jedoch rapide eine akute Herzinsuffizienz [31].

2.2.5 Therapie der Herzinsuffizienz

Liegt eine akute Herzinsuffizienz vor, wird dem Patienten Bettruhe und Oberkörperhochlagerung verordnet und bei Bedarf Sauerstoff gegeben. In diesem Stadium werden Diuretika und Vasodilatoren verabreicht, um die Vor- und Nachlast zu senken. In besonders schweren Fällen können zusätzlich positiv inotrope Substanzen und Vasopressoren notwendig sein [32].

Bei hämodynamischer Stabilisierung des Patienten und Chronifizierung der Herzinsuffizienz wird eine orale medikamentöse Therapie eingeleitet. Nach den aktuellen ESC (europäische Gesellschaft für Kardiologie)-Leitlinien besteht diese aus einem ACE-Hemmer, β -Blocker und Mineralkortikoid-Antagonist. Sind Patienten trotz dieser Medikation immer noch symptomatisch kann statt einem ACE-Hemmer ein Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor verwendet werden, wobei dieser bei schwer reduzierter linksventrikulären Funktion auch als Erstlinientherapie eingesetzt werden kann. Angiotensin-Rezeptor-Blocker können verwendet werden, falls der ACE-Hemmer oder Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor nicht vertragen wird. SGLT2-Inhibitoren werden ebenfalls bei allen Patienten mit Herzinsuffizienz empfohlen. Als weitere Maßnahmen können Diuretika eingesetzt werden, um vorhandene Symptome wie Ödeme zu lindern [33].

Diese Leitlinie lässt sich in angepasster Form auch auf Kinder und Erwachsenen mit angeborenem Herzfehler übertragen. Wichtig ist hierbei aber, vor Beginn der Einleitung bzw. begleitend zu einer medikamentösen Therapie nach vorhandenen Restdefekten zu suchen und diese gegebenenfalls zu beheben. Ist dies erfolgt, bzw. nicht vorhanden, wird die medikamentöse Therapie unter Beachtung aller Nebenwirkungen und Kontraindikationen eingeleitet und im Verlauf ständig angepasst.

Wenn Patienten trotz optimaler medikamentöser Therapie nicht ausreichend darauf ansprechen, besteht die Möglichkeit der kardialen Resynchronisationstherapie, bei der ein biventrikulärer Schrittmacher implantiert wird.

2.3 Kardiale Resynchronisationstherapie

2.3.1 Funktionsweise

Herzinsuffizienz geht häufig mit einer asynchronen Kontraktion zwischen beiden Kammern des Herzens einher, was sich in einer reduzierten Ejektionsfraktion und Herzleistung zeigt. Diese Dyssynchronie begünstigt ein pathologisches Remodeling und strukturelle Myokardzellschädigung, welches die globale Effizienz des Herzens einschränkt [34]. Hier setzt die kardiale Resynchronisationstherapie mit dem Ziel an, eine elektromechanische Synchronisation zwischen beiden Kammern zu erreichen und somit die Hämodynamik und die kontraktile Herzleistung zu verbessern.

Kardiale Dyssynchronie kann in elektrische und mechanische Dyssynchronie unterteilt werden. Das Reizbildungs- und Reizleitungssystem ist für die Verteilung der elektrischen Impulse innerhalb des Herzens verantwortlich. Ist dieses System gestört, beispielsweise durch einen Links- oder Rechtsschenkelblock, kann der elektrische Impuls nicht wie gewohnt weitergegeben werden. Dadurch kommt es zu einer interventrikulären Dyssynchronie und das Blut wird nicht zeitgleich aus den beiden Ventrikeln gepumpt. Dies äußert sich dann in der entsprechend veränderten Morphologie und Verlängerung des QRS-Komplexes im EKG.

Im Rahmen der mechanischen Dyssynchronie kommt es zu einer verspäteten Aktivierung des myokardialen Gewebes. Wenn Teile des Myokards, beispielsweise durch einen Myokardinfarkt, innerhalb eines Ventrikels geschädigt sind, führt dies zu einer intraventrikulären Dyssynchronie, welche sich mit Hilfe der Echokardiographie abbilden lässt.

Diese Mechanismen beeinträchtigen die Kontraktionskraft des gesamten Herzens und resultieren in einer systolischen und diastolischen Dysfunktion und einer verminderten Ejektionsfraktion. Die kardiale Resynchronisationstherapie wurde entwickelt, um die synchrone Kontraktion des Herzens wiederherzustellen. Dafür werden der rechte Vorhof, der rechte Ventrikel und der linke Ventrikel über jeweils eine Elektrode stimuliert. Dieser biventrikuläre Schrittmacher soll dann die atrioventrikuläre und interventrikuläre Dyssynchronie durch optimales Einstellen der Verzögerungsintervalle des Schrittmachers beheben. So wird die Kontraktilität des Herzens und das Herzzeitvolumen verbessert. Außerdem führt es letztendlich zum „Reverse Remodeling“, bei dem der pathologische Umbau des Herzens aufgehoben wird und wieder das physiologische elektromechanische Erregungsmuster hergestellt wird. Zudem reduziert die CRT auf molekularer Ebene unter anderem die Fibrosierung und Hypertrophie im Myokard, sodass sich das Herz auch auf struktureller und zellulärer Ebene erholen kann [35, 36].

2.3.2 Indikation

Nach aktuellen Leitlinien der ESC für Diagnostik und Therapie der chronischen Herzinsuffizienz ist die CRT bei symptomatischen Patienten im Sinusrhythmus indiziert, die trotz einer optimalen medikamentösen Therapie eine QRS-Zeit von ≥ 150 ms, eine Linksschenkelblockmorphologie des QRS-Komplexes und eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) $\leq 35\%$ aufweisen. Außerdem wird eine CRT statt einer rechtsventrikulären Schrittmacherstimulation bei Patienten mit Herzinsuffizienz und Indikation zur ventrikulären Stimulation empfohlen. Eine Klasse IIb-Indikation besteht bei Patienten ohne Linksschenkelblockmorphologie oder einer QRS-Zeit zwischen 130ms und 150ms. Bei Patienten mit einer QRS-Zeit unter 130ms und ohne Schrittmacherindikation wird keine CRT empfohlen [32].

Zusätzlich zur CRT ist im Rahmen der Sekundärprophylaxe ein implantierbarer Kardiofibrillator (ICD) bei Patienten indiziert, die eine ventrikuläre Arrhythmie überlebt haben. Wenn der Patient trotz dreimonatiger optimaler medikamentöser Therapie eine symptomatische Herzinsuffizienz und eine ischämische Herzkrankheit mit LVEF $\leq 35\%$ hat, wird zur Primärprophylaxe ein ICD implantiert [33].

Trotz limitierter Studienlage bei der Patientengruppe mit angeborenen Herzfehlern gibt die „Gesellschaft für pädiatrische und kongenitale Elektrophysiologie“ (PACES) und „Herzrhythmus Gesellschaft“ (HRS) eine Klasse I Indikation für Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern unter den gleichen Bedingungen an, wie bei Erwachsenen ohne Herzfehler für die CRT [37].

Bei pädiatrischen Patienten liegen zurzeit keine einheitlichen Leitlinien für die Nutzung von biventrikulären Schrittmachersystemen vor. Trotz vermehrter Nutzung und vielversprechenden Ergebnissen, fehlen hier noch große randomisierte kontrollierte Studien. Die Indikationsstellung wird somit individuell und auf den Patienten angepasst vom behandelnden Arzt getroffen.

Aktuelle Leitlinien geben lediglich eine Empfehlung für CRT bei pädiatrischer Herzinsuffizienz mit einer systemisch linksventrikulären Ejektionsfraktion $\leq 35\%$, einem kompletten Linksschenkelblock, einer QRS-Dauer über dem oberen Grenzwertes entsprechend des Alters und NYHA-Klasse II-IV bei optimaler medikamentöser Therapie. Bei Patienten mit einem morphologisch rechtem Systemventrikel oder einem univentrikulärem Herzen wird entsprechend ein kompletter Rechtsschenkelblock bzw. kompletter Schenkelblock in den Leitlinien angegeben [38].

Bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern wird die CRT häufig auf Grundlage von vorheriger subpulmonaler Schrittmacherstimulation und der daraus resultierenden ventrikulären

Dyssynchronie durchgeführt [39]. Dies steht im Gegensatz zu der erwachsenen Patientengruppe, bei der häufig der Linksschenkelblock im Zusammenhang mit einer linksventrikulären Herzinsuffizienz die Grundlage für die Indikation bildet. Diese typische Konstellation ist sehr selten bei Kindern. Nur wenige Kinder und Erwachsene mit angeborenem Herzfehler, welche einen biventrikulären Schrittmacher erhalten, zeigen eine linksventrikuläre Herzinsuffizienz mit Verbreiterung des QRS-Komplexes und einen Linksschenkelblock [40].

2.3.3 Implantation

Die Implantation des biventrikulären Schrittmachersystems erfolgt meist durch einen transvenösen Zugang in Lokalanästhesie und Sedierung. Dies kann unter anderem über die Vena subclavia oder Vena brachiocephalica erfolgen. Die Schrittmachertasche wird links- oder rechtspektoral subkutan präpariert. Wird zusätzlich ein ICD implantiert, sollte hier die linkspektorale Seite bevorzugt werden [41].

Zuerst wird die Sonde im rechten Vorhof und Ventrikel platziert. Dort wird die rechtsventrikuläre Elektrode möglichst apikal in Richtung interventrikulärem Septum platziert, sodass diese nicht im rechtsventrikulären Ausflusstrakt liegt. Im nächsten Schritt wird der Koronarvenensinus kanüliert und die Sonde für den linken Ventrikel in eine Koronarvene der lateralen posterioren Wand des linken Ventrikels platziert. Die Sonde für den linken Ventrikel sollte bestmöglich dort platziert werden, wo die größte elektrische und mechanische Verzögerung herrscht [41].

Intraoperativ werden die Elektroden getestet und die Wahrnehmungsfunktion überprüft. Außerdem muss die Reizschwelle bestimmt werden, bei der das Herz noch ausreichend stimuliert wird, die aber so niedrig ist, dass eine lange Laufzeit der Batterien gewährleistet wird. Wurde auch ein ICD implantiert, wird die Defibrillatorfunktion an dieser Stelle ebenfalls überprüft. Nach Abschluss der intraoperativen Testung, wird das Schrittmacheraggregat in die vorpräparierte Tasche platziert und die Haut zugenäht.

Während dieses Vorgehen der Implantation bei Erwachsenen den Goldstandard darstellt, ist dies bei Kindern häufig nicht möglich. Die Zugangsvenen von Kindern sind kleiner, sodass die transvenöse Implantation erschwert wird. Zudem haben Kinder und Erwachsene mit angeborenem Herzfehler oft eine komplexe Anatomie, insbesondere bei Patienten mit morphologisch rechtem Systemventrikel, bei denen der transvenöse Zugangsweg teilweise unmöglich ist.

Studien zeigten, dass weniger als die Hälfte der Patienten mit einer transvenösen Sonde versorgt werden können [14, 15, 42]. Häufig war ein offen chirurgischer Zugangsweg nötig,

um eine epimyokardiale Sonde zu implantieren. Dies kann durch eine mediane Sternotomie, subxiphoidale oder laterale Thorakotomie erfolgen, welche dann in Allgemeinanästhesie unter Intubation durchgeführt wird. Die laterale Thorakotomie hat sich bei Kindern und Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern als vielversprechende Methode erwiesen [43].

Zusätzlich kann die Effektivität der CRT noch durch individuelle Einstellung der atrioventrikulären Überleitungszeit und des interventrikulären Verzögerungsintervalls erhöht werden. Dadurch wird erreicht, dass die diastolische Füllungszeit der Ventrikel verlängert wird. Weiterhin werden die beiden Ventrikel miteinander synchronisiert, sodass sich die systolische Funktion verbessern kann. Studien zeigten, dass durch die Veränderung dieser Parameter, die Hämodynamik des Herzens und somit das Herzzeitvolumen gesteigert werden kann [44].

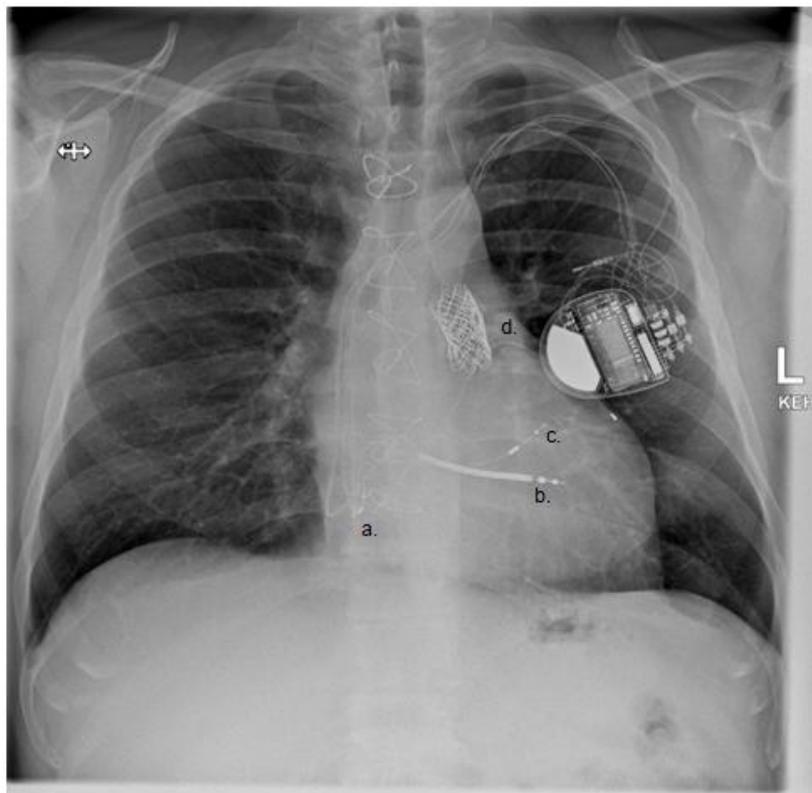


Abb. 1 Röntgen-Aufnahme eines transvenösen CRT-D-Systems bei einem Patienten mit Aortenklappenvitium nach Ross-Operation und perkutaner Melody-Klappe in Pulmonalarterien-Position. Der Patient hat durch eine langjährige rechtsventrikuläre Stimulation eine Dyssynchronie und Herzinsuffizienz entwickelt und wurde auf ein CRT-D-System aufgerüstet.

a. Rechsatriale Schrittmachersonde b. ICD-Sonde in rechtsventrikulärer Position c. Stillgelegte rechtsventrikuläre Schrittmachersonde d. Linksventrikuläre Schrittmachersonde im Sinus coronarius

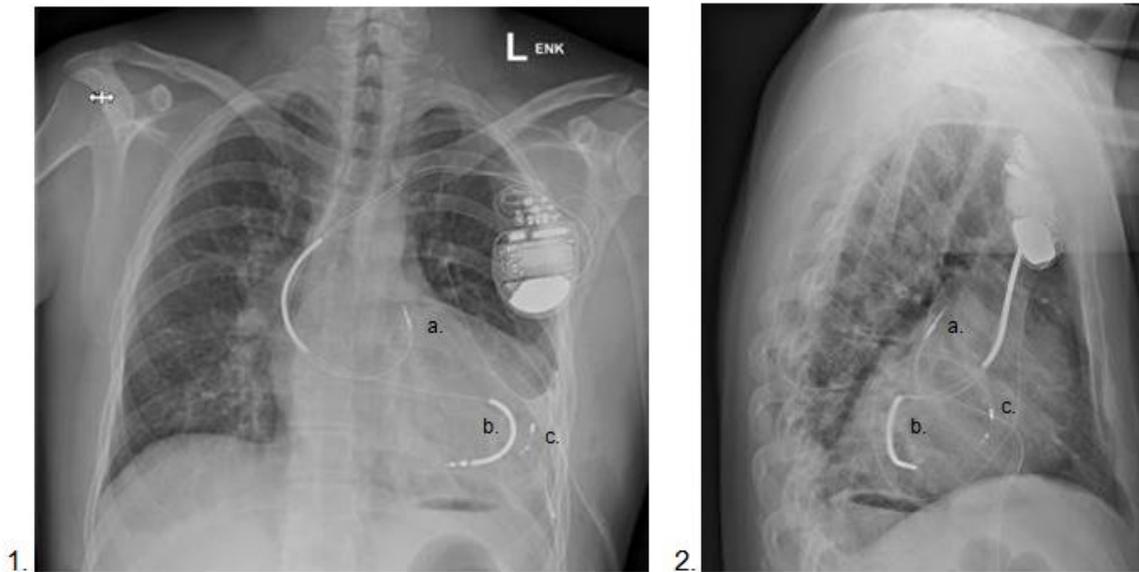


Abb. 2 Röntgen-Aufnahmen posteroanterior (1.) und lateral (2.) eines epimyokardialen CRT-D-Systems bei einem Patienten mit d-TGA nach Vorhofumkehr mit morphologisch rechtem Systemventrikel.

a. Linksatriale Schrittmachersonde b. Transvenöse linksventrikuläre ICD-Sonde in morphologisch linkem subpulmonalem Ventrikel c. Rechtsventrikuläre Schrittmachersonde in epimyokardialer Position an der Vorderwand des morphologisch rechten Systemventrikels

2.3.4 Komplikationen

Die Komplikationen, die mit einer CRT-Implantation einhergehen, lassen sich mit denen einer regulären Schrittmacherimplantation vergleichen. Dazu gehören intraoperative Komplikationen, wie Verletzung des umliegenden Gewebes und daraus resultierender Blutung. Es kann zu Infektionen kommen, weshalb prophylaktisch vor Implantation eine intravenöse Antibiose verabreicht wird. Zu den Langzeitkomplikationen gehören Dislokation der Schrittmachersonden oder Funktionsausfall durch z.B. defekte Batterien. Letztendlich können diese Komplikationen in einzelnen Fällen auch zum Tode führen [45].

Wenn auch die Komplikationen bei CRT-Implantation höher sind als bei der Implantation von Ein- oder Zweikammerschrittmacher, ist die absolute Zahl an Komplikationen dennoch als relativ gering einzuschätzen [46]. Die größten retrospektiven Studien über CRT bei Kindern und Erwachsenen mit angeborenem Herzfehler zeigten eine Rate von 9-19% für akute Komplikation, für Versagen oder Dislokation der Sonden im Verlauf bei 7-11% [14, 15, 42].

2.3.5 Herztransplantation

Sollten alle medikamentösen Möglichkeiten ausgeschöpft sein und der Patient spricht auch nicht auf die CRT an, steht als Ultima Ratio noch die Herztransplantation zur Verfügung. Trotz zunehmender operativer Korrekturmaßnahmen, bleibt der angeborenen Herzfehler die

häufigste Indikation für eine Herztransplantation im Kindesalter [47]. Diese ist jedoch besonders im pädiatrischen Bereich durch einen Mangel an Spenderherzen stark limitiert.

Bei Neugeborenen auf der Warteliste ist die Mortalität besonders hoch und so sterben 25% dieser Patienten bevor sie ein passendes Spenderorgan finden [48]. Risikofaktoren die dazu beitragen sind die Notwendigkeit von invasiven Unterstützungsmaßnahmen (z.B. extrakorporale Membranoxygenierung, maschinelle Beatmung), Gewicht unter 3 kg und angeborener Herzfehler mit notwendiger Prostaglandingabe [48]. Eine andere Studie zeigte eine Mortalität von 40% innerhalb 6 Monate auf der Warteliste für Kinder unter Therapie mit positiv inotropen Medikamenten oder unter maschineller Beatmung [49].

Die hohe Wartelisten-Mortalität resultiert jedoch nicht nur aus der Spenderknappheit, sondern auch aus dem Mangel an ventrikulären Unterstützungssystemen (Ventricular Assist Devices, VAD), die auf Kinder mit angeborenen Herzfehlern angepasst sind. Wenige Unternehmen versuchen Systeme zu entwickeln, die die besonderen Bedürfnisse der Kinder erfüllen. Eines stellt das EXCOR® Pediatric von Berlin Heart dar, ein speziell für Kinder zugelassenes Herzunterstützungssystem [50].

Wenn ein Spenderherz erfolgreich transplantiert wurde, beträgt die Ein-Jahres-Mortalität für Kinder mit angeborenem Herzfehler 10-20% [47]. Besonders Patienten mit univentrikulärem Herz sind hierbei gefährdet [51]. Risikofaktoren, die zu einer höheren Mortalitätsrate nach Transplantation beitragen, sind die koronare Transplantatvaskulopathie, lymphoproliferative Erkrankungen und die akute Abstoßungsreaktion [52].

Nach erfolgter Herztransplantation geben die meisten Langzeitüberlebenden eine hohe Lebensqualität an [53]. Das mediane Überleben bei Kindern beträgt 16,5 Jahre und für Erwachsene 10,8 Jahre [54]. Jedoch sind Herztransplantationen sehr selten und häufig muss auf entsprechende Alternativen und Übergangslösungen ausgewichen werden.

2.4 Fragestellung

Im Folgenden wird in einer multizentrischen retrospektiven Studie mit 105 Patienten und einem Follow-up von 5,3 Jahren das Ansprechen (Response) auf die kardiale Resynchronisationstherapie anhand von elektro- und echokardiographischen, laborchemischen und klinischen Parametern ausgewertet. Außerdem wird das Überleben und Freiheit von Herztransplantation untersucht. Es soll herausgefunden werden, welche Patienten das beste Ansprechen und Langzeitüberleben zeigen und somit am meisten von einer CRT profitieren.

3 Material und Methodik

3.1 Studiendesign

In der vorliegenden retrospektiven multizentrischen Studie wurde mittels eines Fragebogens bei insgesamt 105 Kindern und Erwachsenen mit angeborenem Herzfehler aus 11 kinder-kardiologischen Zentren das Outcome nach kardialer Resynchronisationstherapie untersucht.

Der anonymisierte Fragebogen beinhaltete das Geschlecht, das jetzige Alter, die kardialen Diagnosen, das Implantationsdatum des CRT-Gerätes und eine vorherige Schrittmachertherapie. Primäre Endpunkte stellten Tod und Herztransplantation dar. Eintretene primäre Endpunkte sollten mit Datum und Grund angegeben werden. Außerdem wurde eine mögliche Explantation unter Angabe des Grundes abgefragt. Die sekundären Endpunkte QRS-Zeit, systemventrikuläre Ejektionsfraktion, systemventrikulärer endsystolischer (SVES)-Durchmesser, systemventrikulärer enddiastolischer (SVED)-Durchmesser, das NYHA-Stadium und der NT-proBNP-Wert sollten jeweils vor Implantation, 6-12 Monate nach Implantation, 1-2 Jahre nach Implantation und zum aktuellen Zeitpunkt mit entsprechendem Datum angegeben werden. Zusätzlich wurden das Gewicht und die Größe des Patienten vor Implantation und zum aktuellen Untersuchungsdatum abgefragt.

Der Fragebogen wurde an kinder-kardiologische Zentren in Deutschland und Österreich versendet. An der Studie haben sich die Zentren der folgenden Städte beteiligt: Berlin, Wien, Gießen, Duisburg, Bad Oeynhausen, Graz, Erlangen, Aachen, Kiel, Tübingen und Homburg.

Es wurden Kinder und Erwachsene mit angeborenem Herzfehler eingeschlossen, die zwischen 2004 und 2018 eine kardiale Resynchronisationstherapie erhielten. Weitere Einschlusskriterien waren eine Herzinsuffizienz des morphologisch rechten oder linken Systemventrikels mit einer Ejektionsfraktion von $\leq 55\%$, NYHA II-IV, QRS ≥ 120 ms und eine optimale medikamentöse Herzinsuffizienz-Therapie nach den aktuellen Leitlinien der ESC vor Implantation des CRT-Gerätes.

Um die nötigen Daten zu erheben, musste ein EKG erstellt und eine Echokardiographie durchgeführt werden. Hierbei wurde die QRS-Dauer anhand des EKGs abgemessen und mittels Echokardiographie SVEF, SVESD und SVEDD bestimmt. Außerdem sollte das NYHA-Stadium erhoben und eine Blutentnahme durchgeführt werden, durch die der NT-proBNP-Wert ermittelt wird. Die in der Studie zu untersuchenden Parameter wurden bereits im Rahmen der regulären Nachsorge erhoben.

3.2 Elektro- und Echokardiographie

Die Elektrokardiographie (EKG) ist eine Untersuchung, die die elektrische Aktivität des Herzens misst. Insbesondere die Breite des QRS-Komplexes stellt einen Indikator für interventrikuläre Dyssynchronie dar. So ist unter anderem eine QRS-Dauer von über 150ms ein Bestandteil der Indikationsstellung beim Erwachsenen zur CRT [32].

Des Weiteren ist die Echokardiographie ein wichtiges Hilfsmittel, um die Funktion des Herzens abzubilden. Hierbei wurde in der Studie ein besonderer Fokus auf die systemventrikuläre Ejektionsfraktion (SVEF) gelegt, die für die Diagnose einer Herzinsuffizienz mit reduzierter Pumpfunktion entscheidend ist.

Die Ejektionsfraktion errechnet sich aus den systemventrikulären endsystolischen und enddiastolischen Werten. Die systemventrikulären endsystolischen (SVES) und enddiastolischen (SVED) Durchmesser sind eigenständige Prognoseparameter für die Mortalität und das Auftreten von kardialen Ereignissen wie z.B. der plötzliche Herztod [55, 56].

Da ca. die Hälfte der Patienten zum Zeitpunkt der CRT-Implantation unter 18 Jahren war, wurde ein Z-Score für die echokardiographischen Werte verwendet. Dieser wurde mithilfe der DuBois-Formel zur Berechnung der Körperoberfläche berechnet. Der Z-Score nach Pettersen et al. [57] ist hierbei für echokardiographische Parameter, erhoben durch den M-Mode, bei Kindern im Alter von einem Tag bis 18 Jahre gültig. Um die unterschiedlichen Patientengruppen miteinander vergleichen zu können, wurde der Z-Score in allen Altersklassen angewandt.

