

AUS DER MEDIZINISCHEN KLINIK AKADEMISCHES
LEHRKRANKENHAUS REINBEK, ST. ADOLF-STIFT
KLINIKDIREKTOR: PROF. DR. JÄCKLE

**Einsatz der Cardiac Contractility Modulation (CCM)
bei Nonrespondern der Cardialen
Resynchronisationstherapie (CRT)**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

an der medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

Vorgelegt von
Christine Eisermann
aus Lüneburg

Hamburg 2009

Angenommen vom Fachbereich Medizin

der Universität Hamburg am 03.12.2009

Veröffentlicht mit Genehmigung des Fachbereichs

Medizin der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD Dr. H. Nägele

Prüfungsausschuss: 2. Gutachter/in: Prof Dr. T. Meinertz

Prüfungsausschuss: 3. Gutachter/in: Prof Dr. S. Willems

Meinen Eltern in Liebe und Dankbarkeit gewidmet

Teile dieser Arbeit sind bereits veröffentlicht worden:

H Nägele, S Behrens, I Ollmann, C Eisermann (2009)

Welche CRT-Non-Responder eignen sich für eine zusätzliche Behandlung mit „Cardiac Contractility Modulation“(CCM)?

75. Jahrestag der DGK, Mannheim; V1568; Clin Res Cardiol 98, Suppl 1, April 2009

H Nägele, S Behrens, I Ollmann, C Eisermann (2009)

Selection criteria of cardiac resynchronization non responders for additional cardiac contractility modulation

Heart Failure Kongress Nizza 2009, 30.05.-02.06.

H Nägele, S Behrens, C Eisermann (2008)

Einsatz der „Cardiac Contractility Modulation“ (CCM) bei Non-Respondern der Cardialen Resynchronisationstherapie

32. Herbsttagung der DGK und 19. Jahrestagung der AG Herzschrittmacher und Arrhythmie

H Nägele, S Behrens, C Eisermann (2008)

Cardiac contractility modulation in nonresponders of cardiac resynchronization therapy

XIII International Symposium on Progress in Clinical Pacing - Rome, December 2-5, 2008; Giornale Italiano di Aritmologia e cardiostimolazione Vol 11(4): 26; Dic 2008

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|-----------|
| Arbeitshypothese und Fragestellung | 7 |
| 1. Einleitung | 8 |
| 1.1. Epidemiologie | 8 |
| 1.2. Pathophysiologie und Klinik der Herzinsuffizienz | 9 |
| 1.3. Therapie..... | 11 |
| 1.3.1. Kausale und nicht medikamentöse Therapie..... | 11 |
| 1.3.2. Pharmakotherapie..... | 11 |
| 1.3.2. Linksschenkelblock und Herzinsuffizienz/ CRT..... | 12 |
| 1.4. CRT-Nonresponder | 13 |
| 1.5. CCM-Therapie | 15 |
| 1.6. Ethikvotum..... | 19 |
| 2. Material und Methodik | 20 |
| 2.1. Patientenkollektiv..... | 20 |
| 2.2. Implantation/ Programmierung/ Ladegerät | 21 |
| 2.2.1 Implantat | 21 |
| 2.2.2. Implantation | 23 |
| 2.2.3. Programmierungen..... | 25 |
| 2.2.4. OPTIMIZER III Ladegerät..... | 30 |
| 2.3. Follow-up | 32 |
| 2.4. Statistik..... | 33 |
| 3. Ergebnisse | 34 |
| 3.1. Deskriptive Statistik | 34 |
| 3.1.1. Patientencharakteristika (Tabelle 1)..... | 34 |
| 3.1.2. Intraoperative Komplikationen (Tabelle 2)..... | 36 |
| 3.1.3. Hämodynamische Ergebnisse | 37 |
| 3.1.4. Follow-up Ereignisse (Tabelle 3)..... | 40 |
| 3.1.5. Verstorbene Patienten (Tabelle 4)..... | 42 |

| | |
|---|------------|
| 3.2. Follow-up Ergebnisse..... | 45 |
| 3.2.1. Follow-up Untersuchung nach 3 Monaten (Tabelle 5)..... | 45 |
| 3.2.2. Follow-up Untersuchung nach 6 Monaten | 46 |
| 3.2.3. Follow-up Untersuchung nach 9 Monaten | 47 |
| 3.2.4. Subgruppenanalyse NYHA III und NYHA IV (Tabelle 7)..... | 53 |
| 3.2.5. Subgruppenanalyse verstorbener und überlebender Patienten (Tabelle 6) | 53 |
| 3.2.6. Subgruppenanalyse von Patienten mit einer VO ₂ max <9 und >9ml/min/kg | 54 |
| 4. Diskussion | 60 |
| 4.1. Intraoperative akute Effekte von CCM auf die Kontraktilität..... | 60 |
| 4.2. Intraoperative und postoperative Komplikationen | 62 |
| 4.3. Follow-up Ergebnisse..... | 70 |
| 4.4. Ergebnisse in Abhängigkeit zur NYHA-Klasse vor CCM-Implantation | 72 |
| 4.5. Verstorbene Patienten | 75 |
| 4.6. Vorhofflimmern und CCM-Therapie | 76 |
| 4.7. Grenzen der Arbeit | 78 |
| 4.8. Schlussfolgerungen | 79 |
| 5. Zusammenfassung..... | 80 |
| 6. Literaturverzeichnis | 82 |
| 7. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis..... | 97 |
| 8. Abkürzungsverzeichnis | 100 |
| 9. Anhang | 102 |
| 9.1. Danksagung | 102 |
| 9.2. Lebenslauf | 103 |
| 9.3. Eidesstattliche Versicherung | 104 |

Arbeitshypothese und Fragestellung

Die kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) ist eine Standardtherapie bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz und verbreitertem QRS-Komplex. 30% der Patienten sind jedoch Nonresponder. Zusätzliche Behandlungsverfahren werden bei diesen schwer kranken Patienten dringend benötigt. Bei der Cardiac Contractility Modulation (CCM) werden vorhofgetriggert nicht erregende Impulse mit hoher Energie in der absoluten Refraktärphase über zwei Schraubelektroden am rechtsventrikulären Septum appliziert. Darunter kommt es zu einer Steigerung der Druckanstiegsgeschwindigkeit im linken Ventrikel (LV dp/dt). Bis jetzt wurde das CCM-System hauptsächlich bei herzinsuffizienten Patienten mit schmalem QRS-Komplex implantiert, die für eine CRT nicht in Frage kamen.

In der vorliegenden Arbeit wurden 20 CRT-Nonresponder Patienten untersucht, die keine Option für eine andere Therapie hatten und bei denen zusätzlich ein CCM-System implantiert wurde.

Zunächst sollte in dieser größeren Patientengruppe geklärt werden, ob beide Systeme nebeneinander längerfristig arbeiten können, ohne mit der Funktion des jeweils anderen zu interferieren.

Weitere Fragestellungen waren:

Welche akuten intraoperativen Effekte (im Kontraktilitätsanstieg) können erzielt werden? Welche Komplikationen und Probleme treten während der Implantation und nach der Implantation auf?

Wie sind die Auswirkungen auf Belastbarkeit und Lebensqualität der Patienten nach drei Monaten bzw. sechs und neun Monaten (Spiroergometrie und Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire-Score)? Wie sind die Auswirkungen auf die Ejektionsfraktion, enddiastolischen Durchmesser des linken Ventrikels und endsystolischen Durchmesser des linken Vorhofs, sowie die Mitralklappen- und Trikuspidalklappeninsuffizienz nach 3 bzw. 6 und 9 Monaten? Welche Auswirkungen hat die Therapie auf die BNP- und Natriumkonzentration im Serum zu den oben genannten Zeitpunkten?

1. Einleitung

1.1. Epidemiologie

Die Herzinsuffizienz ist definiert als eine kardiale Dysfunktion, die mit klinischen Symptomen einhergeht. Sie beschreibt ein klinisches Syndrom, welches durch eine Funktionsstörung des Herzens bedingt ist und hämodynamische, renale und neurohumorale Veränderungen zur Folge hat. Das insuffiziente Herz ist nicht ausreichend in der Lage, die vom Organismus benötigte Blutmenge durch die Organe und Körpergewebe zirkulieren zu lassen. Es resultiert eine Minderversorgung der Gewebe (Parmley 1993; Braunwald 1994; Jessup et al. 2003).

Die Herzinsuffizienz ist weltweit das Krankheitsbild, welches am häufigsten eine stationäre Aufnahme bei Patienten über 65 Jahren zur Folge hat (Ho et al.1993). Für etwa 20% aller Hospitalisationen in dieser Altersklasse ist eine Herzinsuffizienz ursächlich (Jessup et al. 2003). Die Hospitalisationsrate wegen Herzinsuffizienz in den USA hat sich von 1980 bis 2006 verdoppelt (AHA-Meeting 2008, Longjian Lui 2008).

In Europa sind ca. 10 Millionen Menschen herzinsuffizient (Hoppe et al. 2005). Die Prävalenz der Herzinsuffizienz in der Gesamtbevölkerung liegt bei 0,3-2,4%, sie steigt bei über 65-jährigen auf 3-13% an. Ihre Inzidenz wird mit 0,1-0,5% pro Jahr angegeben (Rickenbacher 2001). Auch die Inzidenz nimmt mit dem Alter signifikant zu. Sie beträgt jährlich 1-2 Fälle pro 1000 Patienten in der Gruppe der 50jährigen, 10 pro 1000 Patienten bei den 70jährigen und 15 Neuerkrankungen pro 1000 Patienten bei den über 85jährigen (Lloyd-Jones et al. 2002; Bleumink et al. 2004). Die Gesamtzahl der Patienten mit Herzinsuffizienz hat sich in den letzten 20 Jahren vervierfacht und wird aufgrund der steigenden Lebenserwartung der Bevölkerung auch zukünftig zunehmen (Deng et al. 1995).

Die Prognose der Erkrankung ist schlecht. Sie ist abhängig von Faktoren wie zum Beispiel Ätiologie, Schweregrad und Therapie. Dies erklärt die unterschiedlichen Prognosedaten (Ho et al. 1993; Cowie et al. 2000; Mostered et al. 2001). Die durchschnittliche Fünf-Jahres-Überlebensrate nach Diagnosestellung bei manifester Erkrankung liegt um 25% bei Männern und 38% bei Frauen (Cleland et al. 1987; Armstrong et al. 1993). Die klinische Einteilung erfolgt in der Regel in die Stadien I-IV nach der New York Heart Association (Weber 1995).

1. Einleitung

Die Framingham-Studie zeigte, dass sich in den letzten Jahrzehnten die Langzeitprognose der Patienten verbessert hat (Ho et al 2002). Die Ein-Jahres-Sterblichkeitsrate bei Männern sank von 30% auf 28% und die der Frauen von 28% auf 24% (Vergleich der Jahre 1950-69 und 1990-99). Die Fünf-Jahres-Sterblichkeit reduzierte sich von 70% auf 59% bei Männern und von 57% auf 45% bei Frauen (Levy et al. 2002; Baker et al. 2003; Roger et al. 2004). Ca. 50% der Patienten versterben am plötzlichen Herztod. Während Patienten der NYHA-Klassen I bis II nach einem Jahr mit einer Wahrscheinlichkeit von 70-90% noch leben, sinkt die Überlebensrate bei Patienten im Stadium III bis IV auf nur ca. 30-80% (Parmley 1993).

Allein in den USA beliefen sich die Behandlungskosten im Jahr 2004 auf geschätzte 25,8 Milliarden Dollar (American Heart Association, Heart Disease and Stroke Statistics 2004 Update).

1.2. Pathophysiologie und Klinik der Herzinsuffizienz

Pathophysiologisch ist das insuffiziente Herz nicht mehr in der Lage, die Gewebe mit genügend Sauerstoff und Nährstoffen zu versorgen, um den Bedarf in Ruhe und/oder unter Belastung sicherzustellen (Drexler 1996). Das klinische Syndrom „Herzinsuffizienz“ steht am Ende eines strukturellen Umbaus, dem so genannten „Remodelling“ als Folge unterschiedlicher kardiovaskulärer Erkrankungen. Die Ursache ist meist eine primäre oder sekundäre Schädigung des Herzmuskels. Zu den primären Formen zählt z.B. die idiopathische dilatative Kardiomyopathie. Bei den sekundären Formen (Ursache ist bekannt) der chronischen Herzinsuffizienz sind die koronare Herzerkrankung (KHK), die chronische Hypertonie, pulmonale Hypertonie, arteriovenöse Fisteln und Klappenfehler zu nennen. Klinisch kann zwischen der akuten Herzinsuffizienz durch Ischämie, Myokardinfarkt, Myokarditis, Lungenembolie, hypertensive Krisen, akute Klappendysfunktionen, Perikardtampnade, Intoxikationen oder Herzrhythmusstörungen und der chronischen (langsam progredienten) Herzinsuffizienz unterschieden werden.