3.3 Natriuretische Peptide

Das Herz hat neben der Blutzirkulation auch eine endokrine Funktion und reguliert über die Hormone atriales natriuretisches Peptid (ANP) und „brain natriuretic peptide“ (BNP) kardiovaskuläre und renale Vorgänge [58]. Das Hormon ANP wird dabei hauptsächlich in den Vorhöfen und BNP im linken Ventrikel sezerniert, wobei letzterem eine große Bedeutung in der Herzinsuffizienzdiagnostik beigemessen wird [59]. Produziert wird das Hormon als proBNP bei ventrikulärer Hypertrophie, Inflammation, Fibrose oder Dehnung der Kardiomyozyten und wird anschließend von diesen sezerniert. Hierbei wird das Prohormon in das aktive Hormon BNP und den inaktiven Teil NT-proBNP aufgeteilt. Da das aktive BNP eine sehr geringe Plasmahalbwertszeit aufweist, wird in der Diagnostik häufig das stabilere NT-proBNP gemessen [60].

Erhöhte NT-proBNP-Werte lassen sich somit bei Patienten mit ventrikulärer Dysfunktion nachweisen und korreliert hierbei mit hohen ventrikulären Füllungsdrücken und der Schwere der Herzinsuffizienz [61]. Des Weiteren hängt die Hormonaktivierung mit der NYHA-Klasse und der systemventrikulären Funktion zusammen, die zur Evaluation des angeborenen Herzfehlers bei Kindern oder Erwachsenen verwendet werden [62]. So zeigen Patienten mit komplexen Herzfehlern signifikant höhere BNP-Werte als Patienten mit milden Defekten [63]. Die Plasmakonzentration von NT-proBNP kann also den Schweregrad von angeborenen Herzfehlern bei Kindern und Erwachsenen abbilden und eine Aussage über das Ausmaß der Herzinsuffizienz treffen [64].

3.4 Statistische Analyse

Die statistische Analyse wurde mit dem Statistikprogramm SPSS Version 26.0 für Windows durchgeführt und ein Signifikanzniveau $p < 0,05$ festgelegt. Nominale Merkmale wurden als Häufigkeiten in Prozent und absoluten Zahlen angegeben. Ordinale und metrische Merkmale wurden als Mittelwert mit Standardabweichung (MW \pm SD) oder als Median mit Spannweite angegeben. Für die Testung von unabhängigen Stichproben wurden der Mann-Whitney-U-Test bei ordinalen und metrischen Variablen und der Chi-Quadrat-Test bei nominalen Variablen verwendet.

Die primären Endpunkte wurden durch Kaplan-Meier-Kurven dargestellt und mittels Log-Rank-Test auf Signifikanz überprüft. Die sekundären Endpunkte wurden durch den Wilcoxon-Test bei verbundenen Stichproben ausgewertet. Um den Parameter zu ermitteln, der den größten Einfluss auf das Ansprechen auf die kardiale Resynchronisationstherapie und auf das Überleben bzw. Freiheit von Herztransplantation hat, wurde eine multivariate binär logistische Regression verwendet.

4 Ergebnisse

4.1 Studienpopulation

In der vorliegenden Studie wurden 105 Patienten nachbeobachtet, von denen 68,6% (n=72) männlich und 31,4% (n=33) weiblich waren. Das mediane Alter bei Implantation betrug 19,5 Jahre und reichte von wenigen Monaten bis 69 Jahre. Dabei gehörten 45,7% der Altersgruppe 0 bis 17 Jahre an und 53,3% der Altersgruppe über 18 Jahre.

Von den 105 Patienten hatten 99 Patienten einen angeborenen Herzfehler und 5 Patienten eine dilatative Kardiomyopathie, welche nicht ischämiebedingt war. Bei einem Patienten lagen keine Angaben zur Diagnose vor. Einen morphologisch linken Systemventrikel

besaßen 71,4% (n=75), einen morphologisch rechten Systemventrikel 27,6% (n=29). Zwei Patienten wiesen ein univentrikuläres Herz mit morphologisch rechten Systemventrikel auf, davon einer mit hypoplastischem Linksherzsyndrom. Vor Implantation bestand bei 59,0% (n=62) der Patienten bereits ein AV-Block 3. Grades und 72,4% (n=76) der Patienten hatten vor der kardialen Resynchronisationstherapie eine vorherige Schrittmachertherapie.

Den größten Anteil der Patientenpopulation machten Patienten mit I-TGA mit 19,2% aus, gefolgt von TOF (18,3%) und d-TGA (14,4%). Einen AVSD, ASD oder VSD hatten 14,4% und einen Double outlet right ventricle (DORV) 9,6%. Eine Aortenanomalie wiesen 6,7% und eine Ebstein-Anomalie 3,8% der Patienten auf. In der Patientenpopulation hatten 5,8% einen kongenitalen AV-Block 3. Grades ohne weitere strukturelle Herzerkrankungen. Jeweils ein Patient hatte ein hypoplastisches Linksherzsyndrom, einen Situs inversus totalis und ein univentrikuläres Herz.

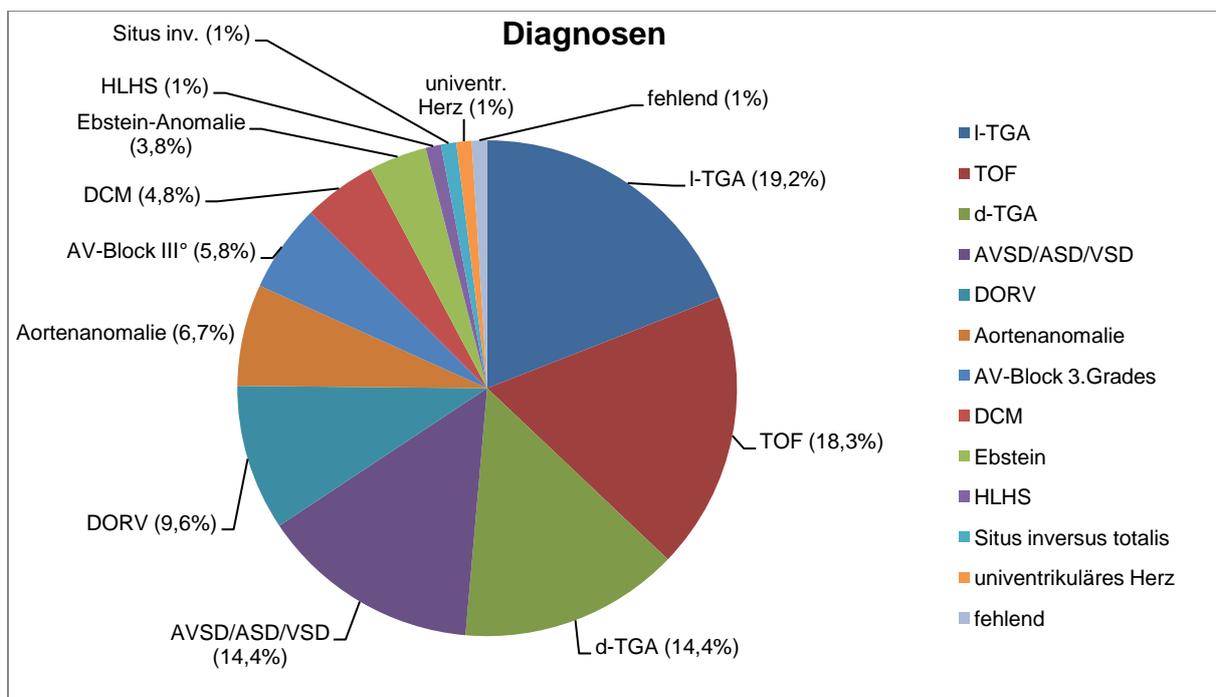


Abb. 3 Diagnosen des Patientenkollektivs

I-TGA: L-Transposition der großen Arterien, d-TGA: D-Transposition der großen Arterien, TOF: Fallot'sche Tetralogie, AVSD: Atrioventrikulärer Septumdefekt, ASD: Vorhofseptumdefekt, VSD: Ventrikelseptumdefekt, DORV: Double outlet right ventricle, DCM: dilatative Kardiomyopathie, HLHS: hypoplastisches Linksherzsyndrom

Aufgeteilt nach Systemventrikel machten I-TGA und d-TGA den größten Anteil an Diagnosen bei Patienten mit morphologisch rechtem Systemventrikel aus. Weitere Diagnosen mit morphologisch rechtem Systemventrikel waren TOF, DORV, hypoplastisches Linksherzsyndrom und univentrikuläres Herz. Die genaue Verteilung ist der Tabelle 1 zu entnehmen.

Diagnosen	Morphologisch linker Systemventrikel		Morphologisch rechter Systemventrikel	
	Anzahl	Prozent [%]	Anzahl	Prozent [%]
insgesamt	75	100	29	100
TOF	17	23,0	2	6,9
AVSD/ASD/VSD	15	20,3		
DORV	9	12,2	1	3,5
Aortenanomalien	7	9,5		
d-TGA	6	8,1	9	31,0
AV-Block III°	6	8,1		
DCM	5	6,8		
I-TGA	4	5,4	15	51,7
Ebstein	4	5,4		
Situs inversus totalis	1	1,4		
Univentrikuläres Herz			2	7,0

Tab. 1 Diagnosen aufgeteilt nach Morphologie des Systemventrikels

4.2 Response

Das Ansprechen auf die CRT (Response) wurde anhand von echo- und elektrokardiographischen Untersuchungsparametern festgelegt. So wurden die Responder als Patienten mit Verbesserung der Ejektionsfraktion, und/oder Verringerung der QRS-Zeit vor und 6 bis 12 Monate nach CRT-Implantation definiert. Non-Responder sind somit die Patienten, bei denen sich zwischen den zwei Untersuchungszeitpunkten die Ejektionsfraktion nicht verändert oder verringert hat, und/oder die QRS-Zeit nicht verändert oder verlängert hat.

Insgesamt zählten 80 Patienten (76,2%) zu den Respondern und 19 Patienten (18,1%) zu den Non-Respondern. Bei 6 (5,7%) Patienten konnte diesbezüglich aufgrund von fehlenden Daten keine Aussage getroffen werden.

In der Gruppe der Responder hatten vor Implantation 61,3% einen AV-Block 3. Grades. Im Vergleich dazu hatten in der Gruppe der Non-Responder mit 52,6% etwas weniger Patienten einen AV-Block 3. Grades ($p=0,612$). In der Gruppe der Responder haben 81,3% der Patienten eine vorherige Schrittmachertherapie erhalten, in der Gruppe der Non-Responder 66,7% Patienten ($p=0,174$).

Von den Respondern haben 22,5% den gemeinsamen Endpunkt bestehend aus Tod oder Herztransplantation erreicht und von den Non-Respondern mit 36,8% deutlich mehr ($p=0,196$). In der Gruppe der Responder lag die QRS-Zeit vor Implantation bei $173,27 \pm 31,61$ ms. In der Gruppe der Non-Responder lag sie mit $154,32 \pm 24,77$ ms signifikant niedriger ($p=0,020$).

Es wurde die QRS-Dauer mittels multivariater binär logistischer Regression als größter Einflussfaktor auf die Response ermittelt. Patienten mit einer QRS-Zeit über 140ms vor CRT-Implantation wiesen das beste Ansprechen auf die kardiale Resynchronisationstherapie auf ($p=0,020$).

	Responder (n=80)	Non-Responder (n=19)	p-Wert
Geschlecht [%]	m: 67,5; w: 32,5	m: 73,7; w: 26,3	$p=0,601$
Alter [Jahre]	$23,71 \pm 17,62$	$23,78 \pm 16,79$	$p=0,900$
Syst. Ventrikel [%]	LV: 72,2; RV: 27,8	LV: 68,4; RV: 31,6	$p=0,747$
Vorh. Schrittmachertherapie [%]	81,3	66,7	$p=0,174$
Endpunkt erreicht (Tod oder Herztransplantation) [%]	22,5	36,8	$p=0,196$
QRS-Zeit vor CRT-Impl. [ms]	$173,27 \pm 31,61$	$154,32 \pm 24,77$	$p=0,020$
QRS-Zeit nach CRT-Impl. [ms]	$168,54 \pm 35,079$	$172,00 \pm 22,58$	$p=0,535$
EF vor CRT-Impl. [%]	$32,34 \pm 10,35$	$30,99 \pm 8,42$	$p=0,607$
EF nach CRT-Impl. [%]	$41,59 \pm 14,90$	$43,60 \pm 13,43$	$p=0,781$
NYHA-Stadium vor CRT-Impl. [%]	I: 0,0 II: 50,0 III: 43,1 IV: 6,9	I: 0,0 II: 43,9 III: 46,3 IV: 9,8	$p=0,580$
NYHA-Stadium nach CRT-Impl. [%]	I: 36,6 II: 34,1 III: 22,0 IV: 7,3	I: 16,7 II: 45,8 III: 20,8 IV: 16,7	$p=0,455$
NT-proBNP vor CRT-Impl. [pg/ml]	$3047,51 \pm 5154,60$	$4372,65 \pm 4713,95$	$p=0,806$
NT-proBNP nach CRT-Impl. [pg/ml]	$3043,29 \pm 4825,10$	$4473,00 \pm 5075,83$	$p=0,951$

Tab. 2 Charakteristika der Patienten aufgeteilt nach Response

4.3 Vorherige Schrittmachertherapie

In der Patientenpopulation hatten 72,4% (n=76) bereits vor CRT-Implantation eine Schrittmachertherapie. Bei 21,9% (n=23) lag keine vorherige Schrittmachertherapie vor und bei 5,7% (n=6) wurde keine Angabe dazu gemacht.

Patienten mit vorheriger Schrittmachertherapie hatten vor CRT-Implantation mit $174,43 \pm 31,30$ ms eine signifikant höhere QRS-Zeit, als Patienten ohne vorherigen Schrittmacher mit einer QRS-Zeit von $157 \pm 28,01$ ms ($p=0,020$). Zum Follow-up lag zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied in der QRS-Zeit.

In der Gruppe mit vorheriger Schrittmachertherapie hat sich die QRS-Zeit von $174,43 \pm 31,30$ ms auf $167,52 \pm 35,17$ ms zum Follow-up verringert ($p=0,062$). In der Gruppe ohne vorherige Schrittmachertherapie hat sich die QRS-Zeit im Unterschied dazu von $157 \pm 28,01$ ms auf $165,54 \pm 33,60$ ms sogar verlängert ($p=0,172$).

Die Patienten mit vorheriger Schrittmachertherapie haben signifikant weniger häufig den gemeinsamen Endpunkt bestehend aus Tod oder Herztransplantation erreicht ($p=0,002$). Außerdem hatten die Patienten, die der Altersgruppe 18 Jahre und älter angehörten, signifikant weniger häufig eine vorherige Schrittmachertherapie ($p=0,046$).

Die Parameter EF ($p=0,002$), SVES-Z-Score ($p=0,023$), NYHA ($p=0,015$), und NT-proBNP ($p=0,041$) zeigten jeweils zum Follow-up signifikante Unterschiede, vor Implantation jedoch nicht. Die Gruppe der Patienten mit vorheriger Schrittmachertherapie verbesserte sich in den jeweiligen Parametern, während die Patienten ohne vorherige Schrittmachertherapie sich verschlechterten oder nicht signifikant veränderten.

So lag die EF vor Implantation in der Gruppe mit vorheriger Schrittmachertherapie bei $31,86 \pm 10,04\%$ und verbesserte sich zum Follow-up signifikant auf $44,73 \pm 13,12\%$ ($p=0,001$). In der Gruppe ohne vorherige Schrittmachertherapie lag die EF vor Implantation bei $32,46 \pm 10,03\%$ und sank zum Zeitpunkt der Erhebung der Daten auf $29,73 \pm 14,96\%$ ab ($p=0,496$).

Das NYHA-Stadium lag in der Gruppe mit vorheriger Schrittmachertherapie bei einem Median von NYHA-Stadium II (I: 0%; II: 52,1%; III: 42,5%; IV: 5,5%) und verschob sich zum Follow-up signifikant zugunsten NYHA-Stadium I (I: 31,4%; II: 41,2%; III: 19,6%; IV: 7,8%; $p=0,001$). In der Gruppe ohne vorherige Schrittmachertherapie lag der Median vor Implantation bei NYHA-Stadium III (I: 0%; II: 36,4%; III: 45,5%; IV: 18,2%) und veränderte sich nicht signifikant mit einem Median von NYHA-Stadium III zum Follow-up (I: 7,7%; II: 30,8%; III: 38,5%; IV: 23,1%; $p=0,739$).

Der NT-proBNP-Wert betrug in der Gruppe mit vorheriger Schrittmachertherapie $2970,43 \pm 5374,91$ pg/ml und sank zum Follow-up nach CRT auf $2383,16 \pm 3733,57$ pg/ml ($p=0,078$). In

der Gruppe ohne vorherige Schrittmachertherapie stieg der NT-proBNP von $4500,66 \pm 4578,57$ pg/ml auf $6087,91 \pm 6663,75$ pg/ml ($p=0,735$).

	vorherige Schrittmachertherapie (n=76)	keine vorherige Schrittmachertherapie (n=23)	p-Wert
Geschlecht [%]	m: 67,1; w: 32,9	m: 73,9; w: 26,1	p=0,537
Alter [Jahre]	21,95 ± 16,91	28,78 ± 17,23	p=0,078
Syst. Ventrikel [%]	LV: 74,3; RV: 25,7	LV: 69,6; RV: 30,4	p=0,821
Response [%]	Resp.: 83,6 Non-Resp.: 16,4	Resp.: 70,0 Non-Resp.: 30,0	p=0,174
Endpunkt erreicht (Tod oder Herztransplantation) [%]	19,7	52,2	p=0,002
QRS-Zeit vor CRT-Impl. [ms]	174,43 ± 31,30	150,20 ± 18,61	p=0,020
QRS-Zeit nach CRT-Impl. [ms]	167,52 ± 35,17	165,54 ± 33,60	p=0,812
EF vor CRT-Impl. [%]	31,86 ± 10,04	32,46 ± 10,03	p=0,994
EF nach CRT-Impl. [%]	44,73 ± 13,12	29,73 ± 14,96	p=0,002
NYHA-Stadium vor CRT-Impl. [%]	I: 0,0 II: 52,1 III: 42,5 IV: 5,5	I: 0,0 II: 36,4 III: 45,5 IV: 18,2	p=0,099
NYHA-Stadium nach CRT- Impl. [%]	I: 31,4 II: 41,2 III: 19,6 IV: 7,8	I: 7,7 II: 30,8 III: 38,5 IV: 23,1	p=0,015
NT-proBNP vor CRT-Impl. [pg/ml]	2970,43 ± 5374,91	4500,66 ± 4578,57	p=0,129
NT-proBNP nach CRT-Impl. [pg/ml]	2383,16 ± 3733,57	6087,91 ± 6663,75	p=0,041

Tab. 3 Charakteristika der Patienten aufgeteilt nach Vorhandensein einer vorherigen Schrittmachertherapie

4.4 Morphologie des Systemventrikels

4.4.1 Morphologisch linker und rechter Systemventrikel

In der Studienpopulation gab es 75 Patienten (71,4%) mit morphologisch linkem Systemventrikel und 29 Patienten (27,6%) mit morphologisch rechtem Systemventrikel. Zwei

Patienten (1,9%) wiesen ein univentrikuläres Herz mit morphologisch rechtem Systemventrikel auf, davon einer mit hypoplastischem Linksherzsyndrom. Bei einem Patienten wurde zur Morphologie des Systemventrikels keine Angabe gemacht.

Die Patientengruppe mit morphologisch linkem Systemventrikel war mit $20,83 \pm 16,69$ Jahren signifikant jünger, als die Gruppe mit morphologisch rechtem Systemventrikel mit einem Alter von $31,65 \pm 16,06$ Jahren ($p=0,001$). Außerdem erreichten die Patienten mit morphologisch linkem Systemventrikel signifikant weniger häufig den primären Endpunkt im Vergleich zu den Patienten mit morphologisch rechtem Systemventrikel ($p=0,039$). Dahingegen gab es keine signifikanten Unterschiede bei Geschlecht, vorheriger Schrittmachertherapie oder Response auf CRT zwischen den beiden Gruppen.

Die sekundären Endpunkte verbesserten sich von vor Implantation des CRT-Gerätes zum Follow-up in der Gruppe mit morphologisch linkem Systemventrikel, während sich die Parameter in der Gruppe mit morphologisch rechtem Systemventrikel nicht veränderten oder sogar verschlechterten.

So betrug die QRS-Zeit in der Gruppe mit morphologisch linkem Systemventrikel vor Implantation $168,48 \pm 30,79$ ms und sank zum Follow-up auf $161,88 \pm 35,77$ ms ($p=0,055$). In der Gruppe mit morphologisch rechtem Systemventrikel betrug die QRS-Zeit vor Implantation $172,93 \pm 32,09$ ms und stieg zum Follow-up auf $181,06 \pm 24,60$ ms an ($p=0,328$).

Die EF verbesserte sich in der Gruppe mit morphologisch linkem Systemventrikel von $32,64 \pm 10,88\%$ vor Implantation signifikant auf $44,25 \pm 14,29\%$ zum Follow-up ($p=0,005$). In der Gruppe mit morphologisch rechtem Systemventrikel betrug die EF vor Implantation $31,54 \pm 6,24\%$ und stieg nur leicht auf $33,42 \pm 13,40\%$ an ($p=0,476$).

In der Gruppe mit morphologisch linkem Systemventrikel betrug der Median vor Implantation NYHA-Stadium II (I: 0%; II: 54,2%; III: 38,9%; IV: 6,9%) und verschob sich signifikant zum Follow-up zugunsten NYHA-Stadium I und II (I: 32,0%; II: 40,0%; III: 22,0%; IV: 6,0%; $p=0,001$). Das NYHA-Stadium in der Gruppe mit morphologisch rechtem Systemventrikel betrug vor Implantation im Median III (I: 0%; II: 34,5%; III: 55,2%; IV: 6,9%). Auch zum Follow-up lag der Median bei NYHA-Stadium III (I: 11,8%; II: 35,3%; III: 23,5%; IV: 29,4%; $p=0,813$).

Der NT-proBNP-Wert lag in der Gruppe mit morphologisch linkem Systemventrikel vor Implantation bei $3648,79 \pm 5620,66$ pg/ml und sank signifikant zum Follow-up auf $2436,85 \pm 3645,37$ pg/ml ab ($p=0,006$). In der Gruppe mit morphologisch rechtem Systemventrikel lag der NT-proBNP vor Implantation bei $2032,66 \pm 2828,14$ pg/ml und stieg auf $4989,53 \pm 6637,20$ pg/ml an ($p=0,169$).

	Morph. linker Systemventrikel (n=75)	Morph. rechter Systemventrikel (n=29)	P-Wert
Geschlecht [%]	m: 65,3; w: 34,7	m: 75,9; w: 24,1	p=0,301
Alter [Jahre]	20,83 ± 16,69	31,65 ± 16,06	p=0,001
Vorh. Schrittmachertherapie [%]	77,1	75,0	p=0,821
Response [%]	81,4	78,6	p=0,747
Endpunkt erreicht (Tod oder Herztransplantation) [%]	21,3	41,4	p=0,039
QRS-Zeit vor CRT-Impl. [ms]	168,48 ± 30,79	172,93 ± 32,09	p=0,568
QRS-Zeit nach CRT-Impl. [ms]	161,88 ± 35,77	181,06 ± 24,60	p=0,004
EF vor CRT-Impl. [%]	32,64 ± 10,88	31,54 ± 6,24	p=0,643
EF nach CRT-Impl. [%]	44,25 ± 14,29	33,42 ± 13,40	p=0,024
NYHA-Stadium vor CRT-Impl. [%]	I: 0,0 II: 54,2 III: 38,9 IV: 6,9	I: 0,0 II: 34,5 III: 55,2 IV: 6,9	p=0,231
NYHA-Stadium nach CRT-Impl. [%]	I: 32,0 II: 40,0 III: 22,0 IV: 6,0	I: 11,8 II: 35,3 III: 23,5 IV: 29,4	p=0,049
NT-proBNP vor CRT-Impl. [pg/ml]	3648,79 ± 5620,66	2032,66 ± 2828,14	p=0,269
NT-proBNP nach CRT-Impl. [pg/ml]	2436,85 ± 3645,37	4989,53 ± 6637,20	p=0,061

Tab. 4 Charakteristika der Patienten aufgeteilt nach der Morphologie des Systemventrikels

4.4.2 Univentrikuläres Herz

Der Patient mit einem univentrikulären Herzen war bei CRT-Implantation 14 Jahre alt und hatte bereits vorher einen Schrittmacher aufgrund eines AV-Block 3. Grades. Er zeigte nach 6-12 Monaten ein Ansprechen auf die CRT und erhielt bei einer Follow-up-Zeit von 129 Monaten noch immer die kardiale Resynchronisationstherapie. Zum Follow-up betrug die QRS-Zeit mit 200ms weniger als vor Implantation. Über die Ejektionsfraktion lagen keine Daten vor CRT-Implantation vor. Das NYHA-Stadium lag vor Implantation bei Stadium III und hat sich danach bis zum Follow-up bei Stadium II gehalten. Der NT-proBNP-Wert betrug vor Implantation 2296pg/ml, sank dann nach 6-12 Monaten auf 1692pg/ml ab und stieg wieder zum Follow-up auf 2869pg/ml an.

Die Patientin mit hypoplastischem Linksherzsyndrom und funktionell univentrikulärem Herz war bei CRT-Implantation 15 Jahre alt und hatte ebenfalls bei AV-Block 3. Grades eine vorherige Schrittmachertherapie. Sie zählte zu den Respondern nach 6-12 Monaten und erhielt nach 17 Monaten eine Herztransplantation. Die QRS-Zeit betrug vor CRT 180ms und veränderte sich nach CRT-Implantation nicht. Die Ejektionsfraktion stieg von 36% auf 41% an. Das NYHA-Stadium lag vor Implantation bei Stadium III und blieb während der Nachbeobachtung bei Stadium III. Der NT-proBNP-Wert betrug vor Implantation 980pg/ml und verringerte sich nach Implantation auf 880pg/ml.