Die häufigste Ursache der chronischen Herzinsuffizienz in den westlichen Ländern sind die koronare Herzerkrankung und der arterielle Hypertonus. Dies konnte in Herzinsuffizienzstudien (SOLVD und SAVE) gezeigt werden, in denen neben den klinischen Parametern auch eine eingeschränkte linksventrikuläre Auswurfleistung als

1. Einleitung

Einschlusskriterium galt. In der 1999 veröffentlichten Studie von Cowie et al. über die „Inzidenz und Ätiologie der Herzinsuffizienz in der Allgemeinbevölkerung“ zeigte sich in 36% der Fälle eine KHK als häufigste Ursache. Die arterielle Hypertonie wurde bei 14% der Patienten als Auslöser gefunden. Bei 34% blieb die Ätiologie unklar, 7% der Patienten hatten eine Klappenerkrankung, und bei 5% war ein alleiniges chronisches Vorhofflimmern ursächlich, die übrigen 4% fassen andere Ursachen zusammen (Cowie 1999).

Sowohl bei der Kardiomyopathie als auch bei der koronaren Herzerkrankung kommt es histologisch betrachtet zu einer pathologischen Veränderung des Herzmuskels (Parmley 1993). Dieser ist durch einen regionalen Verlust von Myozyten und einen Umbau des Ventrikels („Remodelling“) mit reaktiver zellulärer Hypertrophie gekennzeichnet (Beltrami et al. 1994). Die klinischen Symptome Dyspnoe, Leistungsminderung und Flüssigkeitsretention entstehen durch das „Vorwärtsversagen“ (vermindertes Herzzeitvolumen mit verminderter Auswurfleistung des Herzens) und/oder „Rückwärtsversagen“ (mangelhafte Entleerung der Herzkammer). Die pathologischen hämodynamischen Veränderungen beeinflussen das gesamte Herzkreislauf-System sowie andere Regelsysteme des Körpers. Kompensatorische Mechanismen wie eine Steigerung der Plasma-Katecholaminspiegel bewirken eine Vasokonstriktion zum Erhalt des systolischen Blutdrucks und Verbesserung der Herzleistung durch eine erhöhte myokardiale Kontraktilität und Volumenexpansion und führen kurzfristig zu einer Stabilisierung der Myokardfunktion und der Perfusion vitaler Organe. Bei chronischer Aktivierung tragen diese Mechanismen jedoch wesentlich zur Progression der Herzinsuffizienz bei, es entsteht ein Circulus Vitiosus. Die Steigerung der Plasma-Katecholaminspiegel bewirkt eine konsekutive „Downregulation“ der β -Rezeptoren und den Anstieg der vasokonstriktorischen Transmitter Angiotensin II und antidiuretisches Hormon (ADH). Durch die übermäßige Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems kommt es zu einer unphysiologischen Aldosteron Freisetzung. Dieses Konzept der neurohormonalen Aktivierung hat das Verständnis der Herzinsuffizienz in den letzten 10 Jahren geprägt und bildet die Grundlage der modernen medikamentösen Therapie.

Wichtige natürliche Gegenspieler zu Angiotensin II sind die natriuretischen Peptide ANP (atrial natriuretic peptide) und BNP (brain natriuretic peptide). ANP wird aus den Vorhöfen, BNP aus den Ventrikeln bei Vorhofdehnung bzw. erhöhtem Füllungsdruck

1. Einleitung

freigesetzt. Bei der Herzinsuffizienz sind sie mehr oder weniger stark erhöht und wirken natriuretisch, vasodilatierend, antimitotisch und positiv lusitrop (Baxter 2004).

1.3. Therapie

1.3.1. Kausale und nicht medikamentöse Therapie

Therapeutisch sollten zunächst alle Möglichkeiten einer kausalen Therapie zur Beseitigung der Herzinsuffizienzursache ausgeschöpft werden. Dies beinhaltet z.B. eine Revaskularisation bei koronarer Herzerkrankung, eine antihypertensive Einstellung bei arterieller Hypertonie und gegebenenfalls einen Herzklappenersatz bei hämodynamisch bedeutsamen Herzklappenfehlern. Des Weiteren sind allgemeine Maßnahmen wie Diät, Gewichtskontrolle, Einfuhrbeschränkungen und körperliches Training unverzichtbar.

1.3.2. Pharmakotherapie

Die pharmakologische Therapie sollte leitliniengerecht erfolgen (ESC guidelines 2008). Sie umfasst den Einsatz von Angiotensin Converting Enzyme (ACE)-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1-Antagonisten (AT₁-Rezeptorantagonisten), Betarezeptorblocker, Aldosteronantagonisten, Diuretika und Digitalis. ACE-Hemmer verbessern sowohl die Symptome als auch die klinischen Befunde einer Herzinsuffizienz und die körperliche Belastbarkeit. Zusätzlich verzögern ACE-Hemmer die Progression einer Herzinsuffizienz (CONSENSUS Trial Study Group 1987; Cohn et al. 1991; The SOLVD Investigator 1991). Ebenso zeigen Betablocker positive Effekte auf den Verlauf der Erkrankung (Doughty 1997). Durch die Langzeitgabe von Betablockern, kombiniert mit ACE-Hemmern und evt. Diuretika ist die Mortalität bei Patienten mit Herzinsuffizienz verringert, die linksventrikuläre Funktion und das klinische Befinden sind gebessert, Krankenhauseinweisungen und -aufenthalte sind reduziert (Packer et al. 1996; Heidenreich et al. 1997; MERIT HF Study Group 1999). Bei Patienten, die sich im NYHA-Stadium III und IV befinden, sollte die zusätzliche Gabe von Spironolacton oder gegebenenfalls Eplerenon erwogen werden. In randomisierten Studien konnte eine Verringerung der Mortalität von Patienten mit Herzinsuffizienz auch für diese Substanzen nachgewiesen werden (Pitt et al. 1999).

1. Einleitung

1.3.2. Linksschenkelblock und Herzinsuffizienz/ CRT

Ca. 25% der Patienten mit Herzinsuffizienz weisen eine Verbreiterung des QRS-Komplexes $>120\text{ms}$, oft im Sinne eines Linksschenkelblocks auf. Bei dieser Konstellation wird u.a. zunächst der rechte Ventrikel erregt und über Erregungsleitungsfasern im Septum oder im Bereich der Herzspitze das linksventrikuläre Myokard. Diese verspätete linksventrikuläre Depolarisation führt zu einer verspäteten systolischen Kontraktion, insbesondere der Posterolateralwand. Es entstehen regionale Kontraktionsunterschiede mit Abnahme des linksventrikulären Schlagvolumens, der linksventrikulären Ejektionsfraktion und einer Zunahme des endsystolischen und enddiastolischen Volumens (Erdmann 2006). Durch die erhöhten Volumina steigt die regionale Wandspannung des linken Ventrikels mit konsekutiver Zunahme des myokardialen Sauerstoffbedarfs. Die verspätete Depolarisation des linken Ventrikels führt zu einer verspäteten isovolumetrischen Kontraktion und Relaxation mit verlängerter Systolendauer und verkürzter Diastolendauer. So sinkt das Schlagvolumen weiter ab. Es kann eine präsysstolische Mitralklappeninsuffizienz auftreten, bedingt durch eine veränderte Geometrie des linken Ventrikels und eine Diskoordination der Papillarmuskel.

Die kardiale Resynchronisations-Therapie (CRT) mit biventrikulärer Stimulation ist heute eine etablierte Therapieform additiv zur medikamentösen Behandlung, bei der ein asynchroner Kontraktionsablauf der Ventrikel wieder koordiniert und damit die linksventrikuläre Pumpfunktion verbessert werden kann (Jarcho et al. 2005).

Zu Beginn der 90er Jahre wurde das Behandlungsverfahren entwickelt. Während bis Ende der 90er Jahre die Therapie thoraxchirurgisch mittels Aufnäherung epikardialer Elektroden auf die laterale Wand des linken Ventrikels erfolgte, kann heute der linke Ventrikel mit transvenösen Elektroden über den Koronarsinus erreicht werden.

In großen klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass sowohl die Herzinsuffizienzsymptomatik als auch die kardiopulmonale Belastbarkeit bei schwerer Herzinsuffizienz und optimierter medikamentöser Therapie durch CRT signifikant verbessert werden (Foster et al. 1995; Leclercq et al. 1998; Cazeau et al. 2001, Abraham et al. 2002). Zwei große prospektiv randomisierte Studien (CARE-HF und COMPANION) zeigen, dass durch CRT im Vergleich zur rein medikamentösen Therapie die Mortalität und Hospitalisationsrate schwer herzinsuffizienter Patienten als kombinierter primärer Endpunkt signifikant gesenkt wird (Auricchio u. Abraham 2004;

1. Einleitung

Bristow et al. 2005; Cleland et al. 2005; Anand et al. 2009). Weitere wichtige Studien wie MUSTIC, MIRACLE und MIRACLE-ICD konnten ebenso Vorteile für Patienten bezüglich einer Besserung der körperlichen Leistungsfähigkeit, der Lebensqualität und der klinischen Symptome zeigen (Linde et al. 2003; Young et al. 2003). Für den Therapieerfolg ist die Identifikation des geeigneten Patienten entscheidend. Die Selektion sollte nach den aktuellen Leitlinien erfolgen (ESC Guidelines 2008). Eine Klasse Ia Indikation zur CRT ist gegeben bei symptomatischer Herzinsuffizienz trotz optimaler medikamentöser Therapie im NYHA-Stadium III oder IV, LVEF \leq 35%, breitem QRS-Komplex \geq 120ms und Sinusrhythmus (Yancy et al. 2009). Patienten mit Vorhofflimmern können von CRT profitieren (Klasse IIa) (Leon et al. 2002; Melenovsky et al. 2005). Auch Patienten mit NYHA-Klasse I und II und rechtsventrikulären Herzschrittmachern profitieren von CRT (Linde et al. 2008; Nägele et al. 2008). Bei einer QRS-Breite zwischen 120ms und 150ms könnten auf Grund der CARE-HF Studie echokardiographische Hinweise (LV PEP, Δ PEP) für Dyssynchronie zur Indikationsstellung herangezogen werden. Patienten mit einem QRS-Komplex $<$ 120ms haben wahrscheinlich keinen Benefit von CRT (Beshai et al. 2007).

1.4. CRT-Nonresponder

Bis zu 30% der Patienten, die eine biventrikuläre Stimulation erhalten, sind Nonresponder, das heißt, sie haben keine oder nur eine geringe Verbesserung durch CRT (Diaz-Infante et al. 2005). Zu Grunde liegen können allgemeine Ursachen wie Non-Compliance, fehlende oder falsche Medikamenteneinnahme, unkontrollierte Flüssigkeit/Kochsalzzufuhr, Niereninsuffizienz, Infektionen, Lungenerkrankungen, Pulmonalembolien, Anämien, Hypo/Hyperthyreosen oder andere Stoffwechsellstörungen. Ferner könnte die Programmierung des CRT-Systems mangelhaft sein. Zunächst sollten ein LV- und RV-Exitblock sowie atriales Undersensing ausgeschlossen werden, und eine Überprüfung der Rate-Response und Mode Switch-Funktion stattfinden. Bei Vorhofflimmern kann eine Kardioversion in Erwägung gezogen werden. Bei permanentem Vorhofflimmern muss evtl. die medikamentöse Frequenzkontrolle verschärft werden. Die Einstellungen bezüglich der AV- und VV-Zeitintervalle könnten ebenfalls nicht optimal sein. Mit Hilfe der Echokardiographie kann hier eine individuelle verbesserte Einstellung versucht werden.

1. Einleitung

Des Weiteren kann eine suboptimale Lage der LV-Elektrode verantwortlich sein. In einigen Fällen hilft eine Revisionsoperation (Nägele et al. 2008).

Nach Prüfung und Ausschluss dieser Ursachen stellt sich die Frage, wie und ob diesen schwer kranken Patienten überhaupt noch geholfen werden kann.

Die koronare Bypassoperation ist zwar eine Option für Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie, aber die Operationsletalität und die Langzeitüberlebensrate ist bei stark eingeschränkter linksventrikulärer Funktion deutlich schlechter, und es gibt zu diesem Thema keine randomisierten Studien. In einer Untersuchung von Appoo et al. betrug die 5 Jahresüberlebensrate 91% bei Patienten mit einer LVEF >50% und 77,7% bei Patienten mit einer LVEF <30% (Appoo et al. 2004).

Bei hochgradiger Aortenklappenstenose und Herzinsuffizienz sowie bei asymptomatischer hochgradiger Aortenklappenstenose und eingeschränkter Pumpfunktion (LVEF <50%) wird eine Operation empfohlen (Ic). Bei einer schweren funktionellen oder strukturellen Mitralklappeninsuffizienz und deutlich reduzierter Pumpfunktion kann eine isolierte Mitralklappen-Operation erwogen werden (IIb-c). Eine Ventrikulaneurysmektomie kann bei symptomatischen Patienten mit großen, abgegrenzten Aneurysmen überlegt werden (IIb-c).

Eine Herztransplantation kann lediglich bei Patienten unter 65 Jahren in Erwägung gezogen werden. Es bestehen außerdem häufig Kontraindikationen wie eine schwere Arteriosklerose der großen Arterien (Becken, Hals oder Beinen), ein erhöhter Lungengefäßwiderstand und maligne Grunderkrankungen. Außerdem kann auf Grund der nur begrenzten Verfügbarkeit von Spenderorganen die Indikation zur Herztransplantation nur äußerst streng gestellt werden. 2008 wurden nur 382 Herztransplantationen in Deutschland durchgeführt (Eurotransplant International Foundation, Statistiken 2008; Deutsche Stiftung Organtransplantation). Die Ein-Jahres-Überlebensrate nach einer Herztransplantation beträgt ferner nur ca. 80%, nach fünf Jahren leben noch 60 bis 70% der Patienten, nach zehn Jahren nur noch ca. 40 bis 50% aller Herztransplantierten (Christie et al. 2008; Yun u. Gonzalez-Stawinski 2009).

Mechanische Unterstützungssysteme können zur Überbrückung bis zur Herztransplantation (bridge to heart transplantation) eingesetzt werden (Relund 2004) oder in Einzelfällen bis zur Erholung des Herzens bei z.B. schwerer Myokarditis (bridge to recovery) und als definitive Therapielösung (Destination Therapy) (Eric et al. 2001,

1. Einleitung

Rose et al. 2001; Stevenson u. Rose 2003). Zu beachten sind die Komplikationen durch Thromboembolie und Infektionen sowie die hohen Kosten.

Eine Kardiomyoplastie und partielle Ventrikulektomie wie die Batista-Operation sind obsolet (IIIc) (ESC Guidelines 2008, Strüber et al. 2007).

Es kann festgehalten werden, dass alternative kardiochirurgische Verfahren bei CRT-Nonrespondern mit einem hohen Risiko und ungewissen Erfolgsaussichten belastet sind. Ein rein palliatives Vorgehen erscheint jedoch für die Patientengruppe auch nicht akzeptabel. Somit sind zusätzliche Behandlungsmethoden für diese Patienten dringend nötig.

1.5. CCM-Therapie

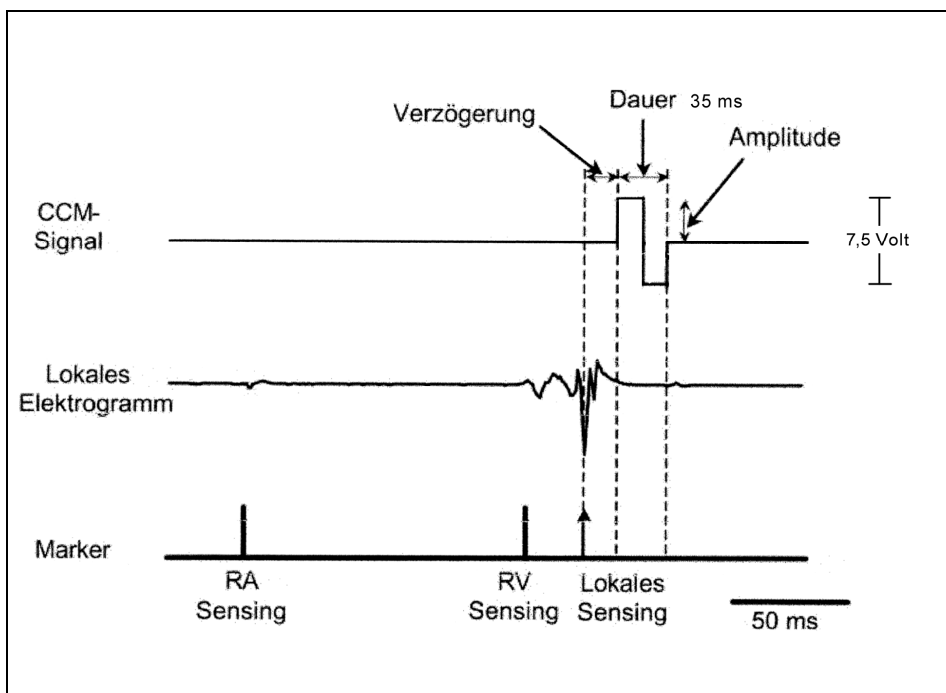
Bei der Cardiac Contractility Modulation (CCM) werden innerhalb der absoluten Refraktärphase nicht-exitatorische biphasische Impulse an das Myokard abgegeben, die sich von Schrittmacherstimulationen prinzipiell dadurch unterscheiden, dass sie keine Herzaktion auslösen, sondern die Kontraktilität (LV dp/dt) der Herzmuskulatur steigern. Für diese Therapie werden eine Vorhofelektrode und zwei rechts ventrikulär-septal platzierte Schraubelektroden implantiert. Die CCM-Signale mit einer Impulsbreite von 30 bis 40ms und einer Spannung von 4 bis 7,5V werden nach Detektion der myokardialen Aktivität in der absoluten Refraktärphase abgegeben (Abbildung 2). Dabei werden über die rechte Vorhof (RA)- und rechte Ventrikel (RV)-Elektrode die Ereignisse im rechten Vorhof bzw. Ventrikel wahrgenommen. Über die Local Sense (LS)-Elektrode erfolgt die Wahrnehmung der lokalen elektrischen Aktivität des Ventrikelmyokards. Die Abgabe von CCM-Signalen wird über die von der LS-Elektrode wahrgenommene intrinsische Myokardaktivität synchronisiert. Die abgegebene Energie ist über 200-fach höher als der Impuls eines normalen Schrittmachers. (Die Energie einer Herzschrittmacherstimulation beträgt ca. 4 μ J, die Energie einer CCM-Stimulation dagegen ca. 1000 μ J). Das CCM-Signal erscheint als Artefakt im Oberflächen-EKG (Abbildung 1).

1. Einleitung

Abbildung 1: EKG mit biventrikulärer AV-sequenzieller Stimulation und mit CCM (Pfeil) und ohne CCM-Stimulation (Punkt).



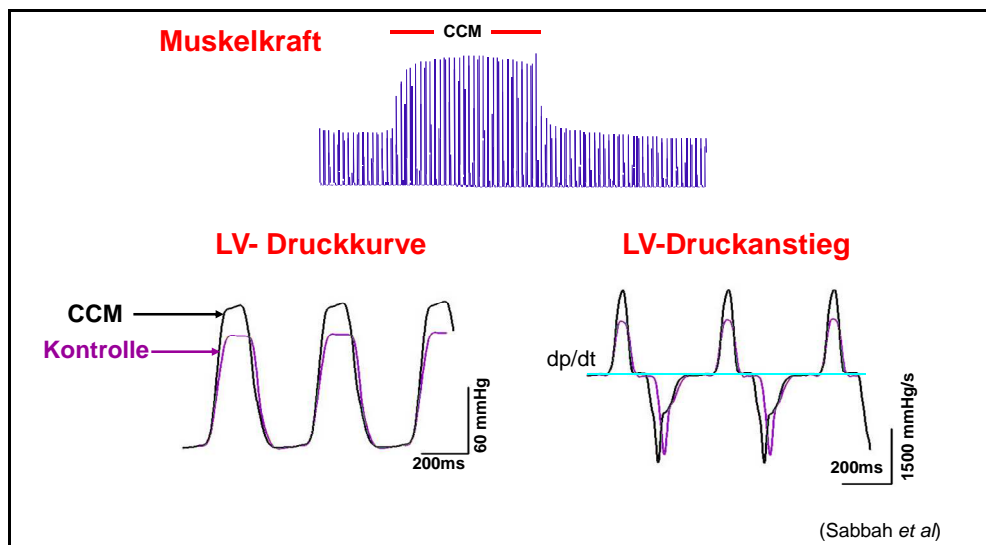
Abbildung 2: Abgabe des CCM-Signals in der absoluten Refraktärphase der myokardialen Aktivität. (Stix G et al. Journal für Kardiologie 2004; 11 (supplementum B): 19-20)



Studien am isolierten Herzmuskelgewebe über den Einsatz von elektrischer Spannung zur Modulation der Amplitude und Dauer des Membranpotentials zeigten eine Steigerung der Kontraktilität am isolierten Papillarmuskel (Wood et al. 1969; Mohri et al. 2002; Burkhoff u. Ben Haim 2005; Brunckhorst et al. 2006). In weiteren Tierversuchsstudien wurde die Wirkung von regionalen CCM-Signalen auf die regionale und globale Kontraktilität des Herzmuskels untersucht (Abbildung 3) (O'Rourke et al. 1999; Burkhoff et al. 2001; Sabbah et al. 2001; Mohri et al. 2002; Morita et al. 2003). Eine Steigerung konnte in allen Untersuchungen gezeigt werden.

1. Einleitung

Abbildung 3: Hämodynamischer Effekt durch CCM im Hundemodell. (Sabbah et al., Heart Fail Rev 2001, Jan; 6 (1): 45-53)



Der Mechanismus, der zur akuten Steigerung der Kontraktilität führt, ist noch nicht vollständig geklärt. Eine Erklärung ist, dass die Dauer und Amplitude des Membranpotentials so beeinflusst wird, dass es zu einer Erhöhung des zellulären Kalziumeinstromes kommt und Veränderungen der Kalziumbeladung des sarkoplasmatischen Retikulums auftreten (Wood et al. 1969; Burkhoff et al. 2001; Mohri et al. 2003; Lawo et al. 2005; Brunckhorst et al. 2006).

Als weiterer Effekt der CCM-Therapie werden chronische Veränderungen in der Genexpression und Modifikation von Enzymreaktionen angenommen, die für das Fortschreiten der chronischen Herzinsuffizienz von Bedeutung sind. Studien an herzinsuffizienten Hunden zeigten Verbesserungen bei mehreren den Kalziumfluss steuernden Proteinen (Imai et al. 2007). Butter et al. beschrieben eine Verbesserung der Phosphorylierung des Na/Ca-Austauschers und des regulatorischen Proteins Phospholamban (Butter et al. 2008).

Weitere Untersuchungen zeigten, dass im Gegensatz zu positiv inotrop wirkenden Medikamenten, die hauptsächlich über den cAMP-Mechanismus wirken, der Kontraktilitätsanstieg bei der CCM-Therapie nicht zu einem erhöhten Anstieg des myokardialen Sauerstoffverbrauchs führt (Sabbah et al. 2004 u. 2006; Butter et al. 2007).

1. Einleitung

Bezüglich des klinischen Einsatzes beschrieben Stix et al. 2004 bei einer Zahl von 25 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz über einen Beobachtungszeitraum von 8 Wochen die ersten Ergebnisse der CCM-Stimulation. Sowohl eine Verbesserung der NYHA-Klasse von III auf II als auch eine Verbesserung der LV-Funktion wurden beschrieben. Pappone et al. stellten im gleichen Jahr eine Arbeit mit 13 Patienten vor, die über 8 Monate beobachtet wurden. Hier konnte neben einer Verbesserung der LV-Funktion und Belastbarkeit der Patienten die Sicherheit der Geräte nachgewiesen werden. Proarrhythmische Effekte wurden nicht gesehen. Aktuelle randomisierte Untersuchungen liegen vor von Neelagaru et al. von 2006 mit 49 Patienten und von Borggrefe et al. von 2008 mit 165 Patienten als Studie mit cross over Design. In der Studie von Borggrefe et al. war die Therapie 3 Monate in der einen Patientengruppe eingeschaltet und in der anderen Gruppe ausgeschaltet, dann erfolgten ein Wechsel und eine weitere Beobachtungsphase der Patienten über 3 Monate. Sie zeigte eine Verbesserung der Lebensqualität und (spiroergometrischen) Belastbarkeit der Patienten im Vergleich zu der Gruppe ohne CCM-Therapie in der zweiten Phase der Studie. Allerdings wurde auch ein Placeboeffekt in der ersten Phase der Studie diskutiert (Borggrefe et al. 2008).