Diagnose	univentrikuläres Herz		hypoplastisches Linksherzsyndrom	
Geschlecht	männlich		weiblich	
Alter bei Impl. [Jahre]	14		15	
Morph. Systemventrikel	rechts		rechts	
AV-Block III°	ja		ja	
Vorh. Schrittmachertherapie	ja		ja	
Response	ja		ja	
Endpunkt erreicht (Tod oder Herztransplantation)	nein		ja (Herztransplantation)	
Follow-up-Zeit [Monate]	129		17	
	vor CRT-Impl.	nach CRT-Impl.	vor CRT-Impl.	nach CRT-Impl.
QRS-Zeit [ms]	220	200	180	180
Ejektionsfraktion [%]		22,63	36,00	41,00
NYHA [Stadium]	3	2	3	3
NT-proBNP [pg/ml]	2296	2869	980	880

Tab. 5 Charakteristika der Patienten mit univentrikulärem Herzen

4.5 Dilatative Kardiomyopathie

In dem Patientenkollektiv wiesen 5 Patienten eine dilatative Kardiomyopathie auf, welche nicht ischämiebedingt war. Davon waren 4 Patienten männlich, eine Patientin weiblich. Alle hatten einen morphologisch linken Systemventrikel. Ein Patient hatte einen AV-Block 3. Grades und 3 Patienten eine vorherige Schrittmachertherapie. Das Alter bei Implantation

betrug $28,60 \pm 26,93$ Jahre, der Median 16 Jahre und reichte von 3 bis 65 Jahren. Das Follow-up betrug im Median 19 Monate und reichte von 17 bis 49 Monate. Insgesamt 2 Patienten erreichten den primären Endpunkt. Ein Patient verstarb nach 17 Monaten und galt als Non-Responder. Die übrigen Patienten galten als Responder, wobei ein Patient nach 22 Monaten eine Herztransplantation erhielt.

Vor CRT-Implantation betrug die QRS-Zeit $140 \pm 20,72$ ms und stieg zum Follow-up auf $160,50 \pm 49,00$ ms an. Die Ejektionsfraktion betrug vor CRT-Implantation $22,46 \pm 7,58\%$ und verbesserte sich auf $34,56 \pm 13,90\%$. Das NYHA-Stadium betrug vor CRT-Implantation im Mittel bei Stadium III und verschob sich zum Follow-up zugunsten des Stadiums II. Der NT-proBNP-Wert betrug vor Implantation $4101,20 \pm 4146,62$ pg/ml und verringerte sich zum Follow-up auf $2730,25 \pm 4258,17$ pg/ml.

DCM [n]	5
Geschlecht [n]	m: 4; w: 1
Alter [Jahre]	$28,60 \pm 26,93$
Vorh. Schrittmachertherapie [n]	3
Response [n]	4
Endpunkt erreicht (Tod oder Herztransplantation) [n]	2
QRS-Zeit vor CRT-Impl. [ms]	$140 \pm 20,72$
QRS-Zeit nach CRT-Impl. [ms]	$160,50 \pm 49,00$
EF vor CRT-Impl. [%]	$22,46 \pm 7,58$
EF nach CRT-Impl. [%]	$34,56 \pm 13,90$
NYHA-Stadium vor CRT-Impl. [n]	I: 0 II: 1 III: 3 IV: 1
NYHA-Stadium nach CRT-Impl. [n]	I: 1 II: 2 III: 0 IV: 1
NT-proBNP vor CRT-Impl. [pg/ml]	$4101,20 \pm 4146,62$
NT-proBNP nach CRT-Impl. [pg/ml]	$2730,25 \pm 4258,17$

Tab. 6 Charakteristika der Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie

4.6 Primäre Endpunkte

Das mediane Follow-up betrug 64 Monate (5,3 Jahre) und reichte von 4 bis 224 Monate. Den gemeinsamen Endpunkt bestehend aus Tod oder Herztransplantation erreichten 26,7% (n=28) der Patienten. Davon sind 17,1% (n=18) der Patienten gestorben und 9,5% (n=10) wurden herztransplantiert.

Gründe für den Tod waren bei 5 Patienten die terminale Herzinsuffizienz, kardiale Dekompensation und plötzlicher Herztod. Bei 3 Patienten traten Komplikationen durch den Schrittmacher oder durch ein Ventricular-Assist-Device (VAD) auf und ein Patient verstarb nach einer kardialen Operation. Weitere Gründe waren eine Aneurysmaruptur, eine zerebrale Embolie und ein akutes Nierenversagen. Bei 5 Patienten wurden keine Angaben zum Grund des Versterbens gemacht. Nach Herztransplantation sind 4 von den 10 Patienten verstorben. Davon lag bei 2 Patienten ein primäres Transplantatversagen vor, bei einem Patienten ein Magenkarzinom und bei einem weiteren ein kombiniertes Leber- und Nierenversagen. Bei 4 Patienten musste das CRT-Gerät wegen einer Device-Infektion entfernt werden.

4.6.1 Gemeinsamer Endpunkt

1. Tod (n=18)
 - a. kardial (n=11)
 - terminale Herzinsuffizienz (n=3)
 - kardiale Dekompensation (n=2)
 - plötzlicher Herztod (n=1)
 - Schrittmacher-/VAD-Komplikationen (n=2)
 - Aneurysmaruptur (n=1)
 - nach kardialer OP (n=1)
 - „electrical storm“ (n=1)
 - b. extra-kardial (n=2)
 - zerebrale Embolie (n=1)
 - akutes Nierenversagen (n=1)
 - c. keine Angabe (n=5)
2. Herztransplantation (n=10)

Die Patienten, die den gemeinsamen Endpunkt erreichten, waren signifikant älter ($p=0,004$), insbesondere über 18 Jahre alt ($p=0,029$) mit morphologisch rechtem Systemventrikel ($p=0,039$), hatte keine vorherige Schrittmachertherapie ($p=0,002$), ein höheres NYHA-Stadium ($p=0,003$) und höheren NT-proBNP-Wert ($p=0,004$) vor CRT-Implantation.

Die QRS-Zeit betrug in der Gruppe, die den gemeinsamen Endpunkt erreichte, vor Implantation $162,92 \pm 30,08$ ms und stieg zum Follow-up signifikant auf $175,75 \pm 31,09$ ms an ($p=0,043$). In der Gruppe, die nicht den gemeinsamen Endpunkt erreichte, betrug die QRS-Zeit vor Implantation $171,82 \pm 31,27$ ms und sank zum Follow-up signifikant auf $163,55 \pm 34,81$ ms ab ($p=0,030$).

Die Ejektionsfraktion veränderte sich in der Gruppe, die den gemeinsamen Endpunkt erreichte, kaum von $30,46 \pm 10,56\%$ vor Implantation auf $30,71 \pm 13,73\%$ zum Follow-up ($p=0,721$). Dahingegen stieg in der Gruppe, die den Endpunkt nicht erreichte, die Ejektionsfraktion von $32,86 \pm 9,78\%$ auf $45,64 \pm 13,11\%$ signifikant an ($p<0,001$). Vor Implantation bestand bei der Ejektionsfraktion zwischen den zwei Gruppen kein signifikanter Unterschied ($p=0,351$). Zum Follow-up lag jedoch durch die starke Verbesserung der Ejektionsfraktion in der Gruppe, die den Endpunkt nicht erreichte, ein signifikanter Unterschied vor ($p=0,002$).

In der Gruppe, die den gemeinsamen Endpunkt erreichte, lag keine signifikante Veränderung des NYHA-Stadiums zwischen den zwei Zeitpunkten vor ($p=0,070$). Die Gruppe, die den Endpunkt nicht erreichte, zeigten jedoch eine signifikante Verbesserung des NYHA-Stadiums zum Follow-up ($p<0,001$).

Auch der NT-proBNP-Wert stieg in der Gruppe, die den Endpunkt erreichte, leicht an, zeigte aber keine signifikante Veränderung ($p=0,594$). In der Gruppe, die den Endpunkt nicht erreichte, sank der NT-proBNP-Wert signifikant von $1994,48 \pm 2453,13$ pg/ml auf $656,08 \pm 754,24$ /ml ab ($p=0,002$).

	Endpunkt erreicht (Tod oder Herztransplantation) (n=28)	Endpunkt nicht erreicht (Tod oder Herztransplantation) (n=77)	P-Wert
Geschlecht [%]	m: 67,9; w: 32,1	m: 68,8; w: 31,2	p=0,924
Alter [Jahre]	33,39 ± 20,86	20,07 ± 14,21	p=0,004
Syst. Ventrikel [%]	LV: 59,3; RV: 40,7	LV: 78,7; RV: 21,3	p=0,039
Vorh. Schrittmachertherapie [%]	55,6	84,7	p=0,002
Response [%]	72,0	83,8	p=0,196
QRS-Zeit vor CRT-Impl. [ms]	162,92 ± 30,08	171,82 ± 31,27	p=0,197
QRS-Zeit nach CRT-Impl. [ms]	175,75 ± 31,09	163,55 ± 34,81	p=0,151
EF vor CRT-Impl. [%]	30,46 ± 10,56	32,86 ± 9,78	p=0,351
EF nach CRT-Impl. [%]	30,71 ± 13,73	45,64 ± 13,11	p=0,002
NYHA-Stadium vor CRT-Impl. [%]	I: 0,0 II: 23,1 III: 57,7 IV: 10,2	I: 0,0 II: 57,3 III: 38,7 IV: 4,0	p=0,003
NYHA-Stadium nach CRT-Impl. [%]	I: 0,0 II: 20,0 III: 33,3 IV: 46,7	I: 35,8 II: 43,4 III: 18,9 IV: 1,9	p<0,001
NT-proBNP vor CRT-Impl. [pg/ml]	6947,01 ± 8128,71	1994,48 ± 2453,13	p=0,004
NT-proBNP nach CRT-Impl. [pg/ml]	8662,50 ± 5120,36	656,08 ± 754,24	p<0,001

Tab. 7 Charakteristika der Patienten aufgeteilt nach Erreichen des gemeinsamen Endpunktes

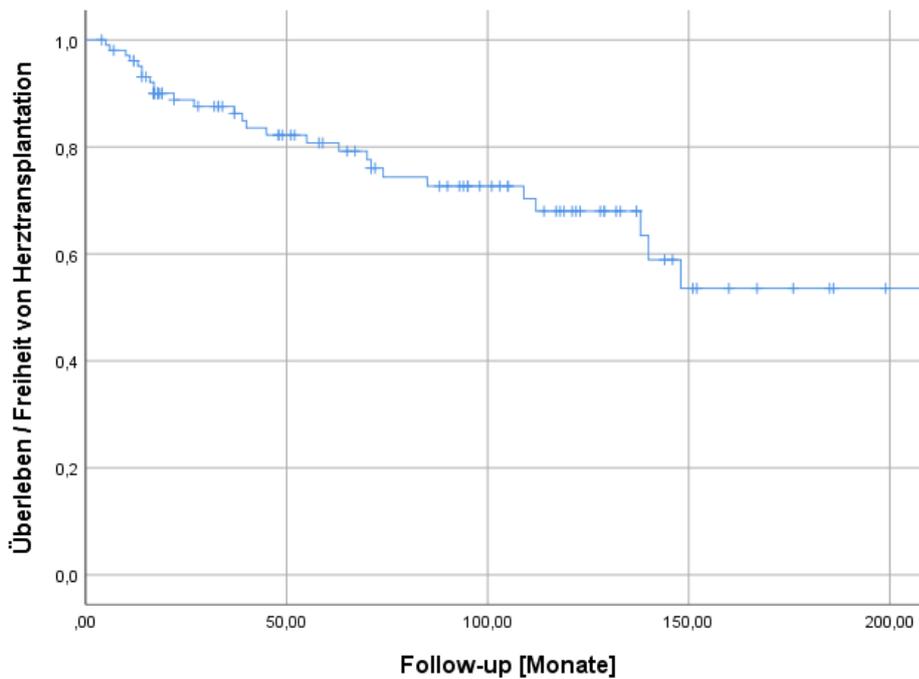


Abb. 4 Primärer Endpunkt (Tod oder Herztransplantation) im gesamten Patientenkollektiv

In der Patientenpopulation wiesen 7 Patienten ein Follow-up von unter 12 Monate auf, davon erhielten 3 Patienten innerhalb der ersten 12 Monate nach CRT-Implantation eine Herztransplantation und ein Patient verstarb. Ein Follow-up von unter 24 Monate bestand bei 33 Patienten, von denen 6 Patienten eine Herztransplantation erhielten und 5 Patienten verstarben. Von den 52 Patienten mit einem Follow-up von unter 5 Jahren erhielten 8 Patienten eine Herztransplantation und 20 Patienten verstarben. Insgesamt 53 Patienten erreichten ein Follow-up von mehr als 5 Jahren, von denen 2 Patienten eine Herztransplantation erhielten und 8 Patienten gestorben sind.

Anhand der multivariaten binär logistischen Regression konnte gezeigt werden, dass Alter und vorherige Schrittmachertherapie die größten Einflussfaktoren auf den primären Endpunkt darstellten. So erreichten jüngere Patienten ($p=0,004$) und Patienten mit vorheriger Schrittmachertherapie ($p=0,007$) weniger häufig den gemeinsamen Endpunkt.

Mittels Log-Rank-Test bei Kaplan-Meier-Kurven (Abb. 4-8) wurden die Altersgruppe, der morphologische Systemventrikel, AV-Block 3. Grades, eine vorherige Schrittmachertherapie und das Ansprechen auf die Therapie als signifikante Faktoren auf den gemeinsamen Endpunkt identifiziert. Es erreichte die Gruppe von Respondern ($p=0,032$) im Alter von 0 bis 17 Jahren ($p=0,010$) mit morphologisch linkem Systemventrikel ($p=0,038$), AV-Block 3. Grades ($p=0,011$) und einer vorherigen Schrittmachertherapie ($p=0,009$) signifikant weniger häufig den gemeinsamen Endpunkt. Dahingegen haben das Geschlecht, die QRS-Dauer und die Ejektionsfraktion vor Implantation keinen Einfluss auf den Endpunkt.

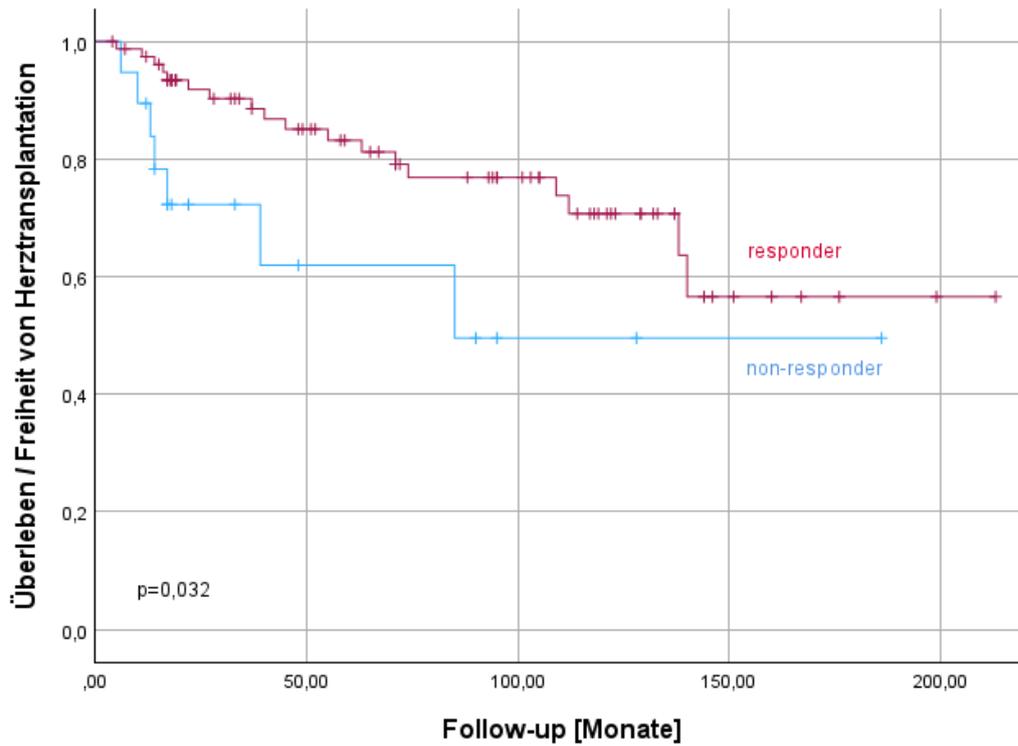


Abb. 5 Primärer Endpunkt (Tod oder Herztransplantation) aufgeteilt nach Response

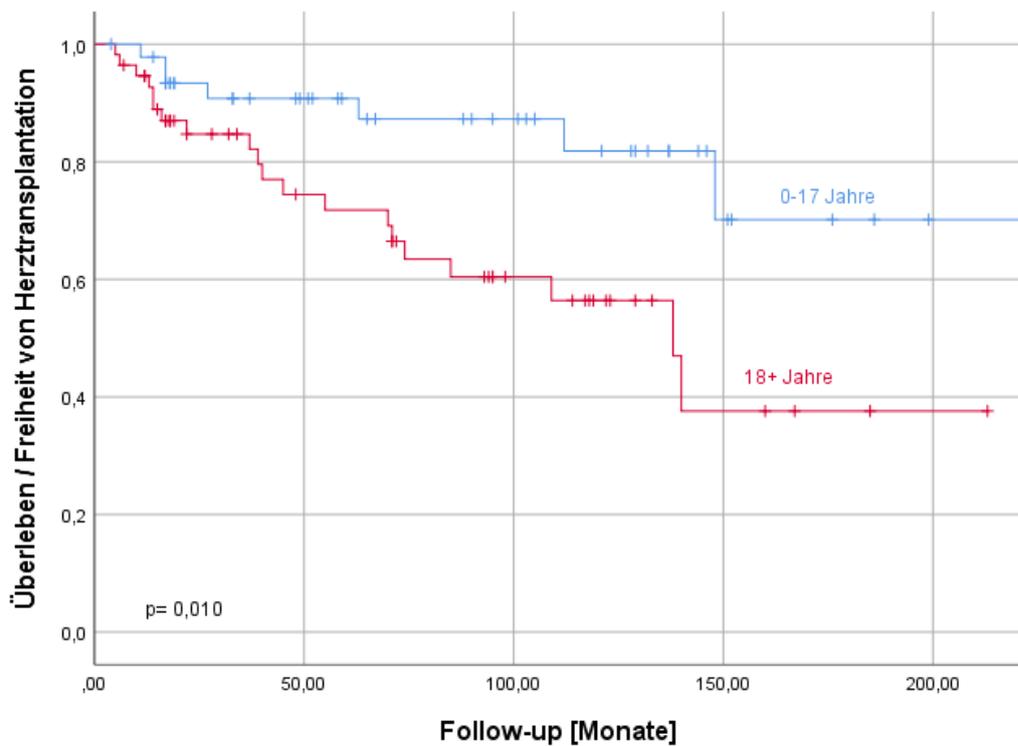


Abb. 6 Primärer Endpunkt (Tod oder Herztransplantation) aufgeteilt nach Altersgruppen

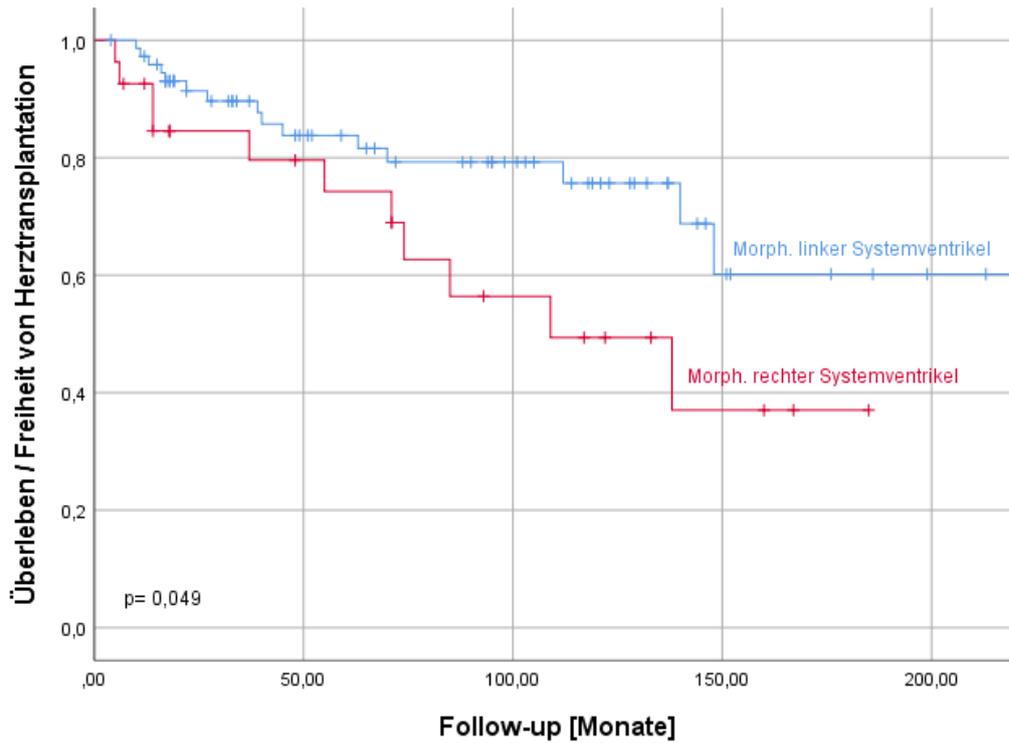


Abb. 7 Primärer Endpunkt (Tod oder Herztransplantation) aufgeteilt nach morphologischem Systemventrikel

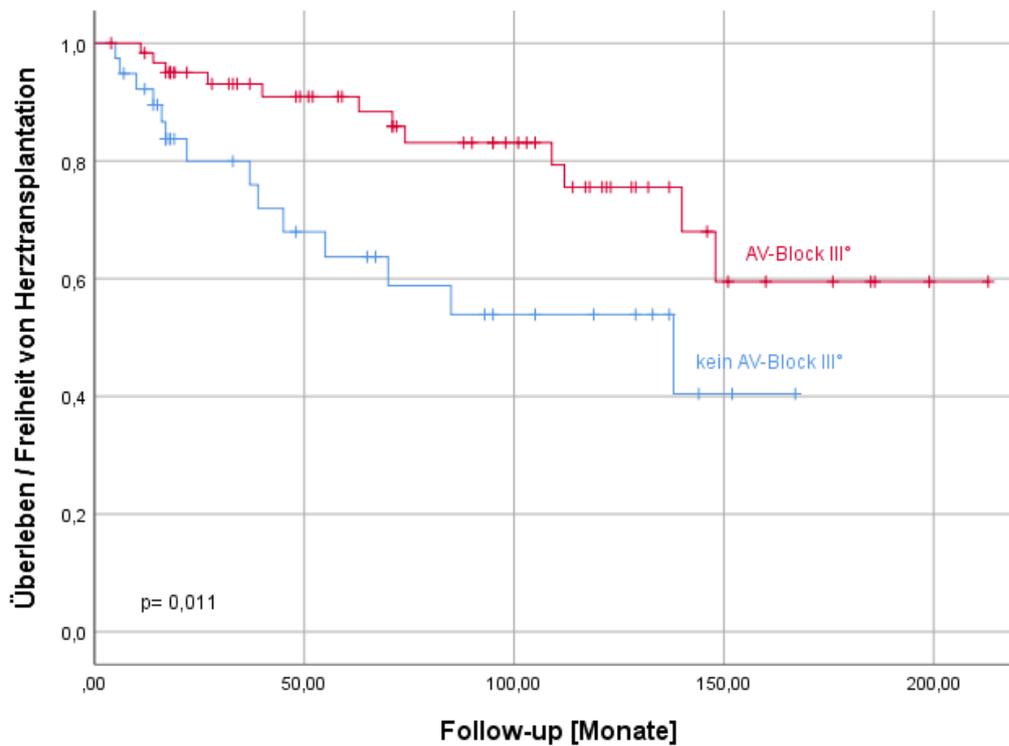


Abb. 8 Primärer Endpunkt (Tod oder Herztransplantation) aufgeteilt nach Vorhandensein von AV-Block 3. Grades

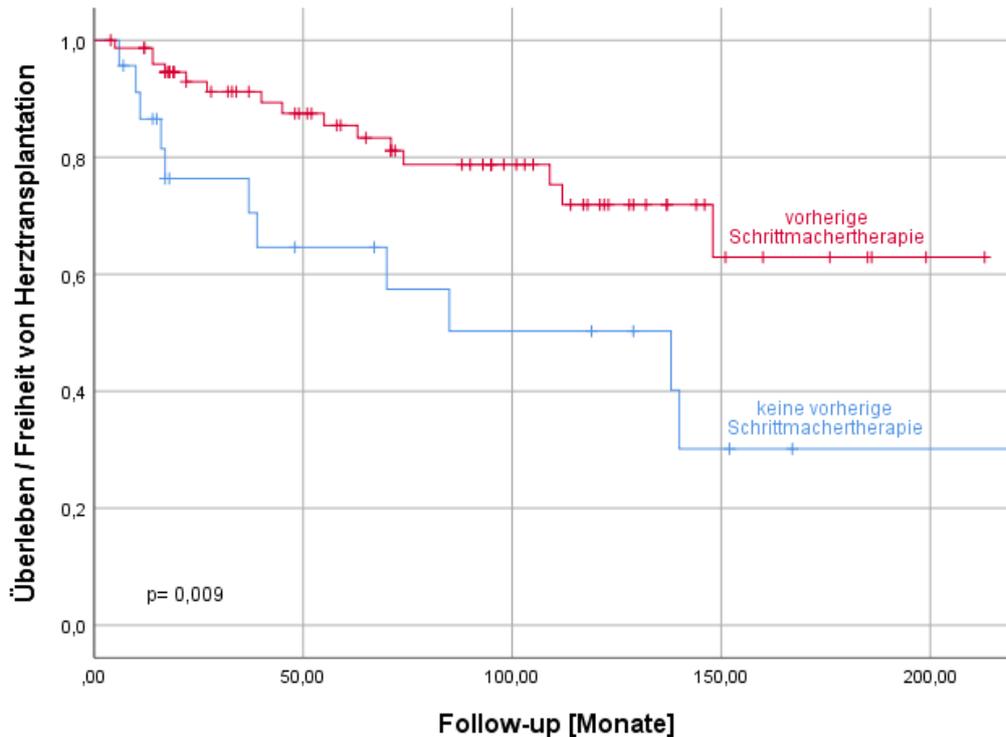


Abb. 9 Primärer Endpunkt (Tod oder Herztransplantation) aufgeteilt nach vorheriger Schrittmachertherapie

4.6.2 Isolierter Endpunkt Tod

Die Patienten, die gestorben sind, waren mit $36,65 \pm 21,11$ Jahren signifikant älter, als die, die den Endpunkt nicht erreicht haben mit $20,93 \pm 15,06$ Jahren ($p=0,004$). In der Gruppe, die den Endpunkt Tod erreicht haben, hatten 52,9% eine vorherige Schrittmachertherapie. Im Vergleich dazu lag die Prozentzahl mit 81,7% in der Gruppe, die den Endpunkt nicht erreichten, deutlich höher ($p=0,011$).

Die sekundären Endpunkte QRS-Zeit und EF zeigten vor Implantation keine signifikanten Unterschiede zwischen den zwei Gruppen. Zum aktuellen Datum des Follow-up hatte die Gruppe, die den Endpunkt nicht erreicht haben, mit $163,14 \pm 34,35$ ms eine geringere QRS-Zeit, als die, die den Endpunkt erreichten mit $181,83 \pm 29,92$ ms ($p=0,052$). Auch die EF lag mit $44,31 \pm 13,49\%$ deutlich höher, als in der Gruppe die den Endpunkt bestehend aus Tod erreichten mit $31,55 \pm 16,00\%$ ($p=0,033$).

Der isolierte Endpunkt Tod wies einen signifikanten Unterschied bei den Parametern Altersgruppen, und vorheriger Schrittmachertherapie auf. Ein besseres Überleben zeigten Responder bis 17 Jahre ($p=0,012$) mit einer vorherigen Schrittmachertherapie ($p=0,010$).

	Endpunkt (Tod) erreicht (n=18)	Endpunkt (Tod) nicht erreicht (n=87)	P-Wert
Geschlecht [%]	m: 61,1; w: 38,9	m: 70,1; w: 29,9	p=0,454
Alter [Jahre]	36,65 ± 21,11	20,93 ± 15,06	p=0,004
Syst. Ventrikel [%]	LV: 55,6; RV: 44,4	LV: 77,6; RV: 22,4	p=0,085
Vorh. Schrittmachertherapie [%]	52,9	81,7	p=0,011
Response [%]	75,0	81,9	p=0,519
QRS-Zeit vor CRT-Impl. [ms]	162 ± 30,26	171,02 ± 31,18	p=0,287
QRS-Zeit nach CRT-Impl. [ms]	181,83 ± 29,92	163,14 ± 34,35	p=0,049
EF vor CRT-Impl. [%]	32,79 ± 10,60	31,95 ± 9,95	p=0,817
EF nach CRT-Impl. [%]	31,55 ± 16,00	44,31 ± 13,49	p=0,033
NYHA-Stadium vor CRT-Impl. [%]	I: 0,0 II: 29,4 III: 52,9 IV: 17,6	I: 0,0 II: 52,4 III: 41,7 IV: 6,0	p=0,049
NYHA-Stadium nach CRT-Impl. [%]	I: 0,0 II: 9,1 III: 36,4 IV: 54,5	I: 33,3 II: 43,9 III: 19,3 IV: 3,5	p<0,001
NT-proBNP vor CRT-Impl. [pg/ml]	6893,68 ± 8551,72	2573,29 ± 3789,07	p=0,032
NT-proBNP nach CRT-Impl. [pg/ml]	8501,90 ± 5728,58	1565,04 ± 2957,99	p<0,001

Tab. 8 Charakteristika der Patienten aufgeteilt nach Erreichen des Endpunktes Tod

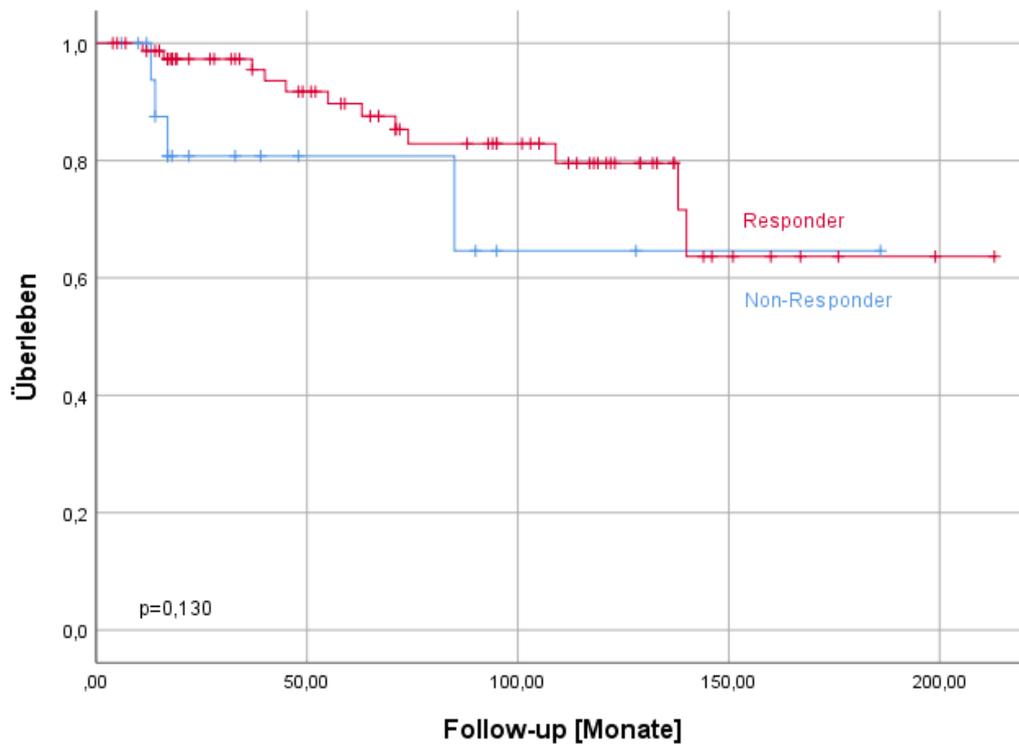


Abb. 10 Überleben aufgeteilt nach Response

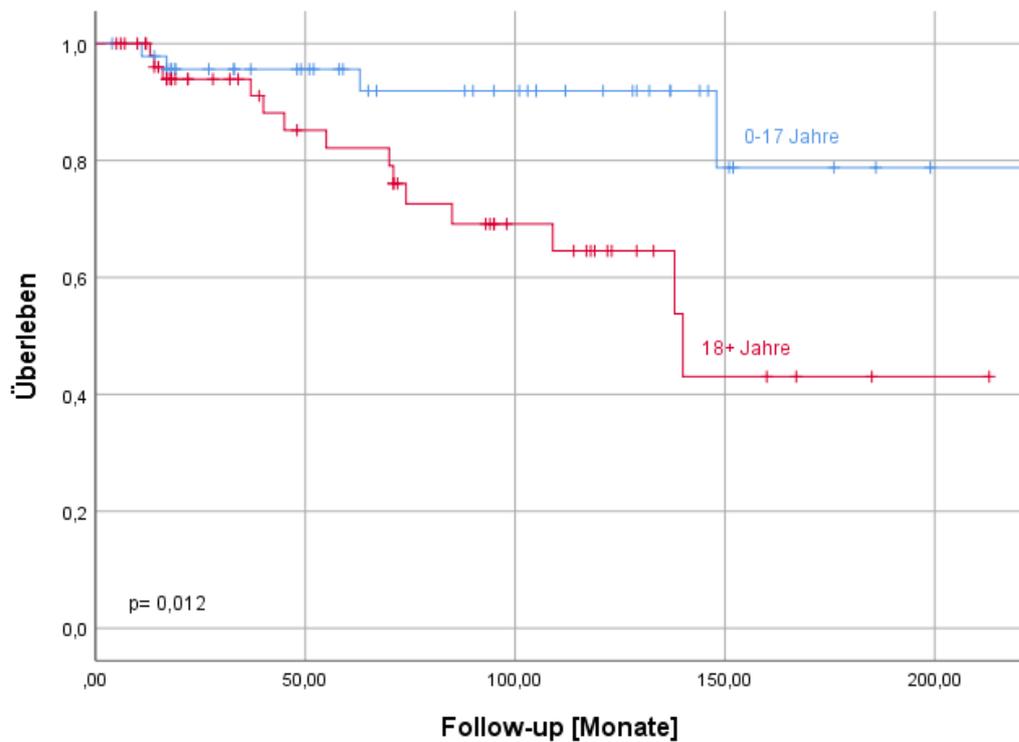


Abb. 11 Überleben aufgeteilt nach Altersgruppen

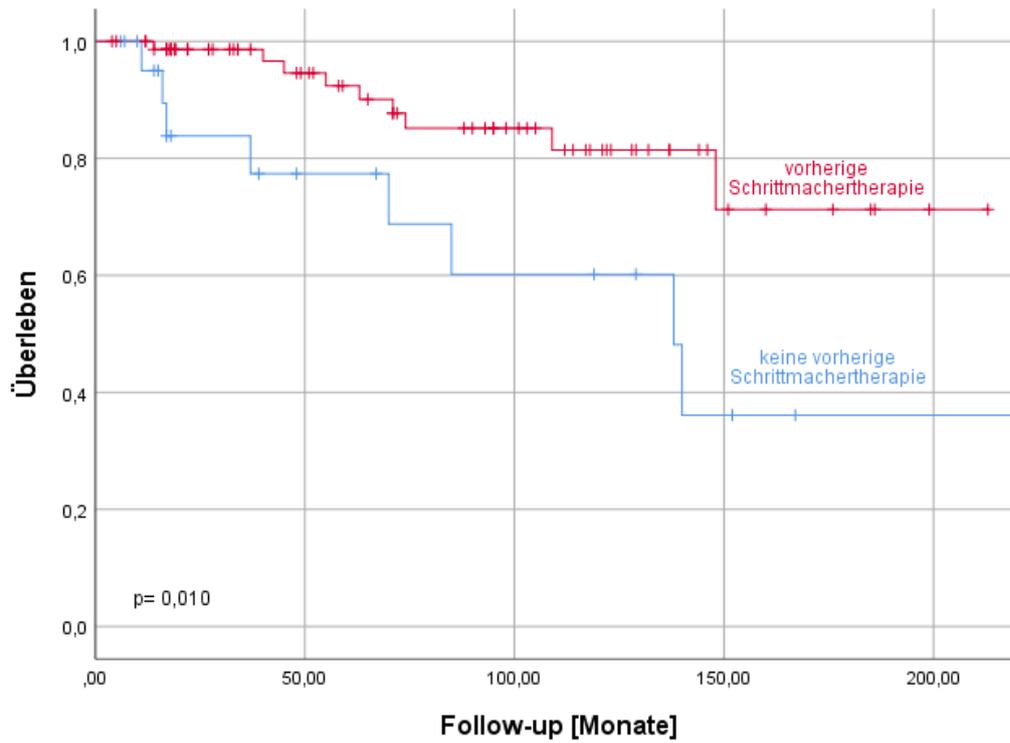


Abb. 12 Überleben aufgeteilt nach vorheriger Schrittmachertherapie

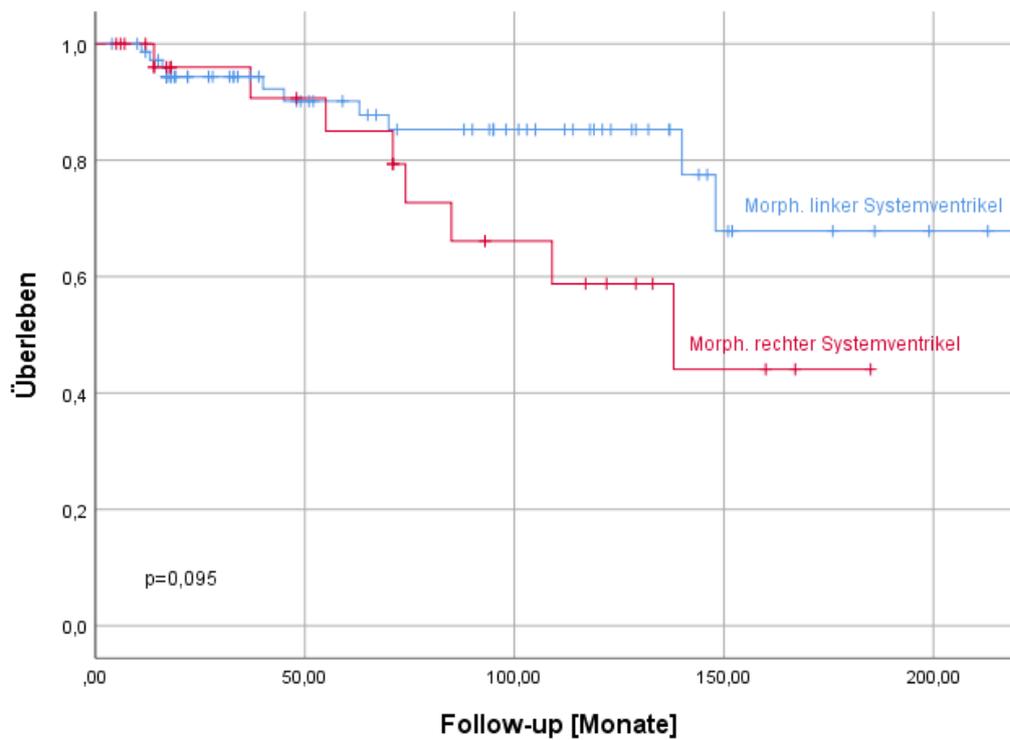


Abb. 13 Überleben aufgeteilt nach morphologischem Systemventrikel

4.7 Sekundäre Endpunkte

In der Studienpopulation betrug die QRS-Zeit vor Implantation $169,46 \pm 31,05$ ms und sank zum Follow-up auf $166,30 \pm 34,18$ ms ab ($p=0,279$). Die EF stieg signifikant von vor Implantation mit $32,11 \pm 10,01\%$ auf $42,22 \pm 14,58\%$ zum Follow-up ($p=0,003$). Ebenso verringerte sich der SVES-Z-Score signifikant von vor Implantation mit $3,63 \pm 2,66$ auf $2,41 \pm 3,30$ ($p=0,003$). Der SVED-Z-Score betrug vor Implantation $1,37 \pm 3,33$ und sank leicht zum Follow-up auf $0,66 \pm 4,00$ ab ($p=0,069$). Auch der NT-proBNP-Wert sank leicht von vor Implantation mit $3283,49 \pm 5073,14$ pg/ml auf $3040,97 \pm 4637,18$ pg/ml ($p=0,078$). Dahingegen verringerte sich das NYHA-Stadium mit einem Median von III (I: 0%; II: 48,5%; III: 43,6%; IV: 7,9%) vor Implantation auf II (I: 27,9%; II: 38,2%; III: 22,1%; IV: 11,8%) zum Follow-up signifikant ($p=0,003$).

	vor CRT	6-12 Monate nach CRT-Impl.	1-2 Jahre nach CRT-Impl.	aktuelles Follow-up
QRS-Zeit [ms]	$169,46 \pm 31,05$	$154,07 \pm 26,12$	$154,97 \pm 23,87$	$166,30 \pm 34,18$
EF [%]	$32,11 \pm 10,01$	$40,49 \pm 12,24$	$42,67 \pm 13,47$	$42,21 \pm 14,58$
SVEDD [cm]	$5,51 \pm 1,43$	$5,42 \pm 1,37$	$5,34 \pm 1,29$	$5,92 \pm 1,39$
SVEDD-Z-score	$1,37 \pm 3,33$			$0,66 \pm 4,00$
SVESD [cm]	$4,76 \pm 1,33$	$4,45 \pm 1,40$	$4,34 \pm 1,33$	$4,79 \pm 1,60$
SVESD-Z-score	$3,63 \pm 2,66$			$2,41 \pm 3,30$
NYHA-Stadium [%]	I: 0,0 II: 48,5 III: 43,6 IV: 7,9	I: 24,0 II: 54,0 III: 19,0 IV: 3,0	I: 36,5 II: 51,0 III: 10,4 IV: 2,1	I: 27,9 II: 38,2 III: 22,1 IV: 11,8
NT-proBNP [pg/ml]	$3283,49 \pm$ $5073,13$	$1855,45 \pm$ $2731,06$	$1833,17 \pm$ $2667,93$	$3040,97 \pm$ $4637,18$

Tab. 9 Sekundäre Endpunkte

Wie in der nachfolgenden Tabelle (Tab. 10) dargestellt, zeigte sich bei den Respondern eine signifikante Verbesserung der EF ($p=0,003$), NYHA-Stadium ($p=0,031$), SVED-Z-Score ($p=0,030$) und SVESD-Z-Score ($p=0,002$) von vor Implantation zum Follow-up. In der Gruppe der Non-Responder verbesserte sich kein Parameter signifikant.

	Responder (n=80)			Non-Responder (n=19)		
	vor CRT	aktuelles Follow-up	p-Wert	vor CRT	aktuelles Follow-up	p-Wert
QRS [ms]	173,27 ± 31,61	168,54 ± 35,08	0,106	154,32 ± 24,77	172,00 ± 22,58	0,058
EF [%]	32,34 ± 10,35	41,59 ± 14,90	0,003	30,99 ± 8,42	43,60 ± 13,43	0,465
NT-proBNP [pg/ml]	3047,51 ± 5154,60	3043,29 ± 4825,10	0,098	4372,65 ± 4713,95	4473,00 ± 5075,83	0,593
NYHA-Stadium [%]	I: 0,0 II: 50,0 III: 42,5 IV: 7,5	I: 31,6 II: 35,1 III: 22,8 IV: 10,5	0,031	I: 0,0 II: 36,8 III: 52,6 IV: 10,5	I: 12,5 II: 62,5 III: 12,5 IV: 12,5	0,292
SVEDD-Z-Score	1,25 ± 3,18	0,35 ± 4,06	0,030	1,77 ± 2,68	1,78 ± 2,71	0,686
SVESD-Z-Score	3,48 ± 2,71	2,21 ± 3,38	0,002	4,08 ± 2,17	3,58 ± 2,53	1,000

Tab. 10 Sekundäre Endpunkte aufgeteilt nach Response

4.7.1 QRS-Zeit

In der gesamten Studienpopulation betrug die QRS-Zeit vor Implantation $169,46 \pm 31,05$ ms und nahm 6 bis 12 Monate nach Implantation auf $154,07 \pm 26,12$ ms signifikant ab ($p<0,001$). Die QRS-Zeit 1-2 Jahre nach Implantation war mit $154,97 \pm 23,87$ ms ebenfalls signifikant geringer im Vergleich zu vor Implantation ($p<0,001$). Zum aktuellen Untersuchungszeitpunkt ist die QRS-Zeit wieder auf $166,30 \pm 34,18$ ms gestiegen ($p<0,001$).

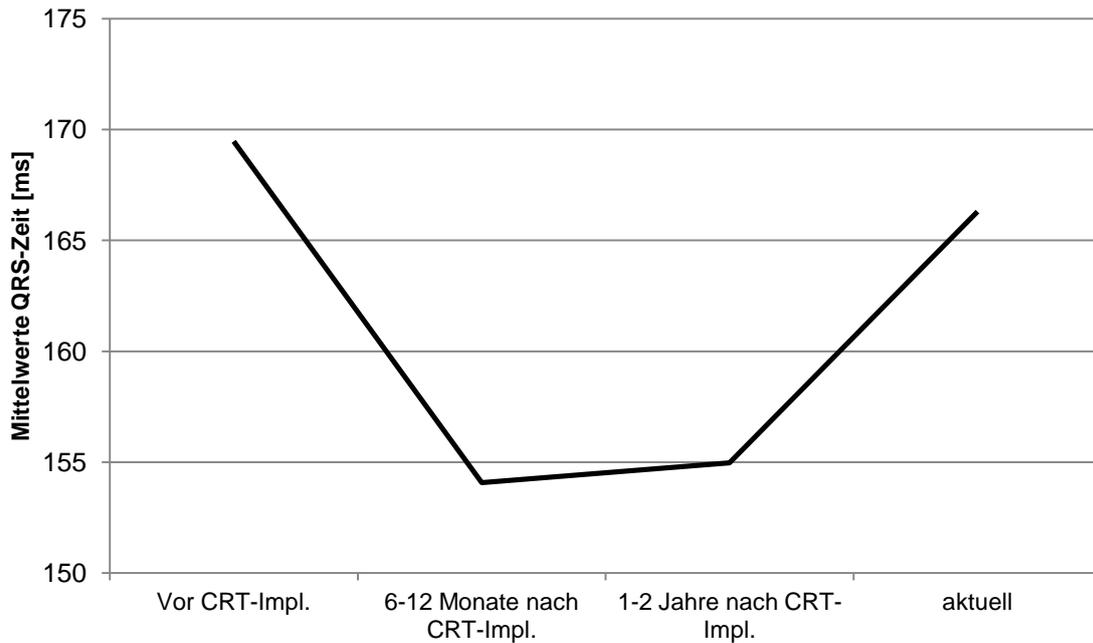


Abb. 14 Graphische Darstellung QRS-Zeit

Vor Implantation war die QRS-Zeit bei den Respondern mit $169,46 \pm 31,05\text{ms}$ signifikant länger als in der Gruppe der Non-Responder mit $154,32 \pm 24,77\text{ms}$ ($p=0,020$). Während in der Gruppe der Responder die QRS-Zeit zum aktuellen Follow-up auf $168,54 \pm 35,08\text{ms}$ abfiel ($p=0,106$), stieg die QRS-Zeit in der Gruppe der Non-Responder auf $172,00 \pm 22,58\text{ms}$ an ($p=0,058$).

Die Responder wiesen eine signifikante Abnahme der QRS-Zeit 6-12 Monate nach Implantation auf $151,16 \pm 24,75\text{ms}$ ($p<0,001$) auf. Auch die QRS-Zeit nach 1-2 Jahren mit $153,42 \pm 23,28\text{ms}$ war signifikant geringer im Vergleich zu vor Implantation ($p<0,001$). Allerdings stieg die QRS-Zeit zwischen 1-2 Jahren nach Implantation und aktuell auf $168,54 \pm 35,08$ signifikant wieder an ($p<0,001$).

Bei den Non-Respondern betrug die QRS-Zeit nach 6-12 Monaten $170,21 \pm 25,21\text{ms}$ und war somit signifikant länger als vor Implantation ($p=0,001$). Nach 1-2 Jahren betrug die QRS-Zeit $165,44 \pm 23,64\text{ms}$ ($p=0,053$). Zum Follow-up stieg die QRS-Zeit weiter auf $172,00 \pm 22,58\text{ms}$ an und war ebenfalls länger als vor Implantation ($p=0,058$).

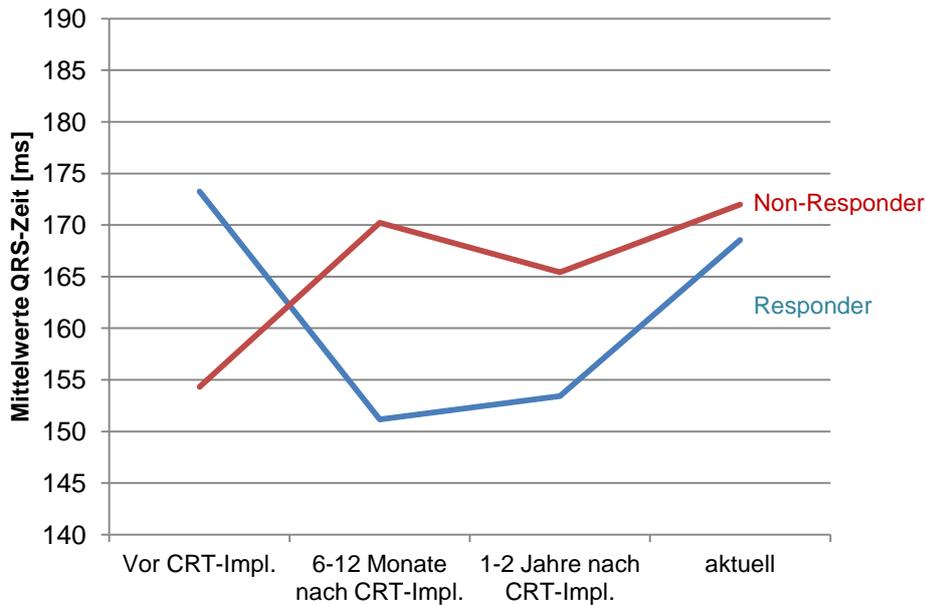


Abb. 15 Graphische Darstellung QRS-Zeit aufgeteilt nach Response

4.7.2 Ejektionsfraktion

In der Studienpopulation lag die Ejektionsfraktion vor Implantation bei $32,11 \pm 10,01\%$. Sowohl nach 6-12 Monaten als auch nach 1-2 Jahren lag sie mit $40,49 \pm 12,24\%$ und $42,67 \pm 13,47\%$ signifikant höher ($p < 0,001$). Zum Follow-up war die Ejektionsfraktion mit $42,21 \pm 14,58\%$ signifikant höher als vor Implantation ($p = 0,003$), allerdings auch signifikant niedriger als 1-2 Jahre nach Implantation ($p = 0,016$).