Alle bis jetzt beschriebenen klinischen Studien bezogen sich auf herzinsuffiziente Patienten, die für eine CRT nicht in Frage kamen. In allen war eine bereits bestehende CRT-Therapie ein Ausschlusskriterium gewesen. Die Effekte der CCM-Therapie als Option bei CRT-Nonrespondern ohne Alternativen zu beschreiben, ist Thema dieser Arbeit.

Pappone et al. zeigten 2002 in einer Akutuntersuchung, dass bei Patienten mit verlängertem QRS-Komplex der CCM-Effekt additiv zum biventrikulären Pacing war. Eine Einzelfallbeschreibung eines Patienten, der auf eine CRT-Therapie nicht ausreichend angesprochen hatte (nach 8 Monaten CRT-Therapie zeigte der Patient keine klinische Verbesserung und war weiter der NYHA-Klasse IV angehörig) und dem zusätzlich ein CCM-System implantiert wurde, beschrieben Butter et. al 2007. Dieser Fallbericht zeigte, dass die Implantation technisch möglich ist, dass ein CCM-System und ein CRT-System nebeneinander arbeiten können, ohne mit der Funktion des anderen zu interferieren, und sich die akute Hämodynamik und Klinik verbessert. Nach 6 Wochen wurde ein Wechsel von der NYHA-Klasse IV in die NYHA-Klasse II beschrieben sowie ein signifikanter Anstieg der linksventrikulären Ejektionsfraktion

1. Einleitung

(Butter et al. 2007). Diese hoffnungsvollen Daten waren die Motivation, die Effekte einer additiven CCM-Stimulation bei einem größeren Kollektiv von CRT-Nonrespondern zu beschreiben.

1.6. Ethikvotum

Das in der Arbeit beschriebene Vorgehen wurde durch ein Votum der Ethikkommission Bad Segeberg akzeptiert.

2. Material und Methodik

2.1. Patientenkollektiv

Im Rahmen dieser Arbeit wurden 20 CRT-Nonresponder Patienten der NYHA Klassen III und IV über einen Zeitraum von 538 Tagen (Mittel: 246 ± 125 Tage, 73-538 Tage) untersucht, bei denen zusätzlich ein CCM-System (OPTIMIZER III, Impulse Dynamics, Orangeburg, NY, USA) implantiert wurde. Die erste Implantation wurde am 29.08.2007, die letzte Implantation am 12.11.2008 durchgeführt.

Als CRT-Nonresponder wurden Patienten definiert, die trotz optimaler medikamentöser Einstellung mit einem Betablocker, einem ACE-Hemmer oder AT₁-Antagonisten sowie Diuretika über wenigstens 3 Monate und einer optimal eingestellten biventrikulären Stimulation weiter der NYHA Klasse III oder IV angehörten.

Eine Herztransplantation kam aus folgenden Gründen für die Patienten nicht in Frage: Ablehnung einer Herztransplantation durch den Patienten (n=1), Alter über 65 Jahre (n=15), Pulmonale Hypertonie (n=1), Alkoholismus (n=1), schwere diabetische Nephropathie (n=2).

Die Patienten der NYHA Klasse III waren dabei charakterisiert durch eine erhebliche Einschränkung der Lebensqualität durch die geringe Belastbarkeit. Eine Etage Treppensteigen war im Alltag kaum mehr möglich.

Die Patienten der NYHA Klasse IV dagegen waren entweder bereits nicht mehr mobil bzw. nach nur einigen Schritten symptomatisch.

Die Patienten wurden aus dem Patientenkollektiv der Herzinsuffizienzambulanz des Krankenhauses Reinbek, St. Adolf-Stift ausgewählt, ausführlich aufgeklärt und unterschrieben eine Einverständniserklärung.

Bei allen Patienten konnte ein Sinusrhythmus bzw. eine atriale Stimulation dokumentiert werden.

Das durchschnittliche Alter betrug 66 ± 9 Jahre, es handelte sich um 16 Männer und 4 Frauen.

2. Material und Methodik

12 Patienten wurden vor CCM-Implantation der NYHA-Klasse III zugeordnet, acht Patienten der NYHA-Klasse IV.

Bei elf Patienten war eine ischämische Kardiomyopathie, bei neun Patienten eine dilatative Kardiomyopathie nicht ischämischer Genese die Ursache der Herzinsuffizienz.

Als Vormedikation bestand bei allen eine Betablockertherapie, bei allen eine Therapie mit einem ACE-Hemmer oder einem AT₁-Rezeptorantagonisten, bei 95% eine Therapie mit einem Schleifendiuretikum, bei 55% eine Therapie mit Spironolacton und bei 60% eine Therapie mit Digitalis.

Die Implantation des CRT-Systems lag im Durchschnitt $2\pm 0,9$ Jahre vor der CCM-Implantation, die kürzeste Implantation lag sechs Monate, die längste vier Jahre zurück.

Bei den implantierten CRT-Systemen handelte es sich um folgende: Sentry (Medtronic, Minneapolis, Minnesota, USA; n=2), Insync 3 Marquis (Medtronic, n=8), Insync Maximo (Medtronic, n=1), Kronos LVT (Biotronik, Berlin; n=4), Ovatio CRT (Sorin, Milano, Italy; n=2) und Atlas 2 (St. Jude Medical, St. Paul, Minnesota, USA; n=3).

Die Positionen der Koronarsinuselektroden waren folgende: anterior (n=2), anterolateral (n=6), posterolateral (n=11), posterior (n=1).

Eine Umplatzierung von Koronarsinuselektroden mit anteriorer Position war wegen schlechten Venenverhältnissen (fehlende Zielvene) nicht möglich.

Die kardiale Resynchronisationstherapie wurde als AV sequentielles biventrikuläres Pacing mit AV und VV Intervallen optimal unter echokardiographischen Kontrollen eingestellt.

2.2. Implantation/ Programmierung/ Ladegerät

2.2.1 Implantat

Bei der CCM-Therapie wird ein implantierbarer Impulsgenerator (IPG), der OPTIMIZER III der Firma Impulse Dynamics verwendet (Abbildung 4). Dieser ist ein programmierbares System mit eingebauter Energiequelle und Telemetrie. Das Gerät arbeitet mit dem OMNI Programmiergerät per Telemetrie sowohl bei der IPG

2. Material und Methodik

Programmierung als auch bei der Abfrage diagnostischer Daten. Der OPTIMIZER III bezieht seine Energie aus einer Batterie, die transcutan mit dem OPTIMIZER III Ladegerät über induktive Energieübertragung aufgeladen werden kann.

Der OPTIMIZER III kann mit drei Elektroden verbunden werden (eine rechtsatrial und zwei rechtsventrikulär). Er ist mit Standard-Schrittmacherelektroden mit IS-1 Stecker kompatibel. Die Vorhofelektrode kann nach den Präferenzen des Implanteurs (bei unseren Patienten wurde eine Vorhofelektrode der Firma Medtronic gewählt) ausgewählt werden, als ventrikuläre Elektroden sollten Modelle Tendril© 1388/1688 DX (Pacesetter) Elektroden verwendet werden. Nur diese Elektroden sind z.Z. für einen Gebrauch mit dem OPTIMIZER III zugelassen.

Die Anschlüsse für die drei bipolaren IS-1-BI Stecker sind gekennzeichnet: 1. „RV“: Ventrikel, „A“: Vorhof, „LS“: Local Sense.

Die Größe des Aggregats beträgt 68×75×16mm, die Masse beträgt 115g.

Abbildung 4: OPTIMIZER III



Kontaktadresse des Herstellers:

Impulse Dynamics GmbH (Europa)

Chollerstrasse 330

CH-6300 Zug

Switzerland

Impulse Dynamics Inc. (U.S.A.)

Ramland Road South, Suite 103

Orangeburg, NY 10962

Unites States

2. Material und Methodik

2.2.2. Implantation

Die Implantationen fanden in einem OP-Saal unter sterilen Kautelen statt. Während der Eingriffe standen die Patienten unter einer Monitorüberwachung (EKG, Blutdruck, Pulsoxymetrie). Nach Bedarf erfolgten Sauerstoffinsufflation und die Gabe von physiologischer NaCl-Lösung.

Die Defibrillationsfunktion der CRT-ICD-Systeme wurde während der CCM-Implantation ausgeschaltet um inadäquate ICD-Schockauslösungen unter Koagulation oder durch Fernwahrnehmung der CCM-Impulse zu vermeiden.

Die Einstellung der Stimulation blieb unverändert.

Bei 18 von 20 Patienten wurde zur Überprüfung der akuten Wirksamkeit die Kontraktilitätsanstiegsgeschwindigkeit der linken Herzkammer (LV dp/dt) mittels eines 5 F Millar Micromanometer Katheters (Millar Instruments, Houston, TX, USA) gemessen, der durch einen 6F Führungskatheter via rechte Femoralvene platziert und unter Durchleuchtung bis in den linken Ventrikel vorgeschoben wurde. Die implantierten Elektroden wurden mit einem externen Impulsgenerator (OPTIMIZER III) verbunden und die CCM-Therapie wurde abgegeben. Der Millarkatheter und das EKG waren dabei mit dem MONITA System (Impulse Dynamics, Orangeburg, NY, USA) verbunden. Die entsprechenden Signale wurden zur Beurteilung während der Intervention digitalisiert und mit Hilfe spezieller Software angezeigt (Abbildung 5 u. 6).

Bei zwei Patienten war eine Punktion der Femoralarterien auf Grund einer schweren peripheren arteriellen Verschlusskrankheit nicht möglich und auf eine Druckmessung wurde somit verzichtet.

Anschließend erfolgte die Punktion der Vena subclavia, über welche eine Elektrode im Atrium und zwei Elektroden im rechtsventrikulären Septum unter Röntgendurchleuchtung platziert wurden.

Ein Mindestabstand der septalen Elektroden von 2cm wurde angestrebt.

Nach der ersten Platzierung erfolgte, wie oben beschrieben, die Messung der akuten Kontraktilitätsanstiegsgeschwindigkeit LV dp/dt über den Millarkatheter. Vorher wurde festgelegt, dass eine endgültige Implantation des CCM-Systems nur gerechtfertigt wäre, wenn eine Steigerung der LV dp/dt von mindestens 5% erreicht wird.

2. Material und Methodik

Bevor die CCM-Stimulation gestartet wurde, war eine stabile Baseline zu fordern. Dies dauerte ca. 15 Minuten.

Anschließend wurde die CCM-Stimulation gestartet und erneut mindestens 15 Minuten gewartet, um den Effekt auf die LV dp/dt zu beurteilen.

Folgende Elektrodenpositionen am Septum wurden dabei definiert: RV-Ausflusstraktnähe: hochseptale Position; im Bereich des basalen Septums: basalseptale Position; im Bereich des mittleren Septums und inferioren Septums: mittseptale Position.

Bei jeder Umplatzierung der Elektroden wurde erneut mindestens 15 Minuten gewartet, um die Auswirkungen der CCM-Stimulation auf die LV dp/dt zu beurteilen.

Die Patienten standen während der Operation unter einer leichten Sedierung mit Midazolam. Es wurde eine Tasche auf der rechten bzw. linken Seite (kontralateral zum CRT/ICD-System) im Bereich unter der Subclaviaregion präpariert. Die Seite mit der Spule wurde zur Haut hin maximal 2,5 cm tief implantiert (also subcutan, nicht submuskulär), damit eine korrekte Abfrage und eine Aufladung gewährleistet waren.

Abbildung 5: Bildschirmoberfläche des MONITA Systems. Mittels eines externen OPTIMIZER-Systems wird die CCM-Therapie intraoperativ abgegeben und mit dem Millarkatheter die LV dp/dt gemessen. 1: LV-Druckkurve, 2: Oberflächen EKG mit CCM-Stimulation, 3: LV dp/dt. In diesem Fall Anstieg der LV dp/dt um 17%.

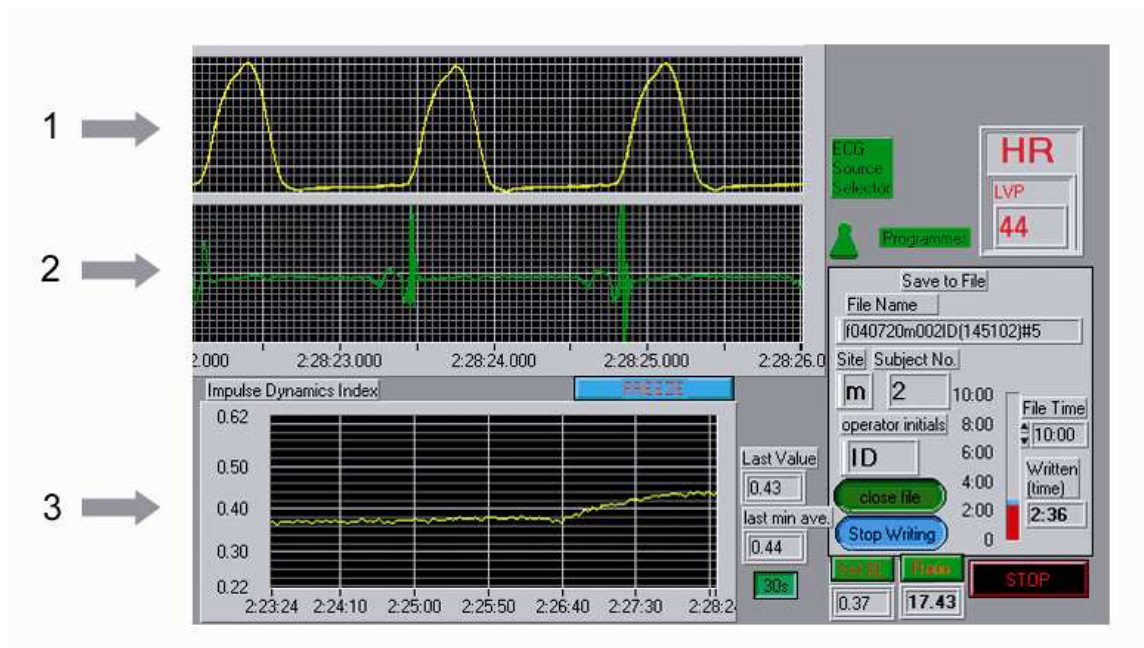
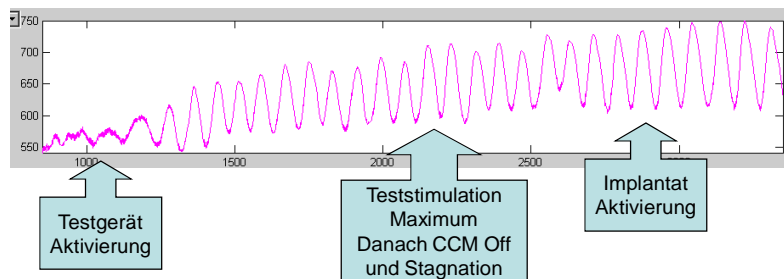


Abbildung 6: Beispiel eines CCM-Effekts intraoperativ mit dem Millarkatheter gemessen. In diesem Fall waren ausgeprägte atemabhängige Schwankungen der Kontraktilität zu beobachten. (Der Patient zeigte eine Cheynes-Stokes-Atmung während der OP)



2.2.3. Programmierungen

Nach der Implantation erfolgte die Programmierung des OPTIMIZER III (Ärzttehandbuch, OPTIMIZER III System, Impulse Dynamics 2005) über ein transcutanes Programmiergerät (OMNI, Impulse Dynamics, Orangeburg, NY, USA). OPTIMIZER III und OMNI Programmiergerät kommunizieren per Telemetrie miteinander (Abbildung 8, 9, 10).

Mittels der implantierten Elektroden nimmt der OPTIMIZER III elektrische Signale wahr, die analysiert werden und je nach programmierten Parametern zur CCM-Signalabgabe führen.

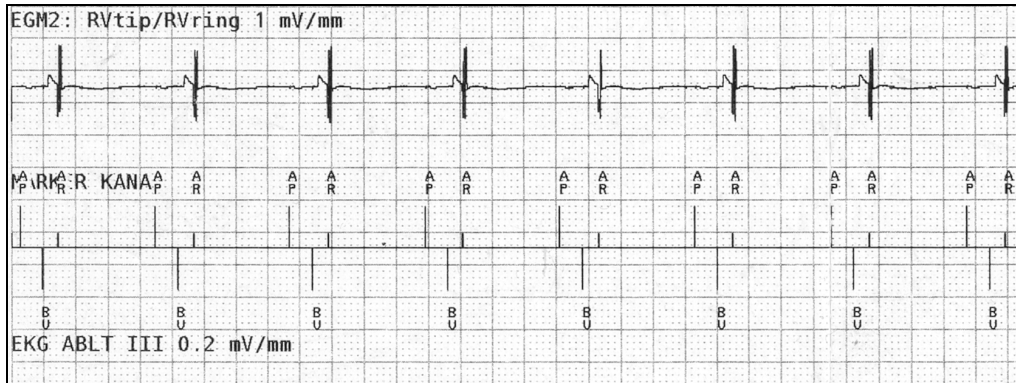
Die Wahrnehmung der Rechtsherzereignisse erfolgt über die RA (rechtsatriale) und die RV (rechtsventrikuläre) Elektroden. Dies kann über eine bipolare Konfiguration (das Signal wird zwischen Elektrodenspitze und Ring wahrgenommen) oder über eine unipolare Wahrnehmung (das Signal wird zwischen Elektrodenspitze und Gehäuse des OPTIMIZER III Systems wahrgenommen) geschehen. Des Weiteren können eine RV und eine RA Refraktärzeit programmiert werden.

Zunächst wurde ein Cross-Talk-Test zwischen dem CRT/ICD-System und dem CCM-System durchgeführt (Abbildung 7). Bei diesem Test werden die atriale und ventrikuläre Wahrnehmung des ICD-Systems auf maximal empfindliche Werte programmiert und so die Schwellenwerte ermittelt, bei denen keine ventrikulären und atrialen Ereignisse im CRT/ICD System durch den CCM-Stimulus mehr wahrgenommen werden. Ziel ist, ventrikuläres Oversensing bzw. Farfieldsensing und

2. Material und Methodik

nach Möglichkeit auch atriales Farfieldsensing zu meiden, um keine inadäquate ICD-Auslösung oder Mode-Switch-Aktivierung zu provozieren.

Abbildung 7: Cross-Talk-Test zwischen CRT/ICD-System und CCM-System. AP: atriales Pacing; AR: atriale Refraktärwahrnehmung (atriales Farfieldsensing des CCM-Stimulus); BV: biventrikuläres Pacing



Die lokale elektrische Aktivität des Ventrikelmyokards wird über die LS- (Local Sense) Elektrode wahrgenommen. Durch Analyse der wahrgenommenen kardialen Ereignisse unter Beachtung ihrer Abfolge und zeitlichen Beziehungen zueinander entscheidet das OPTIMIZER III System bei jeder Herzaktion, ob ein CCM Signal abgegeben werden soll oder nicht. Sowohl Vorhofflimmern als auch vorzeitige Ventrikelaktionen (VES) werden vom OPTIMIZER wahrgenommen und führen zur Inhibition der CCM-Stimulation/ Therapieabgabe. Fällt ein Signal nicht in die Local Sense Refraktärzeiten, wird jedes über den LS-Kanal einfallende Ereignis als gültiges Local Sense Ereignis angesehen. Folgende Local Sense Refraktärzeiten können programmiert werden (Abbildung 8, Refractories): Präatriale (0-55ms), postatriale (0-55ms), präventrikuläre (0-55ms), postventrikuläre (0-39ms), post-LS (0-250ms) und post-CCM Refraktärzeit (rechtsventrikuläre Refraktärzeit). Rechtsventrikuläre Ereignisse, die Herzaktionen entsprechen, die nicht wegen Erkennung einer Störung als anormal oder als atriale Tachykardie klassifiziert worden sind, führen dazu, dass ein Local Sense Alert Fenster geöffnet wird (Abbildung 8, LS-Fenster). Das Alert Fenster kann innerhalb des AV-Intervalls, innerhalb des VA-Intervalls oder teilweise im AV- und teilweise im VA-Intervall liegen. Das erste Ereignis, das innerhalb des Fensters erkannt wird, dient als Trigger für die Abgabe des CCM-Signals. Zulässige Local Sense Ereignisse, die außerhalb des Alert Fensters liegen, werden als vorzeitige Ventrikelaktionen (PVC) klassifiziert und inhibieren die Abgabe des CCM-Signals während einer

2. Material und Methodik

programmierbaren Zahl von Herzaktionen. Das Local Sense Alert Fenster ist das Zeitintervall, innerhalb dessen der Anfang eines zulässigen LS-Ereignisses zum Trigger der CCM-Signalabgabe verwendet wird.

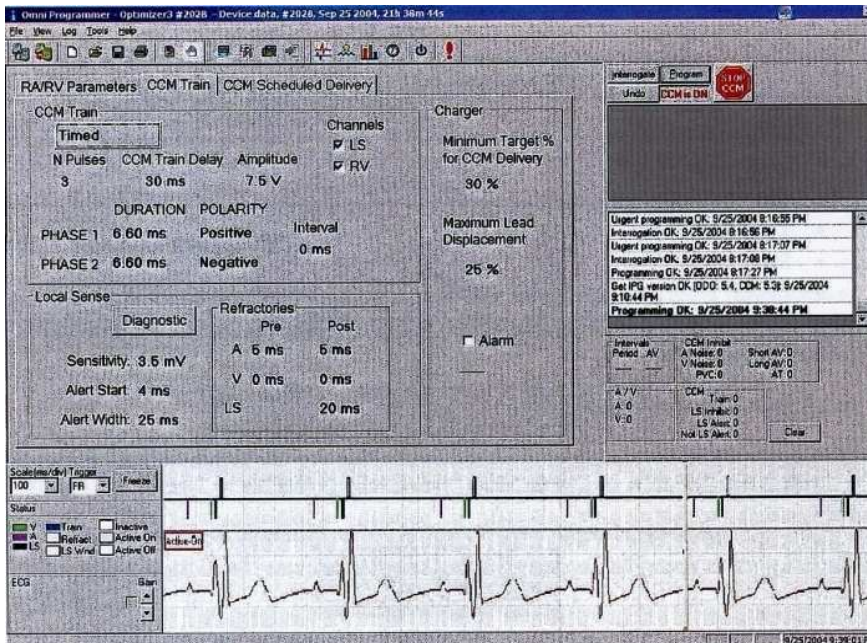
Zwei programmierbare Parameter legen die zeitliche Position dieses Fensters fest: Alert Start (beginnt mit dem rechtsventrikulären Ereignis und lässt sich in 2ms Schritten zwischen -100 bis +100ms einstellen) und Alert Width (entspricht der Dauer des Alert Fensters und kann auf Werte zwischen 1 und 40ms eingestellt werden) (Abbildung 8, Local Sense Diagnostic). Wenn die Summe aus Alert Start und Alert Width negativ ist, endet das Alert Fenster innerhalb des AV-Intervalls. Der Beginn des ersten innerhalb dieses Fensters erkannten Ereignisses dient als Trigger für die Abgabe des CCM-Signals. Sofort nach der Erkennung wird das LS Sense Alert beendet und alle Ereignisse, die nach Ende des Fensters eintreffen, werden als außerhalb des Fensters liegend angesehen und die CCM-Signalabgabe wird inhibiert.

Die CCM-Signalabgabe innerhalb der absoluten Refraktärzeit kann entweder über die LS-Elektrode oder über die RV-Elektrode oder eine Kombination beider erfolgen. Beim CCM-Signal handelt es sich um eine Impulsfolge aus einer programmierbaren Anzahl aufeinander folgender Impulse, dabei besteht jeder Impuls aus zwei Phasen entgegengesetzter Polarität und programmierbarer Länge, welche auf 1, 2 oder 3 eingestellt werden kann (Abbildung 1, 8). Die CCM-Signalabgabe wird durch das Local Sense Ereignis ausgelöst. Der Verzögerungsparameter (CCM Train Delay) ist der Zeitraum zwischen dem Beginn des Local Sense Triggerereignisses und dem Beginn der Abgabe der CCM-Impulsfolge, welche sich zwischen 3 und 140ms einstellen lässt. Die Amplitude ist die Anfangsspannung des CCM-Signals und kann mit dem OMNI-Programmiergerät auf einen von 8 möglichen Werten zwischen 4 und 7,5 Volt eingestellt werden. Die Phasenlänge der Impulse, aus denen das CCM-Signal besteht, kann auf Werte zwischen 5,14 und 6,6ms eingestellt werden. Die Länge beider Phasen muss identisch sein. Die Polarität der Phasen der Impulse des CCM-Signals kann auf positiv oder negativ gestellt werden, wobei eine Phase der Kehrwert der anderen sein muss. Eine sog. Polarisationsausgleichsphase schließt die CCM-Impulsfolge ab, so dass die noch vorhandene Polarisation an der Grenzfläche zwischen Elektrode und Gewebe abgebaut werden kann. Dabei erfolgt ein 40ms langes Kurzschließen der Kanäle, die das CCM-Signal abgeben. Das CCM-Signal muss vollständig innerhalb der ventrikulären

2. Material und Methodik

Refraktärzeiten abgegeben werden, um eine Stimulation in der vulnerablen Phase zu verhindern.