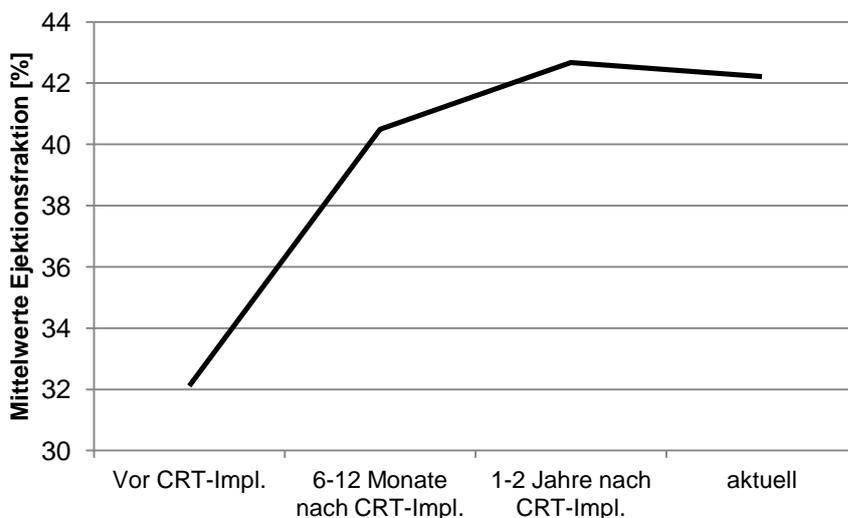


Abb. 16 Graphische Darstellung Ejektionsfraktion

Weder vor Implantation ($p=0,607$) noch zum aktuellen Follow-up ($p=0,781$) bestand in der Ejektionsfraktion ein signifikanter Unterschied zwischen Respondern und Non-Respondern.

In der Gruppe der Responder betrug die Ejektionsfraktion vor Implantation $32,34 \pm 10,35\%$ und stieg signifikant nach 6-12 Monaten auf $42,90 \pm 10,95\%$ ($p<0,001$) und nach 1-2 Jahren auf $45,17 \pm 12,24\%$ ($p<0,001$) an. Auch zum Follow-up war die Ejektionsfraktion mit $41,59 \pm 14,90\%$ signifikant höher als vor Implantation ($p=0,006$).

Die Gruppe der Non-Responder zeigte vor Implantation eine Ejektionsfraktion von $30,99 \pm 8,42\%$, welche sich 6-12 Monate danach signifikant auf $26,13 \pm 7,55\%$ verringerte ($p=0,003$). Der Wert nach 1-2 Jahren nach Implantation war mit $31,40 \pm 13,17\%$ hingegen ähnlich des Wertes vor Implantation ($p=0,859$), aber im Vergleich zu 6-12 Monate nach Implantation ($p=0,678$) leicht angestiegen. Zum Follow-up stieg die Ejektionsfraktion, allerdings nicht signifikant, wieder auf $43,60 \pm 13,43\%$ ($p=0,581$).

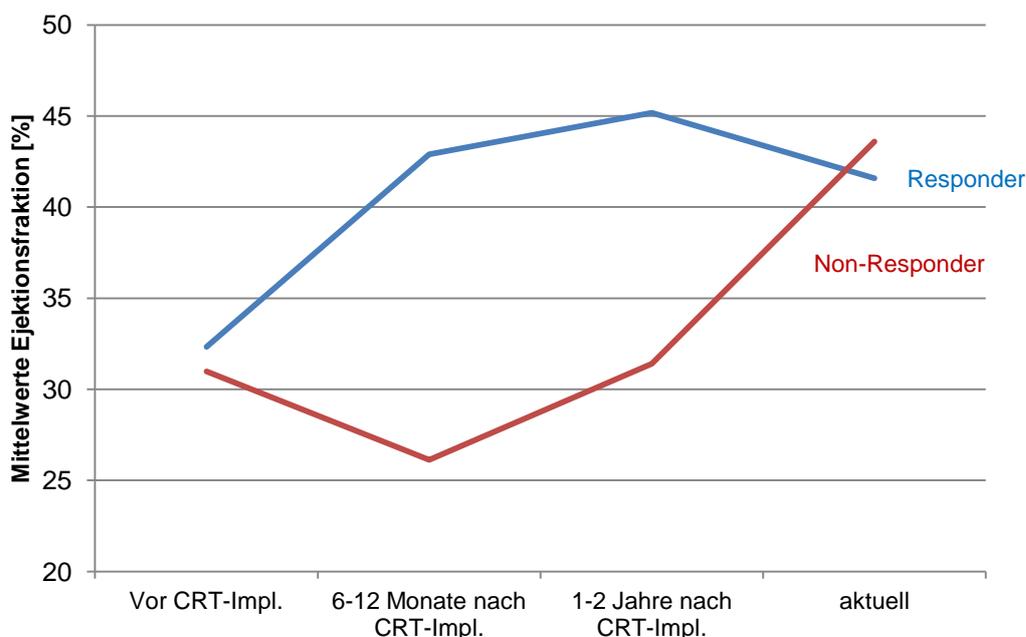


Abb. 17 Graphische Darstellung Ejektionsfraktion aufgeteilt nach Response

4.7.3 NYHA

Vor Implantation hatten die Patienten im Median das NYHA-Stadium III (I: 0%, II: 48,5%, III: 43,6%, IV: 7,9%), welches sich nach 6-12 Monate deutlich zugunsten der NYHA-Stadien I und II verschob (I: 24%, II: 54,0%, III: 19,0%, IV: 3%; $p<0,001$). Von diesem Nachuntersuchungszeitpunkt zu 1-2 Jahre nach Implantation verringerte sich das Stadium weiter signifikant zugunsten NYHA-Stadium I (I: 36,5%, II: 51,0%, III: 10,4%, IV: 2,1%; $p=0,006$). Zwar stieg zum aktuellen Follow-up der prozentuale Anteil der Patienten mit

NYHA-Stadium III und IV signifikant an ($p < 0,001$), allerdings war die Verteilung beim aktuellen Follow-up im Vergleich zum Zeitpunkt vor Implantation zugunsten NYHA-Stadium I verschoben (I: 27,9%, II: 38,2%, III: 22,1%, IV: 11,8%; $p = 0,003$).

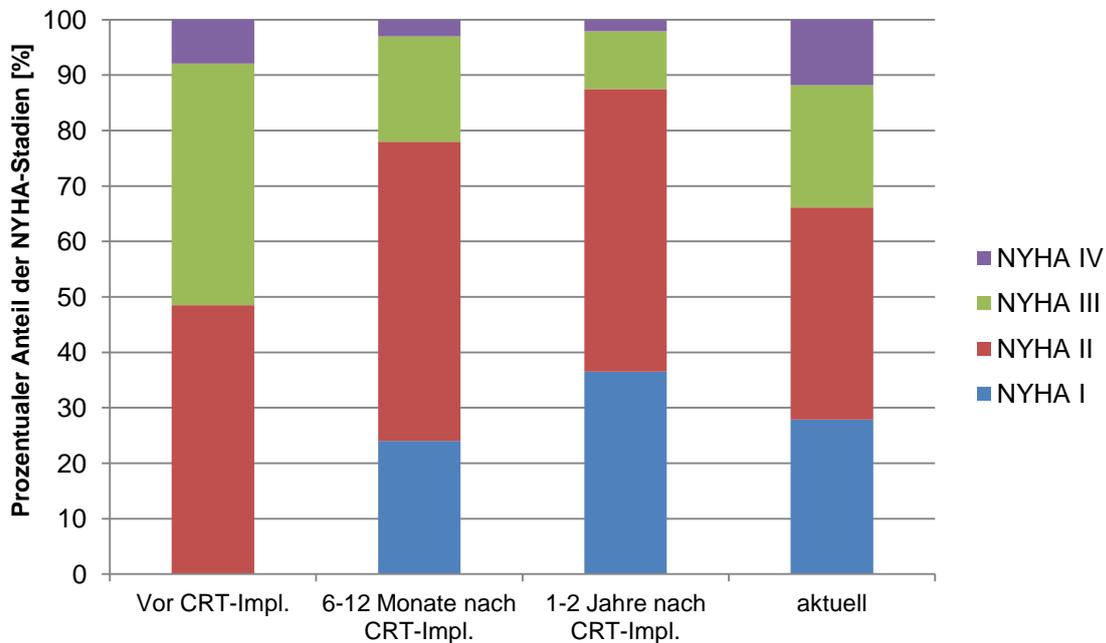


Abb. 18 Graphische Darstellung NYHA-Stadium

Zwischen den beiden Gruppen Responder und Non-Responder bestand kein Unterschied im NYHA-Stadium vor Implantation ($p = 0,580$) oder zum aktuellen Follow-up ($p = 0,455$).

Aufgeteilt nach Response lag der Median in der Gruppe der Responder vor Implantation bei 2,5 (I: 0%, II: 50,0%, III: 42,5%, IV: 7,5%) und sank nach 6-12 Monaten signifikant auf II (I: 25,0%, II: 53,8%, III: 20,0%, IV: 1,3%; $p < 0,001$), ebenso nach 1-2 Jahren nach Implantation (I: 37,7%, II: 51,9%, III: 9,1%, IV: 1,3%; $p = 0,001$). Auch zwischen diesen zwei Nachuntersuchungszeitpunkten gab es eine signifikante Verbesserung zugunsten NYHA-Stadien I und II ($p < 0,001$). Zum Follow-up hat sich das NYHA-Stadium ebenfalls signifikant zu vor Implantation verbessert (I: 31,6%, II: 35,1%, III: 22,8%, IV: 10,5%; $p = 0,031$), allerdings im Vergleich zu 1-2 Jahre nach Implantation auch signifikant verschlechtert ($p = 0,003$).

Die Gruppe der Non-Responder zeigte vor Implantation im Median ein NYHA-Stadium von III (I: 0%, II: 36,8%, III: 52,6%, IV: 10,5%), welches nach 6-12 Monaten leicht (I: 15,8%, II: 57,9%, III: 15,8%, IV: 10,5%; $p = 0,072$) und nach 1-2 Jahren signifikant (I: 29,4%, II: 47,1%, III: 17,6%, IV: 5,9%; $p < 0,001$) auf einen Median von II absank. Zum aktuellen Follow-up lag der Median ebenfalls bei II (I: 12,5%, II: 62,5%, III: 12,5%, IV: 12,5%), war jedoch geringer als vor Implantation ($p = 0,292$).

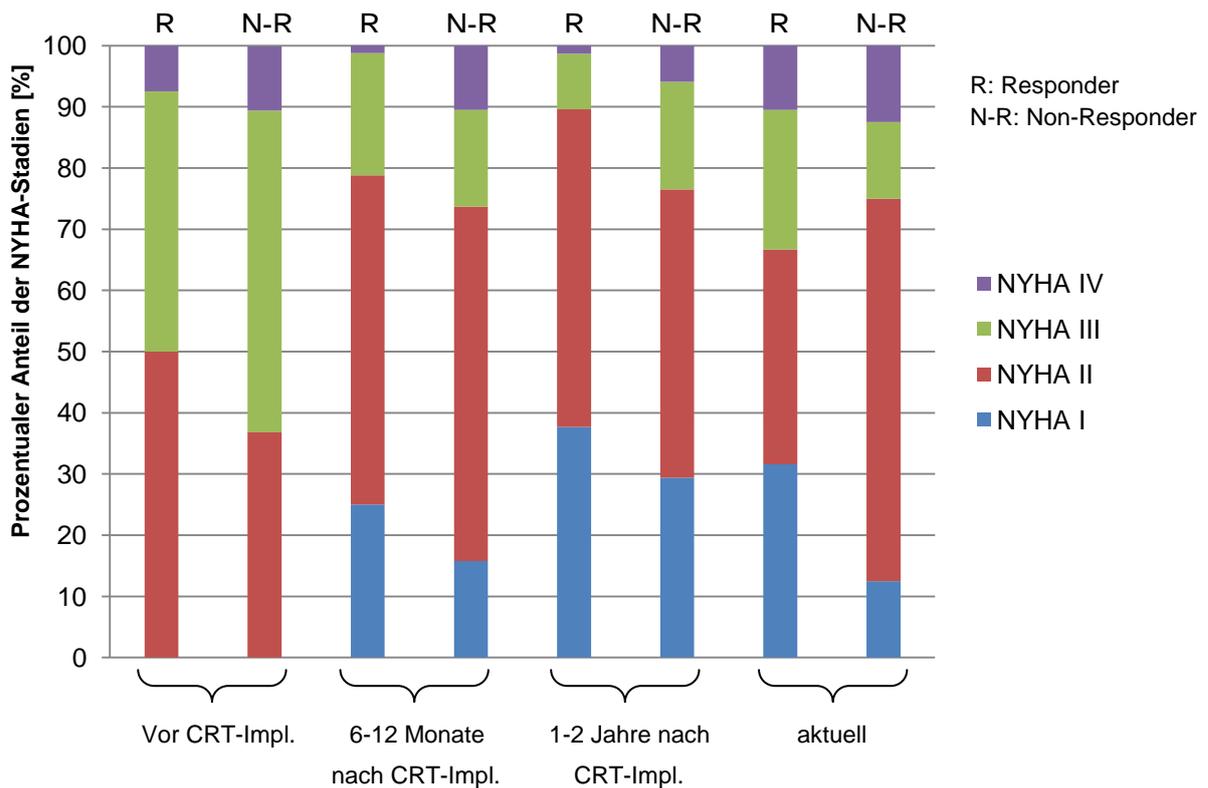


Abb. 19 Graphische Darstellung NYHA-Stadium aufgeteilt nach Response

4.7.4 NT-proBNP

In der gesamten Studienpopulation betrug der NT-proBNP-Wert $3283,49 \pm 5073,13$ pg/ml vor Implantation. Sowohl 6-12 Monate als auch 1-2 Jahre nach Implantation nahm er signifikant auf $1855,45 \pm 2731,06$ pg/ml ($p < 0,001$) und $1833,17 \pm 2667,93$ pg/ml ab ($p < 0,001$). Dahingegen stieg er zum Follow-up wieder auf $3040,97 \pm 4637,18$ pg/ml signifikant an ($p = 0,002$).

Der NT-proBNP-Wert zeigte weder vor Implantation ($p = 0,806$) noch zum Follow-up ($p = 0,951$) einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen der Responder und Non-Responder.

Die Gruppe der Responder wies einen NT-proBNP-Wert von $3047,51 \pm 5154,60$ pg/ml vor Implantation auf und dieser sank nach 6-12 Monaten signifikant auf $1563,66 \pm 2221,55$ pg/ml ab ($p < 0,001$). Auch nach 1-2 Jahren lag der NT-proBNP-Wert mit $1663,55 \pm 2635,86$ pg/ml signifikant unter dem Wert vor Implantation ($p < 0,001$). Zum Follow-up stieg der NT-proBNP-Wert auf $3043,29 \pm 4825,10$ pg/ml an ($p = 0,006$).

Die Gruppe der Non-Responder hatte vor Implantation einen NT-proBNP-Wert von $4372,65 \pm 4713,95$ pg/ml, welcher nach 6-12 Monaten auf $3389,18 \pm 4368,07$ pg/ml ($p = 0,441$) und nach 1-2 Jahren auf $2838,32 \pm 2960,03$ pg/ml ($p = 0,176$) sank. Zum Follow-up stieg der Wert wieder auf $4473,00 \pm 5075,82$ pg/ml an ($p = 0,109$).

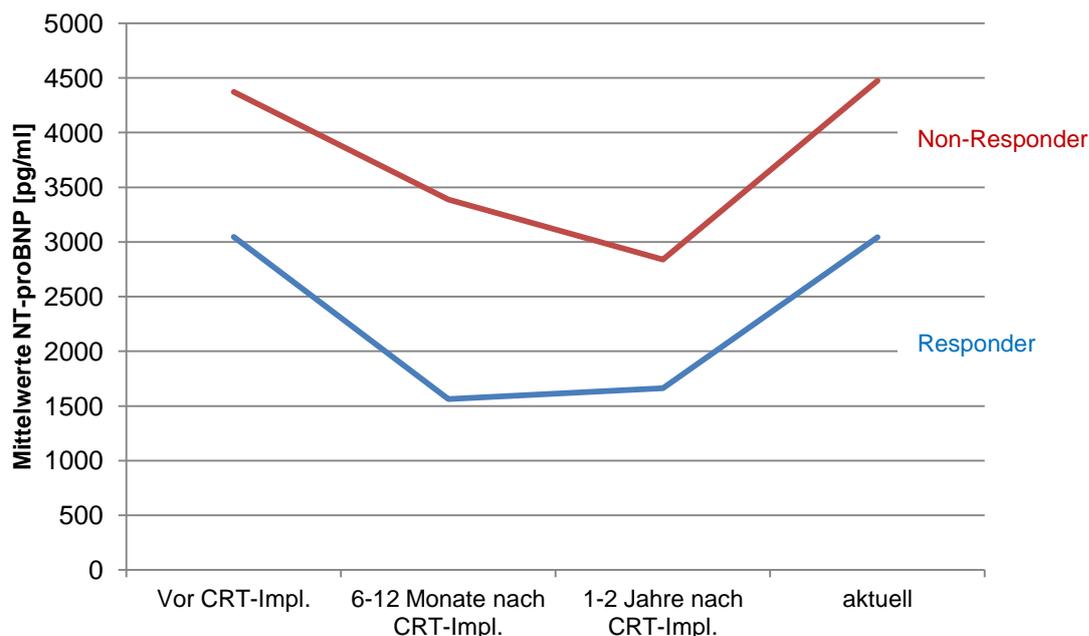


Abb. 20 Graphische Darstellung NT-proBNP aufgeteilt nach Response

4.7.5 SVEDD

Der SVED-Diameter betrug in der gesamten Studienpopulation vor Implantation $5,51 \pm 1,43$ cm und sank signifikant nach 6-12 Monaten auf $5,42 \pm 1,37$ cm ($p=0,003$) und 1-2 Jahre nach Implantation auf $5,34 \pm 1,29$ cm ($p=0,001$) ab. Zum Follow-up stieg der Diameter jedoch signifikant auf $5,92 \pm 1,39$ cm an ($p=0,025$).

Zwischen den beiden Gruppen Responder und Non-Responder bestand kein signifikanter Unterschied im SVED-Diameter vor Implantation ($p=0,487$) oder zum Follow-up ($p=0,710$), jedoch war der SVED-Diameter in der Gruppe der Non-Responder zu beiden Untersuchungszeitpunkten etwas höher.

Die Gruppe der Responder hatte vor Implantation einen SVED-Diameter von $5,50 \pm 1,34$ cm, welcher signifikant 6-12 Monate nach Implantation auf $5,40 \pm 1,24$ cm ($p=0,003$) und 1-2 Jahre nach Implantation auf $5,33 \pm 1,21$ cm ($p=0,001$) absank. Zum Follow-up stieg der Diameter wieder auf $5,90 \pm 1,34$ cm ($p=0,119$).

In der Gruppe der Non-Responder betrug der SVED-Diameter vor Implantation $5,93 \pm 1,74$ cm und stieg 6-12 Monate auf $5,92 \pm 1,68$ cm ($p=0,875$) und 1-2 Jahre nach Implantation auf $5,72 \pm 1,60$ cm ($p=0,718$) an. Im Vergleich zu vor Implantation ($p=0,150$) und 1-2 Jahre nach Implantation ($p=0,058$) lag der Diameter zum Follow-up mit $5,81 \pm 1,78$ cm etwas höher.

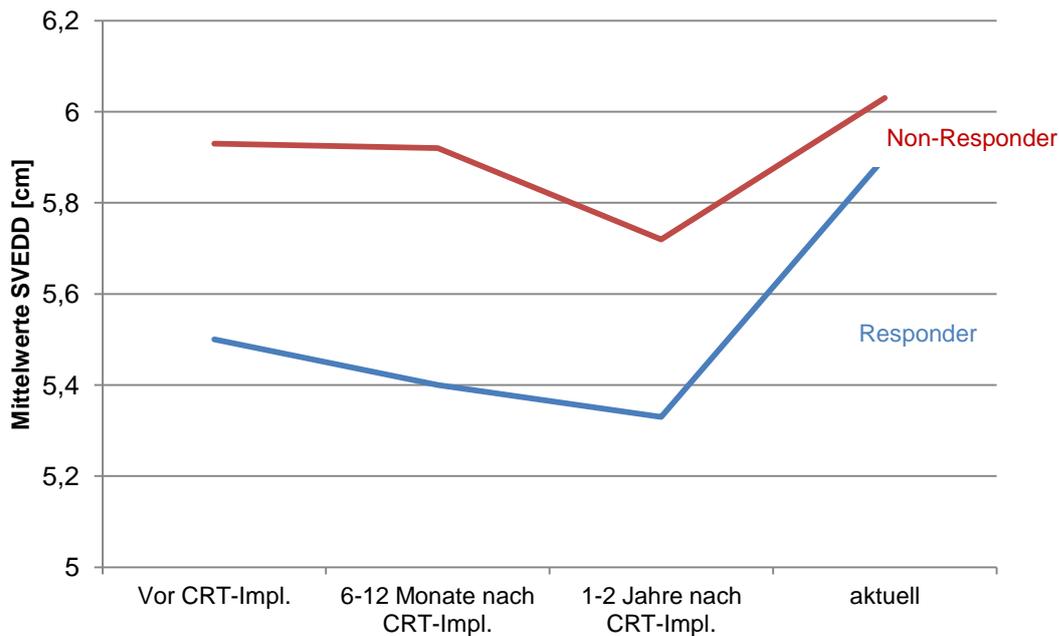


Abb. 21 Graphische Darstellung SVEDD aufgeteilt nach Response

4.7.6 SVESD

In der Studienpopulation betrug der SVES-Diameter $4,76 \pm 1,33\text{cm}$ und sank signifikant nach 6-12 Monaten auf $4,45 \pm 1,40\text{cm}$ ($p < 0,001$) und 1-2 Jahre nach Implantation auf $4,34 \pm 1,33\text{cm}$ ($p < 0,001$). Zum aktuellen Follow-up war der Diameter wieder auf $4,79 \pm 1,60\text{cm}$ signifikant angestiegen ($p = 0,001$).

Die Gruppe der Non-Responder hatte mit $5,50 \pm 1,29\text{cm}$ einen etwas größeren SVES-Diameter vor CRT-Implantation als die Gruppe der Responder mit $4,64 \pm 1,32\text{cm}$ ($p = 0,054$). Zum Follow-up näherten sich die Werte zwischen den beiden Gruppen an ($p = 0,755$).

In der Gruppe der Responder betrug der SVES-Diameter vor CRT-Implantation $4,64 \pm 1,32\text{cm}$ und fiel nach 6-12 Monaten auf $4,31 \pm 1,30\text{cm}$ ab ($p < 0,001$). Auch nach 1-2 Jahren fiel der Wert erneut auf $4,18 \pm 1,25\text{cm}$ ab ($p = 0,002$). Jedoch stieg der Wert zum Follow-up auch wieder auf $4,71 \pm 1,55\text{cm}$ ($p = 0,002$).

In der Gruppe der Non-Responder betrug der SVES-Diameter vor CRT-Implantation $5,50 \pm 1,29\text{cm}$ und sank nach 6-12 Monaten nach Implantation auf $5,19 \pm 1,64\text{cm}$ ab ($p = 0,906$). Nach 1-2 Jahren stieg der Diameter dann auf $5,54 \pm 1,52\text{cm}$ ($p = 0,206$) und fiel erneut zum Follow-up auf $5,08 \pm 1,77\text{cm}$ ab ($p = 0,068$).

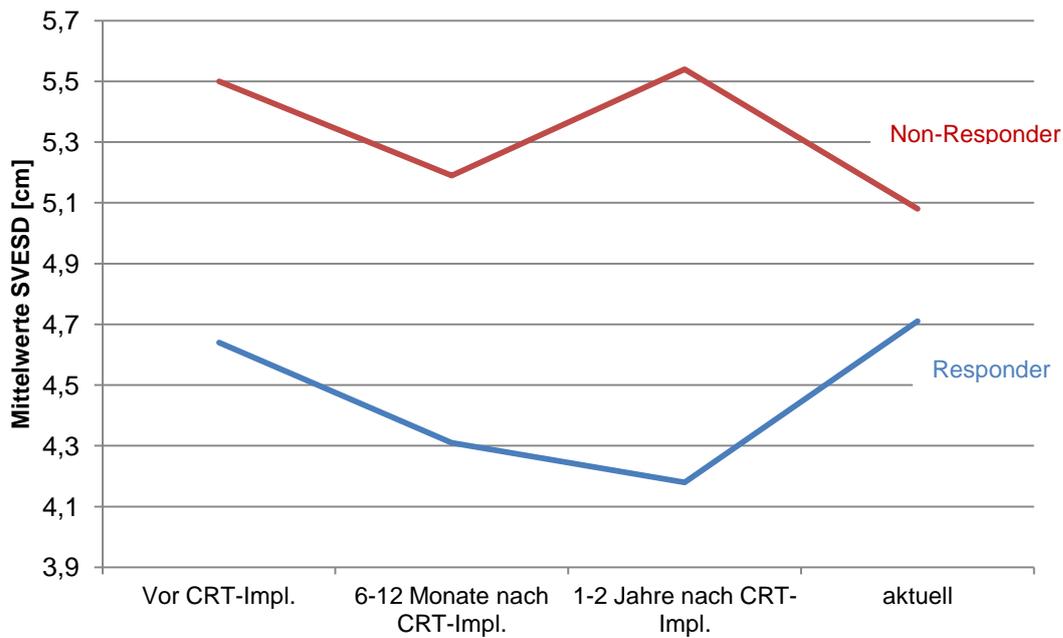


Abb. 22 Graphische Darstellung SVESD aufgeteilt nach Response

4.7.7 Z-Score

In der Gesamtpopulation betrug der SVEDD-Z-Score vor Implantation $1,37 \pm 3,33$ und sank zum Follow-up auf $0,66 \pm 4,00$ ab ($p=0,069$). Der SVESD-Z-Score betrug vor Implantation $3,63 \pm 2,66$ und sank zum Follow-up signifikant auf $2,41 \pm 3,30$ ab ($p=0,003$).