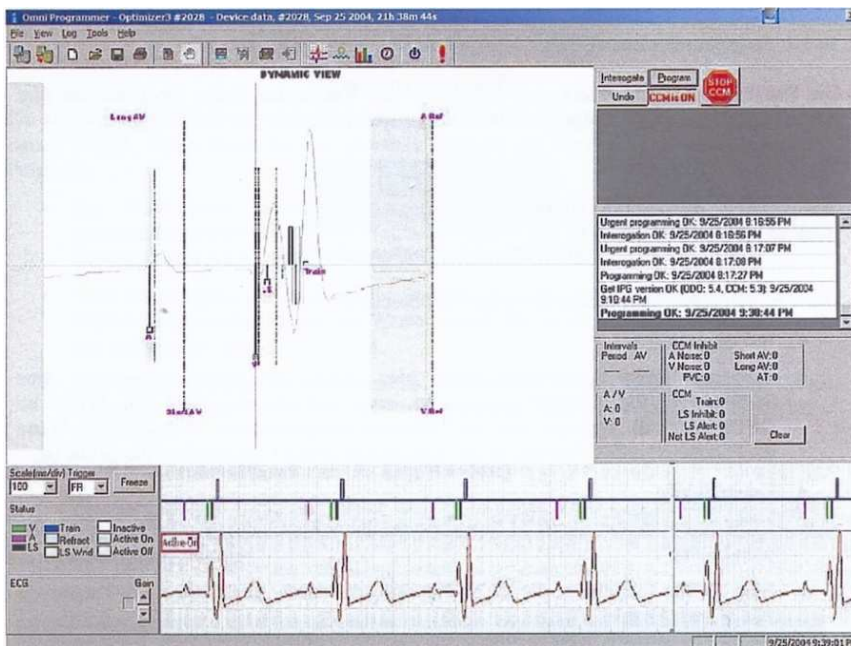
Abbildung 8: Programmieroberfläche. Hier können die oben im Text beschriebenen Parameter telemetrisch eingestellt werden.



Die OMNI Programmiersoftware kann einige der oben beschriebenen Parameter in graphischer Form (Abbildung 9) darstellen. Dabei werden atriale, venrikuläre und LS-Ereignisse als vertikale Linien unterhalb der horizontalen Achse der Graphik angezeigt. Die Wahrnehmungsschwellen werden als kleine Rechtecke unterhalb der wahrgenommenen Ereignisse dargestellt, die LS-Refraktärzeiten sind als blaue Rechtecke, das LS Alert-Fenster als hellgelbes Rechteck und die CCM-Impulsfolge als Rechtecksignal dargestellt

2. Material und Methodik

Abbildung 9: Graphische Darstellung der oben im Text beschriebenen Parameter



Die Zeitfenster für jede Elektrode müssen bei jedem Patienten individuell eingestellt werden, damit Eigenaktionen richtig erkannt und ein Signal während der ventrikulären Refraktärphase zur kardialen Kontraktilitätsmodulation abgegeben werden kann, die mit der lokal wahrgenommenen elektrischen Aktivität synchronisiert wird.

Bei den Patienten wurde eine Therapiedauer von 7 bis 12 Stunden täglich gewählt, um Ausfälle zu kompensieren. Das System wird so programmiert, dass täglich CCM-Signale bis zu 12 zusammenhängende einstündige Phasen abgegeben werden. Bei einem Zeitplan von 12 Stunden folgt der einstündigen ON Phase eine einstündige OFF Phase bzw. bei einem Zeitplan von sieben Stunden folgt der einstündigen ON Phase eine OFF Phase von zwei Stunden und 25 Minuten.

2.2.4. OPTIMIZER III Ladegerät

Der OPTIMIZER III bezieht seine Energie aus einer Batterie, die transcutan mit dem OPTIMIZER III Ladegerät (Abbildung 10) über induktive Energieübertragung aufgeladen werden kann. Es handelt sich dabei um ein netzbetriebenes (110V/60Hz oder 220V/50Hz) System mit einem abnehmbaren Ladekopf, das mit einem IEC Krankenhausnetzkaabel ausgestattet ist. Das Ladegerät ist ein Gerät der Klasse I vom Typ BF (direct patient contact), eingestuft als Normalgerät, das für den Dauerbetrieb mit kurzzeitiger Belastung geeignet ist. Es ist gegen Defibrillationsstromstöße, die an den Körper des Patienten abgegeben werden, gesichert. Die Grundlage der Energieübertragung durch elektromagnetische Induktion ist ein von einer Primärspule aufgebautes oszillierendes Magnetfeld, für welches menschliches Gewebe weitgehend durchlässig ist. Dadurch wird das Feld nicht abgeschwächt, und die Feldenergie kann mit einer implantierten Sekundärspule, die mit der Elektronik im Implantat verbunden ist, wieder in elektrische Energie umgewandelt werden. Beachtet werden muss, dass das Magnetfeld, welches den Ladestrom bedingt, auch Wirbelströme im Metallgehäuse zu Folge hat, die zu einer Erwärmung führen können. Das OPTIMIZER III Ladegerät arbeitet mit einer Frequenz von $5\text{kHz} \pm 100\text{Hz}$, bei der das Gleichgewicht zwischen Erwärmung der Primärspule, Erwärmung des Implantats und der Energieübertragung optimal ist.

Beim Aufladevorgang wird der Ladekopf über den OPTIMIZER III gelegt. Der Ladekopf beginnt automatisch mit der Kommunikation. Die bestmögliche Position wird dabei vom Ladegerät angezeigt. Die Patienten laden das System wöchentlich auf, wobei eine Ladesitzung ca. 90 Minuten dauert.

Das OPTIMIZER Ladegerät ist dabei so konzipiert, dass dem Patienten situationsbedingt bestimmte Daten, Warnhinweise und Anleitungen angezeigt werden: z.B. Ereignisse, die mit einem normalen Ladevorgang in Konflikt stehen; Informationen über den momentanen Aufladezustand; Hinweise, dass der IPG die CCM-Therapie nicht wie erwartet abgibt. Die Texte weisen den Patienten dann an, den Arzt aufzusuchen, falls die Therapieabgabe nicht ausreichend ist.

Die Ladeparameter des OPTIMIZER III Ladegeräts für den jeweiligen Patienten müssen mit einem separaten PC-kompatiblen Laptop-Computer (Setup-Computer), auf dem eine spezielle Anwendung (OPTIMIZER III Charger Application Software) läuft, eingestellt werden.

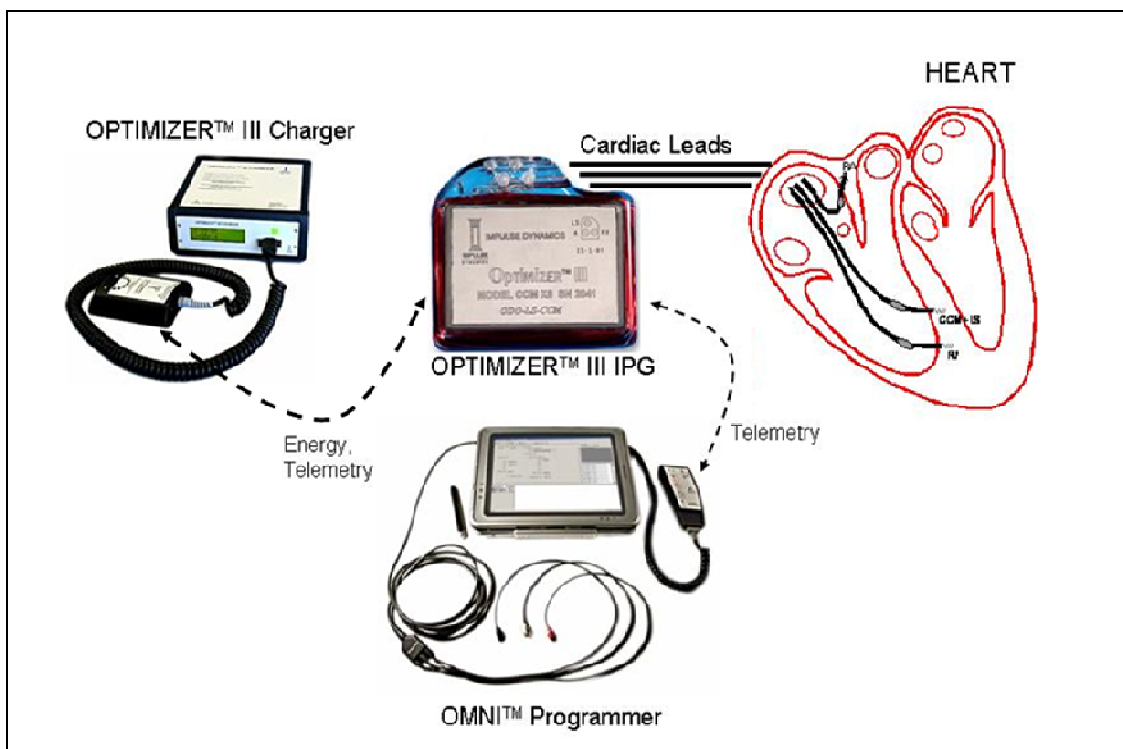
2. Material und Methodik

Insbesondere wird der Setup-Computer dazu eingesetzt, den Ladestrom des OPTIMIZER III Ladegeräts auf Werte zwischen 100mA und 250mA einzustellen.

Es werden für den jeweiligen Patienten spezifische Daten durch das Ladegerät auf einer Speicherkarte abgelegt. Nach Einführen der Speicherkarte in ihren Steckplatz wird das OPTIMIZER III Ladegerät über den Setup-Computer mit den Spezifika des implantierten Aggregats und den für das Aggregat gewählten Ladedaten programmiert. Die Speicherkarte speichert jeden Ladevorgang mit den ausgelesenen Daten. Beim Laden werden die Elektrodenimpedanzen gemessen, und die Statistik wird ausgelesen. Nach voreingestellten Werten (z.B. bei einer Therapieabgabe in den letzten 24 Stunden unter 30%) werden Warnhinweise abgegeben.

Die Patienten wurden zusammen mit ihren Angehörigen ausgiebig im Umgang mit dem Ladegerät geschult.

Abbildung 10: OPTIMIZER III System (aus der Präsentation der FIX-HF-5 Trial von Abraham WT, ACC 2009).



2. Material und Methodik

2.3. Follow-up

In dieser Arbeit wird ein Beobachtungszeitraum von der ersten Implantation (28.08.2007) bis drei Monate nach der letzten Implantation (12.11.2008) beschrieben.

Die insgesamt 20 Patienten wurden zu regelmäßigen Kontrollen in unsere Herzinsuffizienzambulanz einbestellt.

Kontrollen der CCM-Einstellungen bzw. Korrekturen der Einstellungen erfolgten an folgenden Tagen nach der Operation: 1, 30 und 90 sowie alle weiteren drei Monate. Hier wurde jeweils die effektive Dauer der CCM-Therapieabgabe der letzten 24 Stunden ermittelt.

Als Baselineparameter sowie alle folgenden drei Monate erhoben wir folgende Werte:

Labor: BNP (Brain natriuretic peptide), gemessen mit TRIAGE BNP Test (Biosite Inc., San Diego, CA, USA), Natrium und weiteres Routinelabor.

Echokardiographie in Standardprojektion VIVID seven dimension machine (General Electric Healthcare, Chalfont, St. Giles, UK): Ejektionsfraktion, biplan nach der Simpson Methode gemessen, Durchmesser des linken Vorhofs (LA), den linksventrikulären enddiastolischen Durchmesser (LVDD), Mitralinsuffizienzgrad, Trikuspidalinsuffizienzgrad.

Spiroergometrie (ZAN-GPI, EMO, International, La Rochelle): Rampenförmige Belastung auf einen computergesteuerten Ergometer mit Pneumatographen bestehend aus Gasanalytoren für CO₂ und O₂: VO₂max (ml/min/kg) (individuelle maximale Sauerstoffaufnahme bei Abbruch der Belastung bzw. an der anaeroben Schwelle pro Minute pro Kilogramm Körpergewicht).

EKG (Elektrokardiogramm): QRS-Breite, Herzfrequenz

RR (Blutdruckmessung nach Riva Rocci)

Lebensqualität: Ermittelt anhand des Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire-Score (MLWHFQ), (Rector et al.1987).

Medikation und Medikationsänderungen

Des Weiteren wurden prospektiv alle Ereignisse und Komplikationen im Verlauf notiert, bzw. teilweise als Einzelfallbeschreibungen dargestellt.

2. Material und Methodik

2.4. Statistik

Die klinischen und hämodynamischen Daten wurden auf ihre Signifikanz mittels des Student's t-test für verbundene Stichproben getestet.

Darüber hinaus wurden Daten mit kleinen Stichproben auf ihre Signifikanz berechnet mittels des WILCOXON Test für verbundene Stichproben (Winstat 3.1, Kalmia INC. und SPSS for Windows 6.1)

Alle Daten sind als Mittelwert mit Standardabweichung dargestellt. Es wurde ein Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ festgelegt.

3. Ergebnisse

3.1. Deskriptive Statistik

3.1.1. Patientencharakteristika (Tabelle 1)

Es wurden 20 CRT-Nonresponder Patienten (Patienten, bei denen die CRT-Implantation mindestens sechs Monate zurück lag, die weiter auf Grund ihrer Beschwerden der NYHA-Klasse III oder IV angehörten und ein zusätzliches CCM-System erhielten) untersucht. Diese wiesen folgende Charakteristika auf:

Das mittlere Alter betrug 66 ± 8 Jahre, der jüngste Patient war 42 Jahre, der älteste 80 Jahre alt, davon waren 16 Männer und vier Frauen. Bei elf Patienten war eine ischämische Kardiomyopathie, bei neun Patienten eine Kardiomyopathie anderer Genese die Ursache der Herzinsuffizienz.

Die mittlere NYHA Klasse vor der CRT-Implantation betrug $3,3\pm 0,4$, die mittlere NYHA Klasse vor CCM-Implantation betrug $3,4\pm 0,5$ (zwölf Patienten mit NYHA III und acht Patienten mit NYHA IV).

Die mittlere LVEF vor CRT-Implantation betrug $24,0\pm 8,0\%$, (10% - 43%), die mittlere LVEF vor CCM-Implantation betrug $26,9\pm 7,4\%$, (17% - 43%).

Der mittlere enddiastolische linksventrikuläre Durchmesser (LVEDD) betrug vor CRT-Implantation $7,0\pm 0,6\text{cm}$, (6,2cm - 8,2cm). Der mittlere LVEDD vor CCM-Implantation betrug $7,2\pm 0,7\text{cm}$, (6,4cm - 8,5cm).

Der mittlere Durchmesser des linken Vorhofs (LA) betrug im Mittel vor CRT-Implantation $4,9\pm 0,7\text{cm}$, (3,6cm - 6,6cm). Der mittlere LA-Durchmesser vor CCM-Implantation betrug $5,1\pm 0,6\text{cm}$, (4,3cm - 6,7cm).

Die mittlere QRS-Breite vor CRT-Implantation betrug $154,4\pm 27\text{ms}$, (112ms - 218ms). Die mittlere QRS-Breite vor CCM-Implantation betrug $166\pm 14,7\text{ms}$, (126ms - 204ms).

Die mittlere Zeit der CRT-Implantation vor CCM-Implantation betrug $2,0\pm 0,9$ Jahre. Die kürzeste Zeit zwischen CRT- und CCM-Implantation betrug sechs Monate, die längste vier Jahre.

3. Ergebnisse

Bei zehn Patienten war die Koronarsinuselektrode posterolateral, bei drei Patienten anterior, bei sechs Patienten anterolateral und bei einem Patient posterior implantiert.

Alle Patienten (100%) bekamen einen ACE-Hemmer bzw. AT₁-Antagonisten und einen Betablocker. 75% der Patienten erhielten Spironolacton.

Die mittlere Anzahl der Krankenhaustage 12 Monate vor CCM-Implantation betrug 13±12 Tage (0-40). Die mittlere Anzahl der Krankenhausaufnahmen 12 Monate vor CCM-Implantation betrug 2±1,8 Tage, (0-8).

Die erste CCM-Operation wurde am 29.08.2008 durchgeführt, die letzte (20.) Operation am 12.11.2008. Die mittlere Operationszeit betrug 105±46min, (45min - 220min). Die mittlere Durchleuchtungszeit betrug 9±4min, (4min - 19min).

Tabelle 1: Charakteristika der 20 Patienten

| | |
|---|-----------------|
| Alter | 66±8 |
| Geschlecht: Männer/ Frauen | 16/4 |
| NYHA vor CRT | 3,3±0,4 |
| NYHA vor CCM | 3,4±0,5 |
| Hospitalisation 1 Jahr vor CCM | 2,0±1,8 |
| Krankenhaustage 1 Jahr vor CCM | 13±12 |
| KHK/ andere Kardiomyopathie | 11/9 |
| Posterolaterale CS Position | 10 |
| Anteriore CS Position | 3 |
| Anterolaterale CS Position | 6 |
| Posteriore CS Position | 1 |
| Spironolacton (%) | 75 |
| ACE-Hemmer/ AT₁-Antagonisten/ Betablocker (%) | 100 |
| LVEF vor CRT (%) | 24,0±8,0 |
| LVEF vor CCM (%) | 26,9±7,4 |
| QRS-Breite vor CRT (ms) | 154±27,1 |
| QRS-Breite vor CCM (ms) | 166±14,7 |
| CRT-Zeit vor CCM (Jahren) | 2,0±0,9 |

3.1.2. Intraoperative Komplikationen (Tabelle 2)

Bei einem Patienten kam es intraoperativ, während die septalen Elektroden platziert wurden, zu einer ventrikulären Tachykardie. Es erfolgte eine sofortige Defibrillation, mit der diese terminiert werden konnte. Eine Patientin zeigte nach der Operation einen schmalen Mantelpneumothorax, welcher konservativ ohne Drainage behandelt werden konnte. Bei einem Patienten kam es einige Tage nach der Operation zu einer Vorhofelektroden-dislokation. Es erfolgte eine unkomplizierte Revisionsoperation mit Repositionierung der Elektrode. Bei einem weiteren Patienten kam es intraoperativ, während das CCM-Aggregat in die Tasche geschoben wurde, zu einer CS-Elektroden-dislokation. Bei diesem Patient war die CS-Elektrode bei schwieriger Anatomie des Koronarsinus von der rechten Seite gelegt und über einen Durchzug prästernal zum links sitzenden Aggregat geführt worden. Es wurde am Folgetag eine neue CS-Elektrode von kontralateral mittels der „retained guidewire“ Technik gelegt (Abbildung 29 und 30). Eine Patientin gab während der Operation in der ersten Elektrodenposition schmerzhafte Thoraxwandstimulationen an, es erfolgte eine Umplatzierung der Elektroden. Ein anderer Patient entwickelte schmerzhafte Thoraxwandstimulationen erst nach der Operation, so dass eine erneute Operation mit Umplatzierung der septalen Elektroden nötig war, und zwar von einer anterioren basalseptalen/mittseptalen zu einer posterioren mittseptalen/mittseptalen Position (Abbildung 31 und 32). Ein weiterer Patient hatte unmittelbar nach der Operation Vorhofflimmern und wurde kardiovertiert.

3. Ergebnisse

Tabelle 2: Intraoperative Komplikationen

| Pat. Nr. | Art der Komplikation | Konsequenz | Folgeschäden/Probleme |
|----------|---|---|------------------------------------|
| 1 | Vorhofflimmern | Kardioversion | keine |
| 8 | Pneumothorax | konservativ, Sauerstoffgabe | keine |
| 9 | Vorhofelektrodendislokation | Reposition | keine |
| 10 | ventrikuläre Tachykardien während der Platzierung der septalen Elektroden | Defibrillation | keine |
| 11 | schmerzhafte Thoraxwandstimulation | 1. Reduzierung von Spannung und Impulsbreite des Elektrodenoutputs | 1. Nur vorübergehende Besserung |
| | | 2. Später Elektrodenrevision | 2. keine |
| 12 | CS-Elektrodendislokation | Revisions-OP mittels der "retained guidewire"-Technik | keine |
| 14 | schmerzhafte Thoraxwandstimulation | Umplatzierung der Elektroden | keine |

3.1.3. Hämodynamische Ergebnisse

Die linksventrikuläre Kontraktilitätsanstiegsgeschwindigkeit LV dp/dt, die über den Millarkatheter bei 18 Patienten gemessen wurde, stieg von der Baseline, die im Mittel $549 \pm 138 \text{ mmHg/s}$ ($350 \text{ mmHg/s} - 990 \text{ mmHg/s}$) betrug, auf $629 \pm 157 \text{ mmHg/s}$ ($380 \text{ mmHg/s} - 1100 \text{ mmHg/s}$; $P < 0,0002$) an. Die prozentuale mittlere Kontraktilitätsanstiegsgeschwindigkeit betrug damit $14\% \pm 5\%$ ($7\% - 23\%$; $P < 0,0002$) (Abbildung 11).

Bei 8 von 18 Patienten war eine mehrmalige Umplatzierung der septalen Elektroden während der Operation notwendig, um die gewünschte Kontraktilitätsanstiegsgeschwindigkeit von mindestens 5% zu erhalten. In sechs Fällen war die zweite Position und in zwei Fällen die dritte Position erfolgreich.

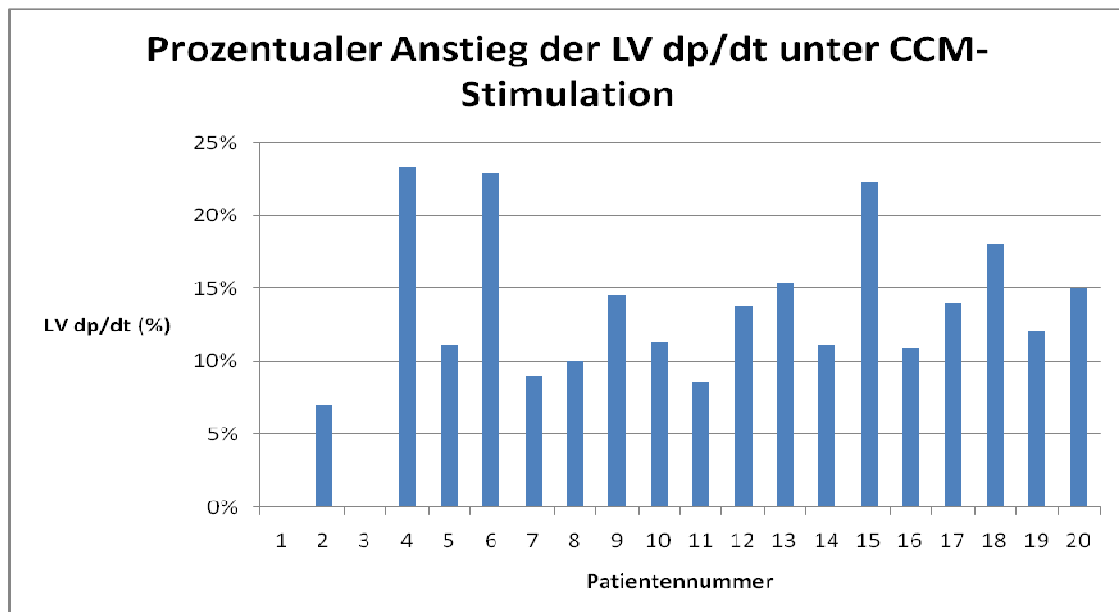
Folgende Elektrodenpositionen am Septum wurden dabei definiert: Ausflusstraktnähe: hochseptale Position; im Bereich des basalen Septums: basalseptale Position; im Bereich des mittleren Septums und inferioren Septums: mittseptale Position.

3. Ergebnisse

Bei acht Patienten führte eine hochseptale/mittseptale Elektrodenposition, bei sieben Patienten eine mittseptale/mittseptale, bei einem Patienten eine basalseptale/mittseptale, bei einem Patienten eine hochseptale/hochseptale Elektrodenposition und bei einem Patienten eine hochseptale/basalseptale Elektrodenposition zu dem gewünschten Erfolg.