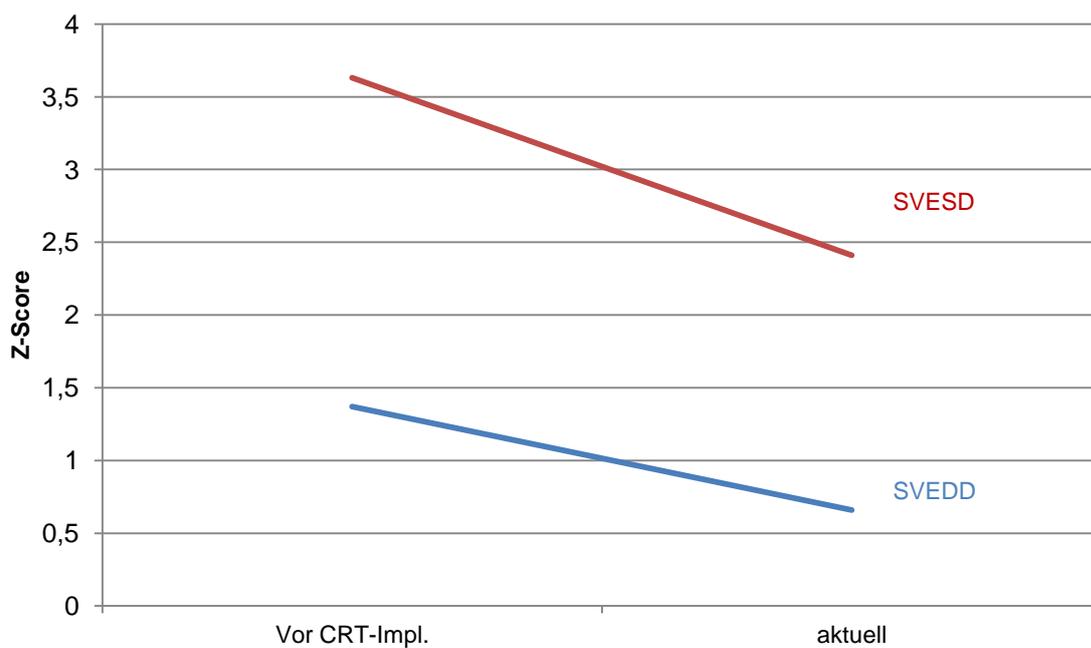


Abb. 23 Graphische Darstellung Z-Score SVESD und SVEDD

Aufgeteilt nach Ansprechen auf die Therapie hatte die Gruppe der Responder vor Implantation einen SVEDD-Z-Score von $1,25 \pm 3,18$, der signifikant zum Follow-up auf $0,35 \pm 4,06$ absank ($p=0,030$). Der SVESD-Z-Score sank von $3,48 \pm 2,71$ auf $2,21 \pm 3,38$ signifikant ab ($p=0,002$). In der Gruppe der Non-Responder sank der SVEDD-Z-Score von $1,77 \pm 2,68$ auf $1,78 \pm 2,71$ ($p=0,686$) und der SVESD-Z-Score von $4,08 \pm 2,17$ auf $3,58 \pm 2,53$ ($p=1,000$) ab.

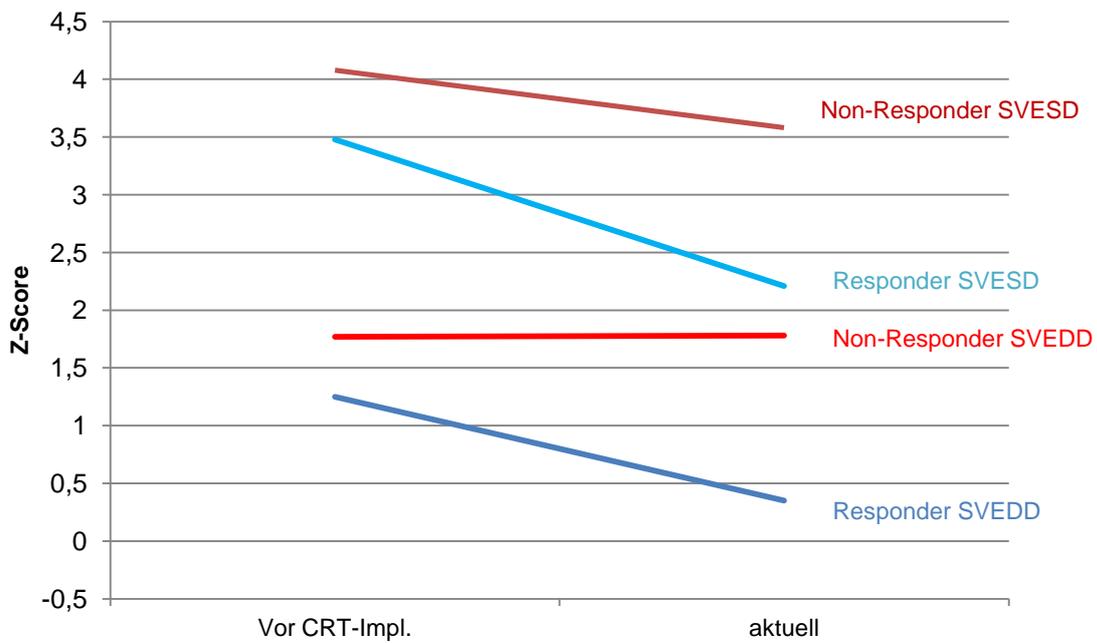


Abb. 24 Graphische Darstellung SVEDD und SVESD aufgeteilt nach Response

5 Diskussion

5.1 Studienvergleich

	Dubin et al. 2005 [14]	Janousek et al. 2009 [15]	Cecchin et al. 2009 [42]	Koyak et al. 2018 [65]	Vorliegende Studie
Patienten [n]	103	109	60	48	105
Medianes Alter (Spannweite) [Jahre]	12,8 (0,25-55,4)	16,9 (0,25-73,8)	15 (0,4-15)	47 (18-74)	19,5 (0-69)
Medianes Follow-up [Monate]	4	7,5	8,4	31,2	64
Vorherige Schrittmacher- therapie [%]	44,7	77,1	41,7	48	72,4
Morph. Systemventrikel [%]	LV: 76,7 RV: 16,5 Univ.: 6,8	LV: 63,3 RV: 33,0 Univ.: 3,7	LV: 63,3 RV: 15,0 Univ.: 21,7	LV: 79 RV: 21 Univ.: 0	LV: 71,4 RV: 27,6 Univ.: 1,9
Definition Response	EF ↑	NYHA ↑/- und EF ↑/-	mind. 10% Anstieg in EF und/oder mind. 10% Abfall QRS-Zeit	NYHA ↑ und/oder EF ↑	EF ↑ und/oder QRS ↓
Responder-Rate [%]	87,6	84,0	87	77	80,8
Prädiktor für Response	niedrige EF	LV, hohes NYHA- Stadium	LV und univentr. Herz	LV	breiter QRS- Komplex
Endpunkt Tod [%]	4,9	6,4	0	6,3	17,1
Endpunkt Tod/ Herztranspl. [%]		13,8		16,7	26,7
Endpunkt nicht erreicht					LV, jüngere Pat. mit vorh. Schrittmacher- therapie

Tab. 11 Studienvergleich CRT bei Patienten mit angeborenem Herzfehler

Die vorliegende Studie hat mit 105 Patienten eine ähnliche Anzahl an Patienten wie die Studie von Dubin et al. [14] und Janousek et al. [15]. Die Studie von Cecchin et al. [42] ist mit 60 Patienten etwas kleiner. In all diesen Studien wurden Kinder und Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern untersucht. Die Studie von Koyak et al. [65] untersuchte vergleichsweise weniger Patienten (n=48), bei denen es sich nur um Erwachsene mit angeborenem Herzfehler handelte und dadurch mit 47 Jahren ein höheres Durchschnittsalter zustande kam. Die übrigen Studien wiesen ein Durchschnittsalter zwischen 12,8 und 16,9 Jahren auf. Die vorliegende Studie hatte mit 19,5 Jahren nur ein leicht höheres Durchschnittsalter. Das mediane Follow-up der Studien von Dubin et al. [14], Janousek et al. [15] und Cecchin et al. [42] betrug jeweils unter einem Jahr. Das Follow-up der Studie von Koyak et al. [65] betrug ca. 2,6 Jahre, beinhaltete aber keine Kinder. In der vorliegenden Studie beträgt das Follow-up mit ca. 5,3 Jahren sogar mehr als das Doppelte und stellt somit einer der ersten Langzeitstudien zur CRT bei Kindern und Erwachsenen mit angeborenem Herzfehler dar.

In der vorliegenden Studie hatten etwa 72,4% der Patienten eine vorherige Schrittmachertherapie, ähnlich zu der Studie von Janousek et al. [15]. Die übrigen drei Studien wiesen Prozentsätze zwischen 41,7% und 48% auf. In der vorliegenden Studie besaßen 1,9% der Patienten ein univentrikuläres Herz, was im Vergleich zu den Studien von Dubin et al. [14] mit 6,8% und Janousek et al. [15] mit 3,7% etwas weniger ist. Die Studie von Cecchin et al. [42] hatte mit 21,7% den höchsten Anteil an Patienten mit univentrikulärem Herzen. Dafür war der Anteil an Patienten mit morphologisch rechtem Systemventrikel in diesen Studien etwas geringer im Vergleich zur Vorliegenden.

Die Definition von Response wurde in allen Studien unterschiedlich gewählt. So hat die Studie von Dubin et al. [14] Responder lediglich über eine Erhöhung der Ejektionsfraktion definiert und somit nur echokardiographischen Parameter betrachtet. Janousek et al. [15] und Koyak et al. [65] haben zusätzlich einen subjektiven Parameter, das NYHA-Stadium, in die Definition mit einfließen lassen. Die Studie von Cecchin et al. [42] und die vorliegende Studie definierte die Response über echokardiographische und elektrokardiographische Parameter, die Ejektionsfraktion und die QRS-Breite. Die Responder-Rate betrug in der vorliegenden Studie 80,8% und ist damit ähnlich zu den 77-87,6% der anderen Studien.

In den vorherigen Studien zeigten sich vor allem Patienten mit morphologisch linkem Systemventrikel, niedriger Ejektionsfraktion, hohem NYHA-Stadium oder univentrikulärem Herzen als Responder [14, 15, 42, 65]. In der vorliegenden Studie wurden nur zwei Patienten mit univentrikulärem Herzen eingeschlossen, die zwar beide Response zeigten, von denen jedoch ein Patient nach 17 Monaten eine Herztransplantation erhielt. Patienten mit morphologisch linkem Systemventrikel zeigten in der vorliegenden Studie zwar keine

signifikant bessere Response, erreichten aber weniger häufig den gemeinsamen Endpunkt bestehend aus Tod oder Herztransplantation als Patienten mit morphologisch rechtem Systemventrikel. In der vorliegenden Studie wurde herausgefunden, dass Patienten mit einem breiterem QRS-Komplex am meisten von einer CRT profitierten.

In der Studie von Cecchin et al. [42] ist bei einem Follow-up von 8,4 Monaten kein Patient gestorben. In der Studie von Dubin et al. [14] und Janousek et al. [15] haben 4,9% bzw. 6,4% bei einem Follow-up von unter einem Jahr den Endpunkt Tod erreicht. Die Studie von Koyak et al. [65] beschreibt eine Rate von 6,3%, die den Endpunkt Tod erreicht haben. In der vorliegenden Studie erreichten mit 17,1% deutlich mehr Patienten den Endpunkt, allerdings war das Follow-up mit 64 Monaten doppelt so lang wie bei Koyak et al. [65]. Auch den Endpunkt bestehend aus Tod und Herztransplantation erreichten mit 26,7% mehr Patienten verglichen mit den anderen Studien. Patienten, die ein besseres Überleben zeigten, bzw. den gemeinsamen Endpunkt bestehend aus Tod und Herztransplantation nicht erreichten, waren jüngere Patienten mit vorheriger Schrittmachertherapie und morphologisch linkem Systemventrikel.

5.2 Indikation

Nach aktuellen Leitlinien der ESC ist die CRT bei symptomatischen Patienten im Sinusrhythmus indiziert, die trotz einer optimalen medikamentösen Therapie eine QRS-Zeit von ≥ 150 ms, eine Linksschenkelblockmorphologie des QRS-Komplexes und eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) $\leq 35\%$ aufweisen. Bei Kindern und Erwachsenen mit angeborenem Herzfehler existieren lediglich Empfehlungen.

Teilweise werden in diesen Patientengruppen auch biventrikuläre Schrittmacher bei Patienten implantiert, die NYHA I und eine gute Ejektionsfraktion aufweisen. Dies erfolgt dann meist präventiv, wenn Dyssynchronie nachgewiesen wurde und Folgeschäden vermieden werden sollen.

In der vorliegenden Studie wurden als Einschlusskriterien eine Ejektionsfraktion von $\leq 55\%$, NYHA II-IV und QRS ≥ 120 ms gewählt, da die CRT als Therapie der Herzinsuffizienz untersucht werden sollte. Es liegen Daten vor, die Erfolge von CRT bei schmalen QRS-Komplexen vorweisen [8], jedoch auch solche, die negative z.B. proarrhythmogene Effekte zeigen [66]. Dieses Patientenkollektiv sollte aber gesondert betrachtet werden und wurde deswegen in der vorliegenden Studie nicht mit eingeschlossen.

Bei Kindern und Erwachsenen mit angeborenem Herzfehler findet man selten die typische Konstellation von ischämischer oder dilatativer Kardiomyopathie mit Linksschenkelblock wie bei Erwachsenen. In der Studie von Dubin et al. [14] wurde das CRT-Gerät nur bei 16% der

Patienten wegen einer Kardiomyopathie implantiert und nur 54% der Patienten trafen die Ejektionsfraktions- und QRS-Kriterien für Erwachsene.

In der vorliegenden Studie litten nur 4,8% (n=5) an dilatativer Kardiomyopathie, die übrigen Patienten besaßen einen angeborenen Herzfehler. Außerdem zeigten nur 66,7% (n=70) eine QRS-Zeit ≥ 150 ms und nur 41,9% (n=44) eine Ejektionsfraktion $\leq 35\%$.

In dieser Patientengruppe scheint die subpulmonale Stimulation aufgrund von AV-Block 3. Grades ein Risikofaktor für Dyssynchronie und Verschlechterung der Systemkammer zu sein. Dementsprechend war der Anteil der Kinder und Erwachsenen mit angeborenem Herzfehler mit vorheriger Schrittmachertherapie mit 72,4% und nachfolgender CRT hoch. Patienten mit einer QRS-Dauer über 140ms zeigten das beste Ansprechen auf die kardiale Resynchronisationstherapie. Die alleinige subpulmonale Schrittmacherstimulation stellt somit ein Risiko für eine Kardiomyopathie mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion dar [67, 68].

5.3 Vorherige Schrittmachertherapie

Ein häufiger Grund für eine subpulmonale Schrittmacherstimulation stellt der AV-Block 3. Grades dar. Dieser kann entweder kongenital durch maternale Antikörper, Infektionen oder durch eine Schädigung des Reizleitungssystems bei einer Korrekturoperation entstehen [69].

Insgesamt stellt die Gruppe der Patienten mit vorheriger Schrittmachertherapie, die auf ein CRT-Gerät umgestellt wurden, einen großen Anteil der Studienpopulation dar. So betrug der Anteil an Patienten, die vorher schon eine Schrittmachertherapie erhalten haben, in der Studie von Cecchin et al. 41,7% [42] und in der Studie von Dubin et al. 44,7% [14]. In der Studie von Janousek et al. [15] wurde sogar von einer Mehrheit der Studienpatienten (77,1%) berichtet, die Dyssynchronie infolge von subpulmonaler Stimulation aufweisen. Diese Prozentzahl lässt sich mit der in der vorliegenden Studie vergleichen, in der 72,4% eine vorherige Schrittmachertherapie erhalten haben.

In der vorliegenden Studie zeigten die Patienten mit einer vorherigen Schrittmachertherapie eine signifikant längere QRS-Zeit vor CRT-Implantation. Außerdem haben sie weniger häufig den primären Endpunkt bestehend aus Tod oder Herztransplantation erreicht und verbesserten sich in den echo- und elektrokardiographischen, klinischen und laborchemischen Parametern signifikant. Dahingegen veränderten sich die Parameter der Patienten, die keine vorherige Schrittmachertherapie hatten, nicht signifikant oder verschlechterten sich sogar.

Jahrelange Stimulation nur eines Ventrikels, insbesondere des subpulmonalen Ventrikels, kann ventrikuläre Dyssynchronie und systemventrikuläres Remodeling, Dilatation und

asymmetrische Hypertrophie verursachen [70]. Dadurch entsteht eine systemventrikuläre systolische und diastolische Funktionsstörung, was zu einer dilatativen Kardiomyopathie und letztendlich einer Herzinsuffizienz führen kann [71, 72]. Die interventrikulären Dyssynchronie stellt sich dann in einer längeren QRS-Zeit dar [73]. Die CRT setzt hier an und stimuliert beide Ventrikel und stellt damit die Synchronität der Ventrikel wieder her.

Dies wirft die Frage auf, ob bei Kindern und Erwachsenen, mit entsprechender Indikation zu einem Schrittmacher, schon früher biventrikulär stimuliert werden sollte, um mögliche Schäden der einseitigen subpulmonalen Schrittmacherstimulation vorzubeugen.

5.4 Dyssynchronie

Die Elektrokardiographie ist ein Verfahren, welches die elektrische Dyssynchronie des Herzens abbildet. Die Dauer der QRS-Komplexe im EKG ist hierbei länger bei Patienten mit interventrikulären Dyssynchronie und ventrikulärer Dysfunktion [74, 75]. Allerdings besteht kein linearer Zusammenhang zwischen der Dauer des QRS-Komplexes und des Ausmaßes der ventrikulären Dyssynchronie und Patienten können trotz schmalen QRS-Komplexes eine intraventrikuläre Dyssynchronie aufweisen [76].

Um auch die mechanische Dyssynchronie abbilden zu können, stellt die Echokardiographie die Methode der Wahl dar [77]. Hierbei wird in der vorliegenden Studie vor allem die systemventrikuläre Ejektionsfraktion verwendet. Jedoch hängt die Messung der SVEF stark vom jeweiligen Untersucher ab und lässt sich nur begrenzt untereinander vergleichen. Studien zeigten, dass es nicht als Prognosefaktor verwendet werden kann und andere Messmethoden, wie z.B. die Gewebedopplerechokardiographie oder das sogenannte Speckle-Tracking-Verfahren besser die ventrikuläre Dysfunktion darstellen können [78–80]. Eine multizentrische Evaluation der Dyssynchronie mit diesen neuen Methoden ist aufgrund der hohen Anzahl der Untersucher mit unterschiedlicher Expertise auf diesem Gebiet mit vielen Bias assoziiert. Da die vorliegende Studie eine retrospektive Studie ist und Gewebedoppler nicht überall standardmäßig bei Kontrolluntersuchungen verwendet wird, wurde auf die besser verfügbare Messung der Ejektionsfraktion zurückgegriffen, um die mechanische Dyssynchronie abzubilden.

5.5 Morphologie des Systemventrikels

In dieser Studie konnte herausgefunden werden, dass Patienten mit morphologisch linkem Systemventrikel häufiger überlebten und weniger einer Herztransplantation zugeführt werden mussten. Außerdem hatten die Patienten mit morphologisch rechtem Systemventrikel eine signifikant längere QRS-Zeit und eine niedrigere SVEF zum aktuellen Follow-up-Zeitpunkt

als die Patienten mit morphologisch linkem Systemventrikel. Des Weiteren haben sich das NYHA-Stadium und der NT-proBNP-Wert bei den Patienten mit morphologisch linkem Systemventrikel von vor Implantation des CRT-Gerätes zum aktuellen Follow-up signifikant verbessert. In der Patientengruppe mit morphologisch rechtem Systemventrikel hingegen nicht.

Erste Berichte über CRT-Implantation bei Patienten mit morphologisch rechtem Systemventrikel zeigten, dass CRT eine Verbesserung in EF, QRS-Zeit und klinischen Parametern bewirken kann und somit eine vielversprechende Behandlungsmöglichkeit in dieser seltenen Patientengruppe darstellt [14, 81]. Andere große retrospektive Studien zu CRT bei Kindern und Erwachsenen mit angeborenem Herzfehler fanden heraus, dass Patienten mit morphologisch linkem Systemventrikel das beste Ansprechen auf CRT aufweisen [15, 42].

Ein Grund für das unterschiedliche Ansprechen auf CRT könnte in der Genese der Herzinsuffizienz liegen. Häufig kommt es bei Patienten mit morphologisch rechtem Systemventrikel zu einer Verkleinerung des nicht belasteten linken subpulmonalen Ventrikels und Schwächung des interventrikulären Septums. Die chronische Druck- und Volumenbelastung führt zur Dilatation des morphologisch rechten Systemventrikels und Entstehung einer Trikuspidalklappeninsuffizienz [82]. Eine Studie hat einen Zusammenhang in der Häufigkeit von atrioventrikulärer Klappeninsuffizienz in morphologisch rechtem Systemventrikel gesehen. So hatte diese Patientengruppe häufiger eine atrioventrikuläre Klappeninsuffizienz, was zu einem geminderten „Reverse Remodeling“ geführt haben könnte [15].

Dieser Zusammenhang war in der vorliegenden Studie nicht Gegenstand der Untersuchung. Allerdings sind die Patienten mit morphologisch linkem Systemventrikel signifikant jünger gewesen, als die Patienten mit morphologisch rechtem Systemventrikel. Da das Alter auf die primären und sekundären Endpunkte einen signifikanten Einfluss hat, könnte dies ein Grund für das schlechtere Outcome sein. Der Einfluss des Alters auf das Outcome konnte in der Studie von Cecchin et al. [42] ebenfalls festgestellt werden.

5.6 Response

In der vorliegenden Studie ist das Ansprechen auf die kardiale Resynchronisationstherapie definiert als Verringerung der QRS-Zeit und/oder Verbesserung der Ejektionsfraktion. Wie Response definiert wird, ist in vielen Studien unterschiedlich und so gibt es keine einheitlichen Vorgaben, ab wann die Patienten als Responder oder Non-Responder gelten.

Die Studie von Cecchin et al. [42] hat mit einer mindestens 10%igen Erhöhung der systemischen Ejektionsfraktion oder mindestens 10%igen Verringerung der QRS-Zeit eine ähnliche Definition für Response. Andere Studien definieren Response nur über eine Verbesserung der Ejektionsfraktion [14] oder über die Ejektionsfraktion und Verbesserung des NYHA-Stadiums [15, 65].

Diese unterschiedlichen Definitionen von Response führen zu Response-Raten, die nur schwer miteinander zu vergleichen sind. In der vorliegenden Studie findet sich eine Response-Rate von 80,8%. Im Vergleich dazu liegt sie in der Studie von Cecchin et al. [42] mit 87% etwas höher bei ähnlicher Definition. In anderen Studien liegt die Response-Rate mit 87,6% [14] und 84,0% [15] ebenfalls etwas höher, jedoch wurden hier die Response nur über die Ejektionsfraktion bzw. Ejektionsfraktion und NYHA definiert. Es muss beachtet werden, dass wenn symptomatisches Ansprechen, z.B. über die Verbesserung des NYHA-Stadiums, mit eingeschlossen wird, auch immer eine Komponente des Placebo-Effekts eine Rolle spielt [83].

Kinder und Erwachsene mit angeborenem Herzfehler haben mit 77% bis 87% eine höhere Responder-Rate als die erwachsene Patientenpopulation, welche häufig nur bei 60-80% liegt [84]. Dies könnte zum einen an der individuelleren Auswahl der Kandidaten der kardiologischen Zentren liegen, und zum anderen an der Genese der Herzinsuffizienz. Bei Kindern und Erwachsenen mit angeborenem Herzfehler wird die CRT häufig aufgrund vorheriger Schrittmachertherapie und damit einhergehender Dyssynchronie angewandt. Bei Erwachsenen ist die Herzinsuffizienz häufig ischämischer Genese und die Patienten weisen Myokardnarben auf, welche durch die biventrikulären Systeme nicht stimuliert werden können [40].

In der vorliegenden Studie zeigten sich signifikant mehr Patienten mit längerer QRS-Dauer als Responder, wobei die QRS-Dauer sich sogar als größten Einflussfaktor auf die Response herausstellte. Manche Studien identifizierten Patienten mit einem morphologisch rechtem Systemventrikel als Non-Responder [42, 65]. Allerdings könnte auch hier das höhere Alter zu der schlechteren Response beigetragen haben. Andere Studien zeigten sowohl bei Patienten mit morphologisch linkem als auch rechtem Systemventrikel eine Verbesserung der klinischen Parameter [14, 15]. Die Studie von Janousek et al. [15] identifizierte Patienten mit DCM und initial schlechtem NYHA-Stadium als Non-Responder. Diese Beobachtung konnte in der vorliegenden Studie, unter anderem aufgrund geringer Fallzahl dieser Subgruppe, nicht gemacht werden.

Letztlich lässt sich sagen, dass eine einheitliche Definition für das Ansprechen auf die kardiale Resynchronisationstherapie gefunden werden sollte, um in Zukunft Studien besser miteinander vergleichen zu können. Es bedarf noch weiterer großer multizentrischer und

randomisierter Studien, um die Indikationsstellung in dieser heterogenen Patientengruppe optimieren zu können. In der aktuellen Situation muss also noch immer individuell für jeden Patienten unter Abwägung aller Risiken und Möglichkeiten die Indikation zur CRT gestellt werden.

5.7 Follow-up

5.7.1 Primäre Endpunkte

Lange Nachbeobachtungsstudien bei Kindern und Erwachsenen mit angeborenem Herzfehler nach CRT sind sehr limitiert und so haben die drei größten CRT-Studien bei Kindern und Erwachsenen mit angeborenem Herzfehler nur ein Follow-up von unter einem Jahr [14, 15, 42]. In der Studie von Cecchin et al. [42] sind keine Patienten gestorben, in der Studie von Dubin et al. [14] betrug die Mortalitätsrate 5% und in der Studie von Janousek et al. [15] haben insgesamt 20,18% den gemeinsamen Endpunkt bestehend aus Tod, Herztransplantation oder Explantation des CRT-Gerätes erreicht. Insgesamt sind in dessen Studie 6,42% der Patienten gestorben.

Bisherige Studien in diesem Patientenkollektiv haben den Fokus auf das Ansprechen der Therapie in den unterschiedlichen Subgruppen gelegt und nicht auf ein langfristiges Überleben nach CRT.

Auch die Studie von Koyak et al. [65] hat nur ein medianes Follow-up von 2,6 Jahren. In deren Studie haben 16,67% der Patienten den gemeinsamen Endpunkt erreicht, 6,25% sind gestorben, 8,33% haben eine Herztransplantation erhalten und bei 2,08% wurde das CRT-Gerät explantiert. In der vorliegenden Studie betrug das mediane Follow-up mit 5,3 Jahren und war damit mehr als doppelt so lang. Den gemeinsamen Endpunkt, bestehend aus Tod oder Herztransplantation, haben 26,7% Patienten erreicht, 17,1% Patienten sind gestorben, 9,5% wurden herztransplantiert und bei 3,8% Patienten wurde das CRT-Gerät explantiert.

Eine Studie bei Erwachsenen nach CRT-Implantation hat nach 5 Jahren eine Mortalitätsrate von 32,2% festgestellt und liegt somit höher als in der vorliegenden Studie [85]. Allerdings beträgt hier das mediane Alter 65 Jahre und fast die Hälfte der Patienten hat eine ischämische Kardiomyopathie. Dies sind Faktoren, die sich negativ auf den Erfolg einer kardialen Resynchronisationstherapie auswirken können, und so lassen sich diese beiden Studien nur schwer miteinander vergleichen [40].

In der vorliegenden Studie hat sich außerdem gezeigt, dass jüngere Patienten ein besseres Überleben aufweisen. Dies könnte mit der Dauer der subpulmonalen Stimulation zusammen hängen. Eine lange subpulmonale Stimulation kann möglicherweise zu derart bleibenden Schäden geführt haben, dass die CRT weniger effektiv ein „Reverse Remodeling“ bewirken

kann [86, 87]. Da in dieser Studie jedoch keine Dauer der vorherigen Schrittmachertherapie abgefragt wurde, kann diese nur vermutet werden. Weiterhin haben Patienten mit angeborenem Herzfehler eine kürzere Lebenserwartung, sodass das schlechtere Überleben bei älteren Patienten möglicherweise auch auf die Grunderkrankung zurückzuführen ist.

Manche Studien zeigten, dass die Patienten, die gestorben sind oder den gemeinsamen Endpunkt erreicht haben, Non-Responder waren oder ähnliche Charakteristika wie die der Non-Responder zeigten [15, 65]. Auch in der vorliegenden Studie zeigte sich, dass Non-Responder und Patienten mit vorheriger Schrittmachertherapie häufiger den Endpunkt erreichten. Weitere Charakteristika für das Erreichen des gemeinsamen Endpunktes waren ein höheres Alter, morphologisch rechter Systemventrikel, schlechteres NYHA-Stadium und höherer NT-proBNP-Wert vor CRT-Implantation.

Es bedarf noch weiterer großer Studien mit einem deutlich längeren Nachbeobachtungszeitraum, um die Patienten besser identifizieren zu können, die durch ein langes Überleben von einer CRT profitieren.

5.7.2 Sekundäre Endpunkte

Betrachtet man in der vorliegenden Studie die sekundären Endpunkte, zeigte sich in allen Parametern eine signifikante Besserung nach 6-12 Monaten nach Implantation. Auch die Werte nach 1-2 Jahren verhielten sich ähnlich wie nach 6-12 Monaten und zeigten eine signifikante Verbesserung zu den Parametern vor Implantation. Zum aktuellen Follow-up hingegen verschlechterten sich teilweise die Werte.

Dies kann zum einen am Voranschreiten der kardialen Grunderkrankung liegen, die durch die CRT nicht geheilt werden kann. Zwar kann durch das „Reverse Remodeling“ eine Dyssynchronie umgekehrt werden, insbesondere wenn diese durch eine vorherige Schrittmacherstimulation ausgelöst wurde, aber besonders bei komplexen Herzfehlern lässt sich ein Voranschreiten der Herzinsuffizienz nicht verhindern. So zeigte die Studie von Cecchin et al., dass sich die EF akut nach der CRT verbesserte, aber bereits nach 3-12 Monaten keine zusätzliche Verbesserung messbar war [42].

Die endsystolischen und enddiastolischen Durchmesser sind nur bedingt verwertbar, da ca. die Hälfte des Patientenkollektivs noch unter 18 Jahren ist und die Herzen in jungen Jahren noch wachsen. Die Durchmesser waren tendenziell in der Gruppe der Non-Responder etwas größer. In Zusammenhang könnte hierbei stehen, dass in der Gruppe der Non-Responder mehr Patienten einen morphologisch rechten Systemventrikel aufwiesen, was häufig mit größeren Herzhöhlen einhergeht [88].

Insgesamt sind weitere Studien mit Langzeitergebnissen notwendig, um den genauen Mechanismus der CRT verstehen zu können und bessere Auswahlkriterien entwickeln zu können.

5.8 Prädiktive Parameter

Als prädiktiver Parameter für Response konnte in dieser Studie eine QRS-Zeit über 140ms gefunden werden. Ein breiter QRS-Komplex wurde auch schon in anderen Studien als Parameter für besseres Ansprechen auf CRT gefunden [10, 89, 90].

In der Studie von Janousek et al. zeigte sich ein initial schlechtes NYHA-Stadium und dilatative Kardiomyopathie als Grunderkrankung als Risikofaktor für Non-Response [15]. Von den Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie zeigten 4 von 5 Patienten ein Ansprechen auf die CRT. Bei einer so geringen Fallzahl kann jedoch hieraus keine eindeutige Schlussfolgerung gezogen werden.

Als prädiktiver Parameter für das Erreichen des gemeinsamen Endpunktes galten in der vorliegenden Studie das Alter und vorherige Schrittmachertherapie. Junge Patienten mit vorheriger Schrittmachertherapie erreichten weniger häufig den gemeinsamen Endpunkt. Es zeigte sich, dass die Gruppe der Patienten über 18 Jahren mit 66,1% weniger häufig eine vorherige Schrittmachertherapie hatte, als die Patienten unter 18 Jahren mit 81,3% ($p=0,046$). Dies könnte dazu beigetragen haben, dass insbesondere die jüngeren Patienten von der CRT profitierten, da sie häufiger eine vorherige Schrittmachetherapie hatten und die CRT sich hier als besonders effektiv erwiesen hat.

Auch hier zeigt sich erneut der Mechanismus, dass insbesondere Patienten mit vorheriger Schrittmachertherapie und breitem QRS-Komplex von einer CRT profitieren, da die beiden Merkmale signifikant zusammenhängen und prädiktive Parameter für das Erreichen des gemeinsamen Endpunktes und Response darstellen.

5.9 Ausblick: HB- und LBB-Pacing

Zwar hat sich die CRT mittels biventrikulärer Stimulation zur Behandlung von mechanischer und elektrischer Dyssynchronie bereits etabliert, jedoch ist die biventrikuläre Stimulation nicht physiologisch und der Zugangsweg der linksventrikulären Sonde gestaltet sich oft schwierig. In den letzten Jahren haben neue Techniken der Schrittmacherstimulation Einzug in die Forschung gefunden. So hat Deshmukh et al. [91] 2010 erstmals das His-Bündel Pacing (HBP) beschrieben, bei dem das His-Bündel stimuliert wird und dabei eine Verbesserung der Herzfunktion beobachtet. Auch weitere Studien aus den letzten Jahren

unterstützen die klinische Umsetzbarkeit [92–94]. Allerdings zeigte sich, dass die Lokalisation des Stimulationsortes sehr anspruchsvoll ist und Komplikationen im Vergleich zu einer rechtsventrikulären Stimulation häufiger auftreten [93]. Davon sind insbesondere Sondendislokationen, hohe Reizschwellen oder Erregungsleitungsstörungen betroffen [95].

Um diese Probleme anzugehen, wurde das Left-Bundle-Branch-Pacing (LBBP) entwickelt. Hierbei wird eine Elektrode über den rechten Ventrikel ins interventrikuläre Septum verschraubt, bis man den linken Tawara-Schenkel erreicht [96]. Vorteilhaft ist bei dieser Methode eine stabilere Reizschwelle, schmalere QRS-Komplexe, eine erhaltene linksventrikuläre Synchronität und weniger Komplikationen als beim HBP [97–100].

LBB-Pacing kann bei Patienten angewandt werden, wenn eine biventrikuläre Stimulation zur kardialen Resynchronisationstherapie nicht möglich ist oder die Patienten kein Ansprechen zeigen. Jedoch fehlen hier noch Langzeitdaten und weitere Studien, insbesondere zur Umsetzbarkeit bei Kindern und Erwachsenen mit angeborenem Herzfehler, sind noch ausstehend.

6 Limitationen

Diese Studie wird vor allem durch ihr retrospektives Studiendesign limitiert. Eine Inter- und Intraobserver-Variabilität kann aufgrund der Vielzahl an teilnehmenden Zentren nicht verhindert werden. Außerdem fehlt eine einheitliche Definition von Response auf CRT, die eine bessere Vergleichbarkeit der Studien möglich gemacht hätte. Fehlende Daten können zudem zu einer Verzerrung der Ergebnisse beigetragen haben. Die Indikation zur CRT wurde bereits vor Studienbeginn von den behandelnden Ärzten gestellt, sodass keine kontrollierten Bedingungen bestanden. Eine weitere Limitation stellt die fehlende Kontrollgruppe dar, da dies aus ethischen Gründen schwer umsetzbar wäre. Es können somit nur die Effekte der CRT beschrieben werden. Außerdem ist das Patientenkollektiv durch eine hohe Heterogenität ausgezeichnet, sodass Vergleiche untereinander und Übertragbarkeit sehr begrenzt sind.

7 Schlussfolgerung

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die CRT eine effektive Methode zur Therapie der Herzinsuffizienz bei Kindern und Erwachsenen mit angeborenem Herzfehler ist. Durch die CRT-Implantation konnte die Ejektionsfraktion und das NYHA-Stadium verbessert und gleichzeitig die QRS-Zeit sowie der NT-proBNP-Wert verringert werden. Als prädiktiver Parameter für Response konnte eine QRS-Zeit über 140ms identifiziert werden. Prädiktive Parameter für das Erreichen des gemeinsamen Endpunktes bestehend aus Tod oder Herztransplantation galten zum einen ein hohes Alter und zum anderen keine vorherige Schrittmachertherapie.

Insbesondere Patienten mit morphologisch linkem Systemventrikel wiesen bessere Follow-up-Werte auf und erreichten weniger häufig den Endpunkt. Patienten mit morphologisch rechtem Systemventrikel profitierten weniger von der CRT.

Schrittmacherstimulation in der subpulmonalen Kammer stellt ein hohes Risiko für Dyssynchronie bedingte Herzinsuffizienz der Systemkammer dar. Patienten mit einer vorherigen Schrittmachertherapie, welche zudem auch eine signifikant höhere QRS-Zeit vor CRT-Implantation aufwiesen, erreichten weniger häufig den primären Endpunkt, waren häufiger Responder und verbesserten sich in den echo- und elektrokardiographischen, klinischen und laborchemischen Parametern.

Dies wirft die Frage auf, ob bei Kindern und Erwachsenen, mit entsprechender Indikation zu einem Schrittmacher, schon früher biventrikulär stimuliert werden sollten, um mögliche Schäden der einseitig subpulmonalen Schrittmacherstimulation vorzubeugen.

Bisherige Studien in diesem Patientenkollektiv haben den Fokus auf das Ansprechen der Therapie in den unterschiedlichen Subgruppen gelegt und nicht auf ein langfristiges Überleben nach CRT. Die vorliegende Studie hat mit einem längerem Follow-up sowohl das Ansprechen, als auch das Überleben nach CRT bei Kindern und Erwachsenen mit angeborenem Herzfehler untersucht. Jedoch sind noch weitere große multizentrische Studien nötig, die explizit diese Fragestellung bearbeiten.

8 Literatur

1. Lindinger A, Schwedler G, Hense H-W (2010) Prevalence of congenital heart defects in newborns in Germany: Results of the first registration year of the PAN Study (July 2006 to June 2007). *Klin Padiatr* 222(5):321–326. doi:10.1055/s-0030-1254155
2. Pfitzer C, Helm PC, Ferentzi H, Rosenthal L-M, Bauer UMM, Berger F, Schmitt KRL (2017) Changing prevalence of severe congenital heart disease: Results from the National Register for Congenital Heart Defects in Germany. *Congenit Heart Dis* 12(6):787–793. doi:10.1111/chd.12515
3. Hinton RB, Ware SM (2017) Heart Failure in Pediatric Patients With Congenital Heart Disease. *Circ Res* 120(6):978–994. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.308996
4. Cleland John G.F., Daubert Jean-Claude, Erdmann Erland, Freemantle Nick, Gras Daniel, Kappenberger Lukas, Tavazzi Luigi (2005) The Effect of Cardiac Resynchronization on Morbidity and Mortality in Heart Failure
5. Bogale N, Priori S, Cleland JGF, Brugada J, Linde C, Auricchio A, van Veldhuisen DJ, Limbourg T, Gitt A, Gras D, Stellbrink C, Gasparini M, Metra M, Derumeaux G, Gadler F, Buga L, Dickstein K (2012) The European CRT Survey: 1 year (9-15 months) follow-up results. *Eur J Heart Fail* 14(1):61–73. doi:10.1093/eurjhf/hfr158
6. Cazeau Serge, Leclercq Christophe, Lavergne Thomas, Walker Stuart, Varma Chetan, Linde Cecilia, Garrigue Stéphane, Kappenberger Lukas, Haywood Guy A., Santini Massimo, Bailleur Christophe, Mabo Philippe, Lazarus Arnaud, Ritter Philippe, Levy Terry, McKenna William, Daubert Jean-Claude (2001) Effects of Multisite Biventricular Pacing in Patients with Heart Failure and Intraventricular Conduction Delay
7. Abraham William T., Fisher Westby G., Smith Andrew L., Delurgio David B., Leon Angel R., Loh Evan, Kocovic Dusan Z., Packer Milton, Clavell Alfredo L., Hayes David L., Ellestad Myrvin, Trupp Robin J., Underwood Jackie, Pickering Faith, Truex Cindy, McAtee Peggy, Messenger John (2002) Cardiac Resynchronization in Chronic Heart Failure
8. Foley PWX, Patel K, Irwin N, Sanderson JE, Frenneaux MP, Smith REA, Stegemann B, Leyva F (2011) Cardiac resynchronisation therapy in patients with heart failure and a normal QRS duration: the RESPOND study. *Heart* 97(13):1041–1047. doi:10.1136/hrt.2010.208355
9. Gold MR, Daubert C, Abraham WT, Ghio S, St John Sutton M, Hudnall JH, Cerkenvenik J, Linde C (2015) The effect of reverse remodeling on long-term survival in mildly symptomatic patients with heart failure receiving cardiac resynchronization therapy: results of the REVERSE study. *Heart Rhythm* 12(3):524–530. doi:10.1016/j.hrthm.2014.11.014
10. Moss Arthur J., Hall W. Jackson, Cannom David S., Klein Helmut, Brown Mary W., Daubert James P., Estes N.A. Mark III, Foster Elyse, Greenberg Henry, Higgins Steven L., Pfeffer Marc A., Solomon Scott D., Wilber David, Zareba Wojciech (2009) Cardiac-Resynchronization Therapy for the Prevention of Heart-Failure Events
11. Feldman AM, Lissovoy G de, Bristow MR, Saxon LA, Marco T de, Kass DA, Boehmer J, Singh S, Whellan DJ, Carson P, Boscoe A, Baker TM, Gunderman MR (2005) Cost Effectiveness of Cardiac Resynchronization Therapy in the Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Trial. *J Am Coll Cardiol* 46(12):2311–2321. doi:10.1016/j.jacc.2005.08.033
12. Barsheshet A, Wang PJ, Moss AJ, Solomon SD, Al-Ahmad A, McNitt S, Foster E, Huang DT, Klein HU, Zareba W, Eldar M, Goldenberg I (2011) Reverse remodeling and the risk of ventricular tachyarrhythmias in the MADIT-CRT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy). *J Am Coll Cardiol* 57(24):2416–2423. doi:10.1016/j.jacc.2010.12.041
13. Bristow Michael R., Saxon Leslie A., Boehmer John, Krueger Steven, Kass David A., De Marco Teresa, Carson Peter, DiCarlo Lorenzo, DeMets David, White Bill G., DeVries Dale W., Feldman Arthur M. (2004) Cardiac-Resynchronization Therapy with or without an Implantable Defibrillator in Advanced Chronic Heart Failure
14. Dubin AM, Janousek J, Rhee E, Strieper MJ, Cecchin F, Law IH, Shannon KM, Temple J, Rosenthal E, Zimmerman FJ, Davis A, Karpawich PP, Al Ahmad A, Vetter VL, Kertesz NJ, Shah

- M, Snyder C, Stephenson E, Emmel M, Sanatani S, Kanter R, Batra A, Collins KK (2005) Resynchronization therapy in pediatric and congenital heart disease patients: an international multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 46(12):2277–2283. doi:10.1016/j.jacc.2005.05.096
15. Janousek J, Gebauer RA, Abdul-Khaliq H, Turner M, Kornyei L, Grollmuss O, Rosenthal E, Villain E, Früh A, Paul T, Blom NA, Happonen J-M, Bauersfeld U, Jacobsen JR, van den Heuvel F, Delhaas T, Papagiannis J, Trigo C (2009) Cardiac resynchronisation therapy in paediatric and congenital heart disease: differential effects in various anatomical and functional substrates. *Heart* 95(14):1165–1171. doi:10.1136/hrt.2008.160465
 16. Tennant PWG, Pearce MS, Bythell M, Rankin J (2010) 20-year survival of children born with congenital anomalies: a population-based study. *The Lancet* 375(9715):649–656. doi:10.1016/S0140-6736(09)61922-X
 17. Meberg A, Hals J, Thaulow E (2007) Congenital heart defects--chromosomal anomalies, syndromes and extracardiac malformations. *Acta Paediatr* 96(8):1142–1145. doi:10.1111/j.1651-2227.2007.00381.x
 18. Ferencz C, Boughman JA, Neill CA, Brenner JI, Perry LW (1989) Congenital cardiovascular malformations: Questions on inheritance. *J Am Coll Cardiol* 14(3):756–763. doi:10.1016/0735-1097(89)90122-8
 19. Bouma BJ, Mulder BJM (2017) Changing Landscape of Congenital Heart Disease. *Circ Res* 120(6):908–922. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.309302
 20. Schwedler G, Lindinger A, Lange PE, Sax U, Olchvary J, Peters B, Bauer U, Hense H-W (2011) Frequency and spectrum of congenital heart defects among live births in Germany : a study of the Competence Network for Congenital Heart Defects. *Clin Res Cardiol* 100(12):1111–1117. doi:10.1007/s00392-011-0355-7
 21. van der Bom T, Bouma BJ, Meijboom FJ, Zwinderman AH, Mulder BJM (2012) The prevalence of adult congenital heart disease, results from a systematic review and evidence based calculation. *Am Heart J* 164(4):568–575. doi:10.1016/j.ahj.2012.07.023
 22. Raissadati A, Nieminen H, Jokinen E, Sairanen H (2015) Progress in late results among pediatric cardiac surgery patients: a population-based 6-decade study with 98% follow-up. *Circulation* 131(4):347-53; discussion 353. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011190
 23. Wren C, O'Sullivan JJ (2001) Survival with congenital heart disease and need for follow up in adult life. *Heart* 85(4):438–443. doi:10.1136/heart.85.4.438
 24. van der Bom T, Mulder BJM, Meijboom FJ, van Dijk APJ, Pieper PG, Vliegen HW, Konings TC, Zwinderman AH, Bouma BJ (2015) Contemporary survival of adults with congenital heart disease. *Heart* 101(24):1989–1995. doi:10.1136/heartjnl-2015-308144
 25. Verheugt CL, Uiterwaal CSPM, van der Velde ET, Meijboom FJ, Pieper PG, van Dijk APJ, Vliegen HW, Grobbee DE, Mulder BJM (2010) Mortality in adult congenital heart disease. *Eur Heart J* 31(10):1220–1229. doi:10.1093/eurheartj/ehq032
 26. Oechslin EN, Harrison DA, Connelly MS, Webb GD, Siu SC (2000) Mode of death in adults with congenital heart disease. *Am J Cardiol* 86(10):1111–1116. doi:10.1016/s0002-9149(00)01169-3
 27. Silka MJ, Hardy BG, Menashe VD, Morris CD (1998) A population-based prospective evaluation of risk of sudden cardiac death after operation for common congenital heart defects. *J Am Coll Cardiol* 32(1):245–251. doi:10.1016/S0735-1097(98)00187-9
 28. Massin MM, Astadicko I, Dessy H (2008) Epidemiology of heart failure in a tertiary pediatric center. *Clin Cardiol* 31(8):388–391. doi:10.1002/clc.20262
 29. Sommers C, Nagel BHP, Neudorf U, Schmaltz AA (2005) Congestive heart failure in childhood. An epidemiologic study. *Herz* 30(7):652–662. doi:10.1007/s00059-005-2596-6
 30. Norozi K, Wessel A, Alpers V, Arnhold JO, Geyer S, Zoega M, Buchhorn R (2006) Incidence and risk distribution of heart failure in adolescents and adults with congenital heart disease after cardiac surgery. *Am J Cardiol* 97(8):1238–1243. doi:10.1016/j.amjcard.2005.10.065
 31. Friedman WF, George BL (1985) Treatment of congestive heart failure by altering loading conditions of the heart. *J Pediatr* 106(5):697–706. doi:10.1016/s0022-3476(85)80339-5
 32. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola V-P, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT,

- Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P (2016) 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 37(27):2129–2200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128
33. McDonagh TA, Metra M, Adamo M et al (2021) 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 42(36):3599–3726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368
 34. Shamim W, Francis DP, Yousufuddin M, Varney S, Pieopli MF, Anker SD, Coats AJ (1999) Intraventricular conduction delay: a prognostic marker in chronic heart failure. *Int J Cardiol* 70(2):171–178. doi:10.1016/S0167-5273(99)00077-7
 35. Kirk JA, Kass DA (2017) Cellular and Molecular Aspects of Dyssynchrony and Resynchronization. *Heart Fail Clin* 13(1):29–41. doi:10.1016/j.hfc.2016.07.003
 36. Nelson GS, Berger RD, Fetters BJ, Talbot M, Spinelli JC, Hare JM, Kass DA (2000) Left ventricular or biventricular pacing improves cardiac function at diminished energy cost in patients with dilated cardiomyopathy and left bundle-branch block. *Circulation* 102(25):3053–3059. doi:10.1161/01.cir.102.25.3053
 37. Khairy P, van Hare GF, Balaji S, Berul CI, Cecchin F, Cohen MI, Daniels CJ, Deal BJ, Dearani JA, Groot N de, Dubin AM, Harris L, Janousek J, Kanter RJ, Karpawich PP, Perry JC, Seslar SP, Shah MJ, Silka MJ, Triedman JK, Walsh EP, Warnes CA (2014) PACES/HRS Expert Consensus Statement on the Recognition and Management of Arrhythmias in Adult Congenital Heart Disease: developed in partnership between the Pediatric and Congenital Electrophysiology Society (PACES) and the Heart Rhythm Society (HRS). Endorsed by the governing bodies of PACES, HRS, the American College of Cardiology (ACC), the American Heart Association (AHA), the European Heart Rhythm Association (EHRA), the Canadian Heart Rhythm Society (CHRS), and the International Society for Adult Congenital Heart Disease (ISACHD). *Heart Rhythm* 11(10):e102-65. doi:10.1016/j.hrthm.2014.05.009
 38. Kirk R, Dipchand AI, Rosenthal DN, Addonizio L, Burch M, Chrisant M, Dubin A, Everitt M, Gajarski R, Mertens L, Miyamoto S, Morales D, Pahl E, Shaddy R, Towbin J, Weintraub R (2014) The International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for the management of pediatric heart failure: Executive summary. Corrected. *J Heart Lung Transplant* 33(9):888–909. doi:10.1016/j.healun.2014.06.002
 39. Anjewierden S, Aziz PF (2018) Resynchronization Therapy for Patients with Congenital Heart Disease: Are We Ready for Prime Time? *Curr Cardiol Rep* 20(9):75. doi:10.1007/s11886-018-1015-6
 40. Motonaga KS, Dubin AM (2014) Cardiac resynchronization therapy for pediatric patients with heart failure and congenital heart disease: a reappraisal of results. *Circulation* 129(18):1879–1891. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001383
 41. Helm RH, Byrne M, Helm PA, Daya SK, Osman NF, Tunin R, Halperin HR, Berger RD, Kass DA, Lardo AC (2007) Three-dimensional mapping of optimal left ventricular pacing site for cardiac resynchronization. *Circulation* 115(8):953–961. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.643718
 42. Cecchin F, Frangini PA, Brown DW, Fynn-Thompson F, Alexander ME, Triedman JK, Gauvreau K, Walsh EP, Berul CI (2009) Cardiac resynchronization therapy (and multisite pacing) in pediatrics and congenital heart disease: five years experience in a single institution. *J Cardiovasc Electrophysiol* 20(1):58–65. doi:10.1111/j.1540-8167.2008.01274.x
 43. Haight PJ, Stewart RE, Saarel EV, Pettersson GB, Najm HK, Aziz PF (2018) Lateral thoracotomy for epicardial pacemaker placement in patients with congenital heart disease. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 26(5):845–851. doi:10.1093/icvts/ivx379
 44. Urbanek B, Chudzik M, Klimczak A, Rosiak M, Lewek J, Wranicz JK (2013) Whether noninvasive optimization of AV and VV delays improves the response to cardiac resynchronization therapy. *Cardiol J* 20(4):411–417. doi:10.5603/CJ.2013.0100

45. Kirkfeldt RE, Johansen JB, Nohr EA, Jørgensen OD, Nielsen JC (2014) Complications after cardiac implantable electronic device implantations: an analysis of a complete, nationwide cohort in Denmark. *Eur Heart J* 35(18):1186–1194. doi:10.1093/eurheartj/eh511
46. Gleva MJ, Wang Y, Curtis JP, Berul CI, Huddleston CB, Poole JE (2017) Complications Associated With Implantable Cardioverter Defibrillators in Adults With Congenital Heart Disease or Left Ventricular Noncompaction Cardiomyopathy (From the NCDR® Implantable Cardioverter-Defibrillator Registry). *Am J Cardiol* 120(10):1891–1898. doi:10.1016/j.amjcard.2017.07.103
47. Dipchand AI, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dobbels F, Levvey BJ, Lund LH, Meiser B, Yusef RD, Stehlik J (2014) The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: seventeenth official pediatric heart transplantation report--2014; focus theme: retransplantation. *J Heart Lung Transplant* 33(10):985–995. doi:10.1016/j.healun.2014.08.002
48. Mah D, Singh TP, Thiagarajan RR, Gauvreau K, Piercey GE, Blume ED, Fynn-Thompson F, Almond CSD (2009) Incidence and risk factors for mortality in infants awaiting heart transplantation in the USA. *J Heart Lung Transplant* 28(12):1292–1298. doi:10.1016/j.healun.2009.06.013
49. Bernstein D, Naftel D, Chin C, Addonizio LJ, Gamberg P, Blume ED, Hsu D, Canter CE, Kirklin JK, Morrow WR (2006) Outcome of listing for cardiac transplantation for failed Fontan: a multi-institutional study. *Circulation* 114(4):273–280. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.548016
50. Botha P, Solana R, Cassidy J, Parry G, Kirk R, Hasan A, Griselli M (2013) The impact of mechanical circulatory support on outcomes in paediatric heart transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 44(5):836–840. doi:10.1093/ejcts/ezt225
51. Everitt MD, Boyle GJ, Schechtman KB, Zheng J, Bullock EA, Kaza AK, Dipchand AI, Naftel DC, Kirklin JK, Canter CE (2012) Early survival after heart transplant in young infants is lowest after failed single-ventricle palliation: a multi-institutional study. *J Heart Lung Transplant* 31(5):509–516. doi:10.1016/j.healun.2011.12.013
52. Copeland H, Razzouk A, Chinnock R, Deming D, Hasaniya N, Bailey L (2014) Pediatric recipient survival beyond 15 post-heart transplant years: a single-center experience. *Ann Thorac Surg* 98(6):2145-50; discussion 2150-1. doi:10.1016/j.athoracsur.2014.06.035
53. Hollander SA, Chen S, Luikart H, Burge M, Hollander AM, Rosenthal DN, Maeda K, Hunt SA, Bernstein D (2015) Quality of life and metrics of achievement in long-term adult survivors of pediatric heart transplant. *Pediatr Transplant* 19(1):76–81. doi:10.1111/petr.12384
54. Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC, Goldfarb S, Hayes D, Kucheryavaya AY, Levvey BJ, Meiser B, Rossano JW, Stehlik J (2018) The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fifth Adult Heart Transplantation Report-2018; Focus Theme: Multiorgan Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 37(10):1155–1168. doi:10.1016/j.healun.2018.07.022
55. Hansen A, Haass M, Zugck C, Krueger C, Unnebrink K, Zimmermann R, Kuebler W, Kuecherer H (2001) Prognostic value of Doppler echocardiographic mitral inflow patterns: implications for risk stratification in patients with chronic congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 37(4):1049–1055. doi:10.1016/s0735-1097(00)01211-0
56. Bruch C, Gotzmann M, Stypmann J, Wenzelburger F, Rothenburger M, Grude M, Scheld HH, Eckardt L, Breithardt G, Wichter T (2005) Electrocardiography and Doppler echocardiography for risk stratification in patients with chronic heart failure: incremental prognostic value of QRS duration and a restrictive mitral filling pattern. *J Am Coll Cardiol* 45(7):1072–1075. doi:10.1016/j.jacc.2004.12.064
57. Pettersen MD, Du W, Skeens ME, Humes RA (2008) Regression equations for calculation of z scores of cardiac structures in a large cohort of healthy infants, children, and adolescents: an echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr* 21(8):922–934. doi:10.1016/j.echo.2008.02.006
58. Clerico A, Giannoni A, Vittorini S, Passino C (2011) Thirty years of the heart as an endocrine organ: physiological role and clinical utility of cardiac natriuretic hormones. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 301(1):H12-20. doi:10.1152/ajpheart.00226.2011

59. Clerico A, Recchia FA, Passino C, Emdin M (2006) Cardiac endocrine function is an essential component of the homeostatic regulation network: physiological and clinical implications. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 290(1):H17-29. doi:10.1152/ajpheart.00684.2005
60. Goetze JP, Rehfeld JF (2009) Peptide hormones and their prohormones as biomarkers. *Biomark Med* 3(4):335–338. doi:10.2217/bmm.09.29
61. Law YM, Keller BB, Feingold BM, Boyle GJ (2005) Usefulness of plasma B-type natriuretic peptide to identify ventricular dysfunction in pediatric and adult patients with congenital heart disease. *Am J Cardiol* 95(4):474–478. doi:10.1016/j.amjcard.2004.10.014
62. Bolger AP, Sharma R, Li W, Leenarts M, Kalra PR, Kemp M, Coats AJS, Anker SD, Gatzoulis MA (2002) Neurohormonal activation and the chronic heart failure syndrome in adults with congenital heart disease. *Circulation* 106(1):92–99. doi:10.1161/01.cir.0000020009.30736.3f
63. Popelová J, Kotaška K, Černý S, Prokopová M, Rubáček M (2012) Range and distribution of NT-proBNP values in stable corrected congenital heart disease of various types. *Can J Cardiol* 28(4):471–476. doi:10.1016/j.cjca.2012.01.015
64. Sugimoto M, Manabe H, Nakau K, Furuya A, Okushima K, Fujiyasu H, Kakuya F, Goh K, Fujieda K, Kajino H (2010) The role of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in children. - Correlation with the heart failure score and comparison with B-type natriuretic peptide -. *Circ J* 74(5):998–1005. doi:10.1253/circj.cj-09-0535
65. Koyak Z, Groot JR de, Krimly A, Mackay TM, Bouma BJ, Silversides CK, Oechslin EN, Hoke U, van Erven L, Budts W, van Gelder IC, Mulder BJM, Harris L (2018) Cardiac resynchronization therapy in adults with congenital heart disease. *Europace* 20(2):315–322. doi:10.1093/europace/euw386
66. Ruschitzka F, Abraham WT, Singh JP, Bax JJ, Borer JS, Brugada J, Dickstein K, Ford I, Gorcsan J, Gras D, Krum H, Sogaard P, Holzmeister J (2013) Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex. *N Engl J Med* 369(15):1395–1405. doi:10.1056/NEJMoa1306687
67. Gebauer RA, Tomek V, Salameh A, Marek J, Chaloupecký V, Gebauer R, Matejka T, Vojtovic P, Janousek J (2009) Predictors of left ventricular remodelling and failure in right ventricular pacing in the young. *Eur Heart J* 30(9):1097–1104. doi:10.1093/eurheartj/ehp060
68. Janoušek J, van Geldorp IE, Krupičková S, Rosenthal E, Nugent K, Tomaske M, Früh A, Elders J, Hiiippala A, Kerst G, Gebauer RA, Kubuš P, Frias P, Gabbarini F, Clur S-A, Nagel B, Ganame J, Papagiannis J, Marek J, Tisma-Dupanovic S, Tsao S, Nürnberg J-H, Wren C, Friedberg M, Guillebon M de, Volaufova J, Prinzen FW, Delhaas T (2013) Permanent cardiac pacing in children: choosing the optimal pacing site: a multicenter study. *Circulation* 127(5):613–623. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.115428
69. van Geldorp IE, Vanagt WY, Prinzen FW, Delhaas T (2011) Chronic ventricular pacing in children: toward prevention of pacing-induced heart disease. *Heart Fail Rev* 16(3):305–314. doi:10.1007/s10741-010-9207-1
70. Thambo J-B, Bordachar P, Garrigue S, Lafitte S, Sanders P, Reuter S, Girardot R, Crepin D, Reant P, Roudaut R, Jaïs P, Haïssaguerre M, Clementy J, Jimenez M (2004) Detrimental ventricular remodeling in patients with congenital complete heart block and chronic right ventricular apical pacing. *Circulation* 110(25):3766–3772. doi:10.1161/01.CIR.0000150336.86033.8D
71. Tantengco MT, Thomas RL, Karpawich PP (2001) Left ventricular dysfunction after long-term right ventricular apical pacing in the young. *J Am Coll Cardiol* 37(8):2093–2100. doi:10.1016/S0735-1097(01)01302-X
72. Moak JP, Hasbani K, Ramwell C, Freedenberg V, Berger JT, DiRusso G, Callahan P (2006) Dilated cardiomyopathy following right ventricular pacing for AV block in young patients: resolution after upgrading to biventricular pacing systems. *J Cardiovasc Electrophysiol* 17(10):1068–1071. doi:10.1111/j.1540-8167.2006.00565.x
73. Lee KH, Cho JG, Park HW, Yoon NS, Kim SS, Kim MR, Kim MC, Cho KH, Kim HK, Kim CH, Kim KH, Jun SJ, Kim WJ, Lee KJ, Jeong HC, Cho JY, Park K-H, Sim Ds, Yoon HJ, Kim KH, Hong YJ, Kim JH, Ahn Y, Jeong MH, Park JC (2014) QRS morphology and ventricular dyssynchrony in

- patients with chronic right ventricular pacing. *Int J Cardiol* 176(3):962–968. doi:10.1016/j.ijcard.2014.08.131
74. Bader H, Garrigue S, Lafitte S, Reuter S, Jaïs P, Haïssaguerre M, Bonnet J, Clementy J, Roudaut R (2004) Intra-left ventricular electromechanical asynchrony. A new independent predictor of severe cardiac events in heart failure patients. *J Am Coll Cardiol* 43(2):248–256. doi:10.1016/j.jacc.2003.08.038
 75. Abd El Rahman MY, Hui W, Yigitbasi M, Dsebissowa F, Schubert S, Hetzer R, Lange PE, Abdul-Khaliq H (2005) Detection of left ventricular asynchrony in patients with right bundle branch block after repair of tetralogy of Fallot using tissue-Doppler imaging-derived strain. *J Am Coll Cardiol* 45(6):915–921. doi:10.1016/j.jacc.2004.11.049
 76. Bleeker GB, Schalij MJ, Molhoek SG, Holman ER, Verwey HF, Steendijk P, van der Wall EE, Bax JJ (2005) Frequency of left ventricular dyssynchrony in patients with heart failure and a narrow QRS complex. *Am J Cardiol* 95(1):140–142. doi:10.1016/j.amjcard.2004.08.082
 77. Ypenburg C, Westenberg JJ, Bleeker GB, van de Veire N, Marsan NA, Henneman MM, van der Wall EE, Schalij MJ, Abraham TP, Barold S, Bax JJ (2008) Noninvasive Imaging in Cardiac Resynchronization Therapy—Part 1: Selection of Patients
 78. Cowburn, P. J., et al. (2003) Review Article. *Economica* 70(280):691–697. doi:10.1046/j.0013-0427.2003.00027.x
 79. Yu C-M, Fung W-H, Lin H, Zhang Q, Sanderson JE, Lau C-P (2003) Predictors of left ventricular reverse remodeling after cardiac resynchronization therapy for heart failure secondary to idiopathic dilated or ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 91(6):684–688. doi:10.1016/s0002-9149(02)03404-5
 80. Abd El Rahman M, Raedle-Hurst T, Rentzsch A, Schäfers H-J, Abdul-Khaliq H (2015) Assessment of inter-atrial, inter-ventricular, and atrio-ventricular interactions in tetralogy of Fallot patients after surgical correction. Insights from two-dimensional speckle tracking and three-dimensional echocardiography. *Cardiol Young* 25(7):1254–1262. doi:10.1017/S1047951114002108
 81. Janousek J, Tomek V, Chaloupecký VA, Reich O, Gebauer RA, Kautzner J, Hucín B (2004) Cardiac resynchronization therapy: a novel adjunct to the treatment and prevention of systemic right ventricular failure. *J Am Coll Cardiol* 44(9):1927–1931. doi:10.1016/j.jacc.2004.08.044
 82. Abu-Halima M, Wagner V, Rishik S, Raedle-Hurst T, Meese E, Abdul-Khaliq H (2022) Expression profiling analysis reveals key microRNA-mRNA interactions in patients with transposition of the great arteries and systemic left and right ventricles. *Front Cardiovasc Med* 9:1056427. doi:10.3389/fcvm.2022.1056427
 83. Sohaib SMA, Chen Z, Whinnett ZI, Bouri S, Dickstein K, Linde C, Hayes DL, Manisty CH, Francis DP (2013) Meta-analysis of symptomatic response attributable to the pacing component of cardiac resynchronization therapy. *Eur J Heart Fail* 15(12):1419–1428. doi:10.1093/eurjhf/hft139
 84. Daubert J-C, Saxon L, Adamson PB et al (2012) 2012 EHRA/HRS expert consensus statement on cardiac resynchronization therapy in heart failure: implant and follow-up recommendations and management. *Europace* 14(9):1236–1286. doi:10.1093/europace/eus222
 85. Cleland JGF, Freemantle N, Erdmann E, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L, Daubert J-C (2012) Long-term mortality with cardiac resynchronization therapy in the Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial. *Eur J Heart Fail* 14(6):628–634. doi:10.1093/eurjhf/hfs055
 86. Pap R, Gallardo R, Rónaszéki D, Ágoston G, Traykov VB, Ságghy L, Varga A, Forster T (2012) The role of pacing-induced dyssynchrony in left ventricular remodeling associated with long-term right ventricular pacing for atrioventricular block. *J Electrocardiol* 45(4):357–360. doi:10.1016/j.jelectrocard.2012.04.001
 87. Tops LF, Schalij MJ, Holman ER, van Erven L, van der Wall EE, Bax JJ (2006) Right ventricular pacing can induce ventricular dyssynchrony in patients with atrial fibrillation after atrioventricular node ablation. *J Am Coll Cardiol* 48(8):1642–1648. doi:10.1016/j.jacc.2006.05.072
 88. Andrade L, Carazo M, Wu F, Kim Y, Wilson W (2020) Mechanisms for heart failure in systemic right ventricle. *Heart Fail Rev* 25(4):599–607. doi:10.1007/s10741-019-09902-1

89. Linde C, Abraham WT, Gold MR, Daubert JC, Tang ASL, Young JB, Sherfese L, Hudnall JH, Fagan DH, Cleland JG (2017) Predictors of short-term clinical response to cardiac resynchronization therapy. *Eur J Heart Fail* 19(8):1056–1063. doi:10.1002/ejhf.795
90. Mathias A, Moss AJ, McNitt S, Zareba W, Goldenberg I, Solomon SD, Kutyifa V (2016) Clinical Implications of Complete Left-Sided Reverse Remodeling With Cardiac Resynchronization Therapy: A MADIT-CRT Substudy. *J Am Coll Cardiol* 68(12):1268–1276. doi:10.1016/j.jacc.2016.06.051
91. Deshmukh P, Casavant DA, Romanyshyn M, Anderson K (2000) Permanent, direct His-bundle pacing: a novel approach to cardiac pacing in patients with normal His-Purkinje activation. *Circulation* 101(8):869–877. doi:10.1161/01.cir.101.8.869
92. Lustgarten DL, Crespo EM, Arkipova-Jenkins I, Lobel R, Winget J, Koehler J, Liberman E, Sheldon T (2015) His-bundle pacing versus biventricular pacing in cardiac resynchronization therapy patients: A crossover design comparison. *Heart Rhythm* 12(7):1548–1557. doi:10.1016/j.hrthm.2015.03.048
93. Barba-Pichardo R, Morña-Vázquez P, Fernández-Gómez JM, Venegas-Gamero J, Herrera-Carranza M (2010) Permanent His-bundle pacing: seeking physiological ventricular pacing. *Europace* 12(4):527–533. doi:10.1093/europace/euq038
94. Huang W, Su L, Wu S, Xu L, Xiao F, Zhou X, Mao G, Vijayaraman P, Ellenbogen KA (2019) Long-term outcomes of His bundle pacing in patients with heart failure with left bundle branch block. *Heart* 105(2):137–143. doi:10.1136/heartjnl-2018-313415
95. Sharma PS, Ellenbogen KA, Trohman RG (2017) Permanent His Bundle Pacing: The Past, Present, and Future. *J Cardiovasc Electrophysiol* 28(4):458–465. doi:10.1111/jce.13154
96. Liu P, Wang Q, Sun H, Qin X, Zheng Q (2021) Left Bundle Branch Pacing: Current Knowledge and Future Prospects. *Front Cardiovasc Med* 8:630399. doi:10.3389/fcvm.2021.630399
97. Chen K, Li Y, Dai Y, Sun Q, Luo B, Li C, Zhang S (2019) Comparison of electrocardiogram characteristics and pacing parameters between left bundle branch pacing and right ventricular pacing in patients receiving pacemaker therapy. *Europace* 21(4):673–680. doi:10.1093/europace/euy252
98. Li Y, Chen K, Dai Y, Li C, Sun Q, Chen R, Gold MR, Zhang S (2019) Left bundle branch pacing for symptomatic bradycardia: Implant success rate, safety, and pacing characteristics. *Heart Rhythm* 16(12):1758–1765. doi:10.1016/j.hrthm.2019.05.014
99. Zhang W, Huang J, Qi Y, Wang F, Guo L, Shi X, Wu W, Zhou X, Li R (2019) Cardiac resynchronization therapy by left bundle branch area pacing in patients with heart failure and left bundle branch block. *Heart Rhythm* 16(12):1783–1790. doi:10.1016/j.hrthm.2019.09.006
100. Vijayaraman P, Subzposh FA, Naperkowski A, Panikkath R, John K, Mascarenhas V, Bauch TD, Huang W (2019) Prospective evaluation of feasibility and electrophysiologic and echocardiographic characteristics of left bundle branch area pacing. *Heart Rhythm* 16(12):1774–1782. doi:10.1016/j.hrthm.2019.05.011

9 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1 Röntgen-Aufnahme eines transvenösen CRT-D-Systems	15
Abb. 2 Röntgen-Aufnahmen eines epimyokardialen CRT-D-Systems.	16
Abb. 3 Diagnosen des Patientenkollektivs	21
Abb. 4 Primärer Endpunkt (Tod oder Herztransplantation) im gesamten Patientenkollektiv ..	33
Abb. 5 Primärer Endpunkt (Tod oder Herztransplantation) aufgeteilt nach Response.....	34
Abb. 6 Primärer Endpunkt (Tod oder Herztransplantation) aufgeteilt nach Altersgruppen	34
Abb. 7 Primärer Endpunkt (Tod oder Herztransplantation) aufgeteilt nach morphologischem Systemventrikel.....	35

Abb. 8 Primärer Endpunkt (Tod oder Herztransplantation) aufgeteilt nach Vorhandensein von AV-Block 3. Grades	35
Abb. 9 Primärer Endpunkt (Tod oder Herztransplantation) aufgeteilt nach vorheriger Schrittmachertherapie	36
Abb. 10 Überleben aufgeteilt nach Response	38
Abb. 11 Überleben aufgeteilt nach Altersgruppen	38
Abb. 12 Überleben aufgeteilt nach vorheriger Schrittmachertherapie	39
Abb. 13 Überleben aufgeteilt nach morphologischem Systemventrikel	39
Abb. 14 Graphische Darstellung QRS-Zeit	42
Abb. 15 Graphische Darstellung QRS-Zeit aufgeteilt nach Response	43
Abb. 16 Graphische Darstellung Ejektionsfraktion	43
Abb. 17 Graphische Darstellung Ejektionsfraktion aufgeteilt nach Response	44
Abb. 18 Graphische Darstellung NYHA-Stadium	45
Abb. 19 Graphische Darstellung NYHA-Stadium aufgeteilt nach Response	46
Abb. 20 Graphische Darstellung NT-proBNP aufgeteilt nach Response	47
Abb. 21 Graphische Darstellung SVEDD aufgeteilt nach Response	48
Abb. 22 Graphische Darstellung SVESD aufgeteilt nach Response	49
Abb. 23 Graphische Darstellung Z-Score SVESD und SVEDD	49
Abb. 24 Graphische Darstellung SVEDD und SVESD aufgeteilt nach Response	50

10 Tabellenverzeichnis

Tab. 1 Diagnosen aufgeteilt nach Morphologie des Systemventrikels	22
Tab. 2 Charakteristika der Patienten aufgeteilt nach Response	23
Tab. 3 Charakteristika der Patienten aufgeteilt nach Vorhandensein einer vorherigen Schrittmachertherapie	25
Tab. 4 Charakteristika der Patienten aufgeteilt nach der Morphologie des Systemventrikels	27
Tab. 5 Charakteristika der Patienten mit univentrikulärem Herzen	28
Tab. 6 Charakteristika der Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie	29
Tab. 7 Charakteristika der Patienten aufgeteilt nach Erreichen des gemeinsamen Endpunktes	32
Tab. 8 Charakteristika der Patienten aufgeteilt nach Erreichen des Endpunktes Tod	37
Tab. 9 Sekundäre Endpunkte	40
Tab. 10 Sekundäre Endpunkte aufgeteilt nach Response	41
Tab. 11 Studienvergleich CRT bei Patienten mit angeborenem Herzfehler	51

11 Publikation

Geplante Publikation:

1. Long-Term Follow-up after Cardiac Resynchronization Therapy in Pediatrics and Congenital Heart Disease

12 Danksagung

An erster Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Hashim Abdul-Khaliq für die Überlassung dieses interessanten Themas danken. Er stand mir stets mit Ratschlägen und fachlicher Expertise zur Verfügung und hatte immer ein offenes Ohr für meine Anliegen.

Ein großer Dank gilt den Mitarbeitenden der Kinderkardiologie des Universitätsklinikums des Saarlandes und den teilnehmenden kinderkardiologischen Zentren aus folgenden Städten, die zu dieser Studie beigetragen haben: Berlin, Wien, Gießen, Duisburg, Bad Oeynhausen, Graz, Erlangen, Aachen, Kiel, Tübingen und Homburg. Ohne ihre Bemühungen wäre diese Doktorarbeit nicht zu Stande gekommen. Dieser Dank gilt darüber hinaus Fr. Dipl.-Stat. Gudrun Wagenpfeil, die mir in allen Belangen zur Statistik und biometrischen Auswertung geholfen hat.

Einen besonderen Dank möchte ich meinem Freund, Christian Burgard, aussprechen, der mich jederzeit unterstützt hat und mir stets mit Rat und Tat zur Seite stand. Insbesondere die vielen motivierenden Gespräche haben mir die Kraft gegeben auch in schwierigen Phasen nie das Ziel vor Augen zu verlieren. Abschließend möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, die immer für mich da sind und all dies überhaupt erst ermöglicht haben. Ich weiß, ich kann mich zu jeder Zeit auf sie verlassen und sie stehen immer hinter mir.

13 Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.

14 Anhang



Universitätsklinikum des Saarlandes und Medizinische Fakultät der Universität des Saarlandes

Klinik für Pädiatrische Kardiologie
Leitung: Prof. Dr. Hashim Abdul-Khaliq

Umfragebogen: Follow-Up nach CRT-Implantation

(bitte für jeden Patienten einen eigenen Bogen verwenden)

Geschlecht: weiblich männlich

Jetziges Alter: _____

Teilnahme des Patienten an der CARE-CHD-Studie: ja nein
unbekannt

Ggf. Patienten-Pseudonym: _____

Kardiale Diagnosen:

Systemischer Ventrikel: LV RV univentrikulär

Datum der CRT-Implantation: ____ / ____ / _____

	Vor Implantation	6-12 Mon. nach Implantation	1-2 Jahre nach Implantation	Aktuellste Werte
Datum der Untersuchung				
QRS-Zeit (ms)				
Ejektionsfraktion (%)				
SVED-Durchmesser (cm)				
SVES-Durchmesser (cm)				
NYHA-Stadium				
NT-proBNP (pg/ml)				

Falls zutreffend, Datum der Explantation des CRT-Gerätes: ____ / ____ / _____

Grund der Explantation:

Falls zutreffend, Datum der Herztransplantation: ____ / ____ / _____

Grund für Herztransplantation:

Falls zutreffend, Datum des Todes: ____ / ____ / _____

Todesursache:

Sonstige Anmerkungen:

Bei Rückfragen können Sie sich an Prof. Dr. med. Abdul-Khaliq (Hashim.Abdul-Khaliq@uks.eu) oder telefonisch an 06841/1628306 wenden.

Den ausgefüllten Bogen bitte an pia.kiesel@aol.com schicken oder postalisch an

Klinik für pädiatrische Kardiologie
Universitätsklinikum des Saarlandes
Gebäude 9
Kirrberger Straße
66421 Homburg