Die Abbildungen 12 und 13 zeigen ein Beispiel von Patient 8. Die im ersten Röntgenthoraxdurchleuchtungsbild dargestellte mittseptale/mittseptale CCM-Elektrodenposition führte hier nicht zu dem gewünschten LV dp/dt-Anstieg. Nach Umplatzierung in eine hochseptale/basalseptale Elektrodenposition konnte ein Anstieg der LV dp/dt von 10% erreicht werden.

Abbildung 11: Intraoperativer Kontraktilitätsanstieg der einzelnen Patienten, gemessen mit dem Millarkatheter. Der mittlere Anstieg der LV dp/dt betrug $14\pm 5\%$.



3. Ergebnisse

Abbildung 12: Röntgenthoraxdurchleuchtungsbild in a.p. Projektion. Die Lage der septalen Elektroden (4,5) führte nicht zu dem gewünschten Anstieg der LV dp/dt, und es erfolgte eine Umplatzierung s.u. 1 CCM-Vorhofelektrode, 2 ICD-Vorhofelektrode, 3 ICD-Ventrikel­elektrode, 4 mittseptale CCM-Elektrode, 5 mittseptale CCM-Elektrode, 6 CS-Elektrode, 7 Millarkatheter

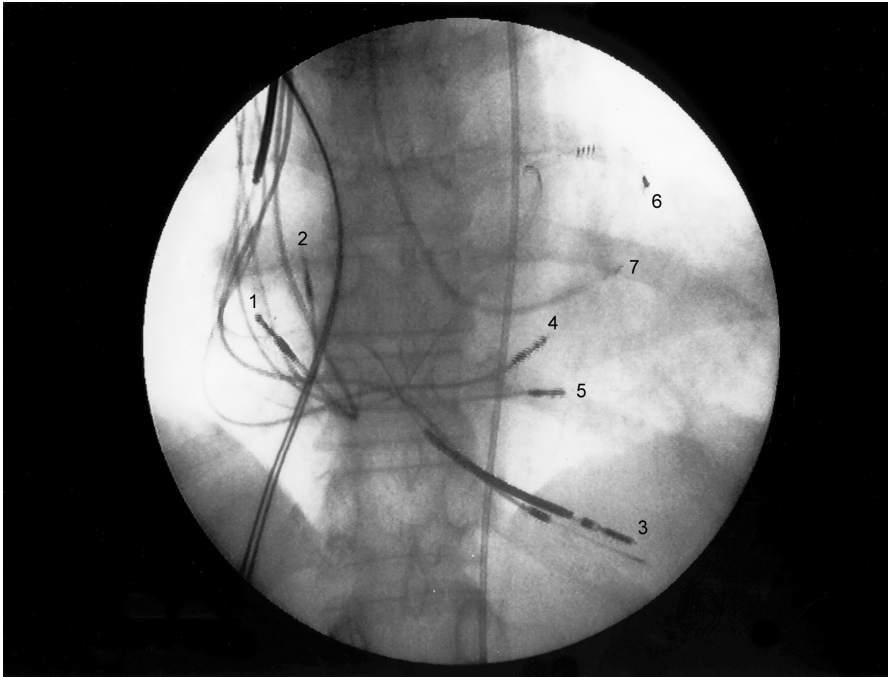
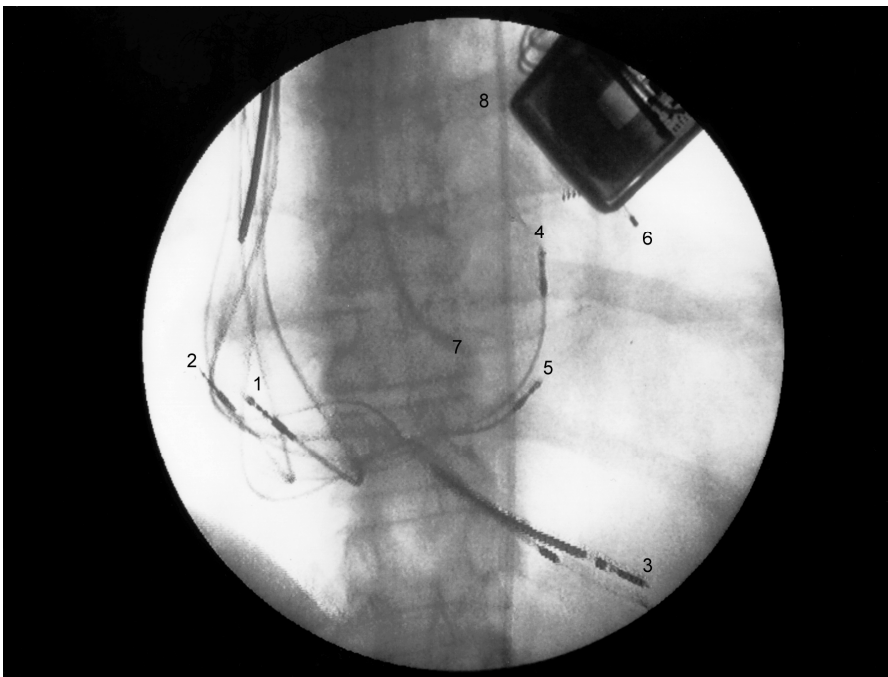


Abbildung 13: Röntgenthoraxdurchleuchtungsbild in a.p. Projektion desselben Patienten wie in Abb.12; endgültiges Ergebnis nach Implantation. 1 CCM-Vorhofelektrode, 2 ICD-Vorhofelektrode, 3 ICD-Ventrikel­elektrode, 4 hochseptale CCM-Elektrode, 5 basalseptale CCM-Elektrode, 6 CS-Elektrode, 7 Millarkatheter, 8 CCM-Aggregat



3. Ergebnisse

3.1.4. Follow-up Ereignisse (Tabelle 3)

Alle Patienten bis auf einen Patienten der NYHA Klasse IV konnten nach dem Eingriff am zweiten oder dritten postoperativen Tag entlassen werden.

Die mittlere Beobachtungszeit betrug 246 ± 125 (73-538 Tage).

Im Beobachtungszeitraum konnten keine klinisch relevanten Interaktionen zwischen den CCM-Systemen und den CRT-Systemen gesehen werden, insbesondere kam es zu keinen inadäquaten ICD-Auslösungen.

Bei 12 Patienten konnte atriales Far Field Sensing durch die CCM-Stimulation gesehen werden. Bei zwei Patienten wurde als Konsequenz eine Far Field Unterdrückung aktiviert, bei sechs Patienten wurde eine unempfindlichere Programmierung im Vorhof gewählt. Bei drei Patienten wurde die Programmierung nicht geändert und führte zu keinen weiteren Interaktionen.

Bei einem Patienten führten die CCM-Signale, durch Far Field Sensing im Vorhof, zum Einsetzen der Mode Switch Funktion und Verlust der CCM-Stimulation. Nach Umstellung der atrialen Refraktärzeiten und des atrialen Sensing konnte diese Störung behoben werden (Abbildung 36).

Bei fünf Patienten traten adäquate ICD-Auslösungen bei ventrikulären Tachykardien auf. Es erfolgte bei drei Patienten eine Aufsättigung mit Amiodaron. Bei einem Patienten, der wegen einer Lungenfibrose kein Amiodaron bekommen konnte, erfolgte zunächst eine Einstellung mit Mexiletin. Nachdem dieser Patient weiterhin ventrikuläre Tachykardien mit erneuter ICD-Auslösung zeigte, wurde eine Ablationstherapie durchgeführt, danach traten keine weiteren anhaltenden ventrikulären Tachykardien mehr auf. Bei einem weiteren Patienten, der zunächst eine deutliche Verbesserung der Belastbarkeit nach CCM-Implantation zeigte, welche sich auch in der Patientenaktivität im CRT/ICD-Herzinsuffizienzbericht (Insync 3 Marquis, Medtronic) widerspiegelte, kam es zu wiederholten ventrikulären Tachykardien mit ICD-Auslösungen. In einem anderen Krankenhaus wurde durch eine Magnetauflage die CCM-Therapie unterbrochen. Dieser plötzliche Verlust der CCM-Stimulation führte zu einer akuten Verschlechterung der Patientenaktivität. Nach Neueinstellung der CCM-Parameter kam es zu einer erneuten Verbesserung der Patientenaktivität (Abbildung 34).

3. Ergebnisse

Bei sechs Patienten trat eine kardiale Dekompensation im Verlauf mit Krankenhauseinweisung auf. Bei zwei von diesen Patienten hatten sich die LS (Lokal Sense)-„Fenster“ der CCM-Einstellungen so verschoben, dass nur noch eine geringe Therapieabgabe von 30% bis 50% möglich war. Besonders in den ersten Wochen ist eine Verschiebung der LS-„Zeitfenster“ durch ein verändertes Sensing nach Einwachsen der Elektroden beobachtet wurden. Jede Veränderung des RV-Sensing der RV-Elektrode zieht auf einer Zeitachse ein früheres bzw. späteres LS-„Fenster“ nach sich, da die LS-„Fenster“ fest in Relation zum RV-Sensing programmiert sind. Bei größeren Abweichungen wird die Herzaktion nicht mehr im Bereich der eingestellten Fenster wahrgenommen, und es kommt zu einer Inhibierung der CCM-Signalabgabe. Die LS-„Fenster“ wurden neu eingestellt und es erfolgte eine diuretische Behandlung. Bei einem Patienten war es auf Grund von gehäuften supraventrikulären und ventrikulären Extrasystolen und konsekutiver Inhibierung der CCM-Stimulation zu einer geringen Therapieabgabe von 35% gekommen. Hier wurde die Betablockermedikation erhöht.

Bei einem Patienten kam es zu einer Rhabdomyolyse (CK-Anstieg auf über 10000U/l) 311 Tage nach CCM-Implantation, wahrscheinlich als Nebenwirkung einer Medikation mit Amiodaron und Simvastatin.

Ein Patient wies im Verlauf eine kardiale Kachexie und Hyponatriämie auf.

Bei zwei Patienten trat nach 36 bzw. 100 Tagen nach CCM-Implantation eine Pneumonie auf.

Bei einem Patienten kam es nach 300 Tagen zu einem CS-Elektrodenbruch infraclaviculär, wahrscheinlich induziert durch die „retained guidewire“ Technik (Nägele et al. 2007). Es handelte sich um den gleichen Patient, bei dem es schon zu der CS-Elektrodendislokation während der Operation gekommen war. Es erfolgte eine Revisionsoperation. Die CS-Elektrode konnte lokal repariert werden (Elektrodenverlängerung, Biotronik), (Abbildung 29, 30).

Sechs Patienten zeigten zum Teil wiederholt (bei Patient 6: einmal, bei Patient 7: einmal, bei Patient 9: dreimal, bei Patient 10: einmal, bei Patient 13: einmal und bei Patient 18: zweimal) Vorhofflimmern. Bei vier Patienten wurde jeweils eine Kardioversion mit anschließendem Sinusrhythmus durchgeführt, ein Patient verstarb am Folgetag, zwei Patienten wurden im Verlauf mit Amiodaron aufgesättigt.

3. Ergebnisse

Tabelle 3: Follow-up Komplikationen bei 20 CRT-Nonresponder Patienten nach CCM-Implantation

| P. N. | Zeit- raum in Tagen | Zeit bis zur Komplika- tion in Tagen | Art der Komplikation | Konsequenz | Outcome |
|-------|------------------------------|--|---------------------------------------|-----------------------------|--------------------|
| 1 | 318 | 220 | Dekompensation | Diuretika | Besserung |
| | | 318 | adäquate ICD-Auslöschung | Keine | Besserung |
| | | 311 | Rhabdomyolyse | Änderung der Med. | |
| | | 318 | EMD | CPR | Tod |
| 2 | 527 | 110 | adäquate ICD- Schockabgabe | Amiodaron | folgenlos |
| 3 | 290 | 257 | kardiale Kachexie, Hyponatriämie, | Natrium substitution, | keine Besserung |
| | | 290 | Dekompensation, Pumpversagen | Diuretika | Tod |
| 4 | 368 | - | keine | keine | - |
| 5 | 368 | 340 | Dekompensation | Diuretika | Besserung |
| 6 | 104 | 36 | Pneumonie | Antibiotika | Besserung |
| | | 103 | Vorhofflimmern | keine | |
| | | 104 | EMD | CRP | Tod |
| 7 | 347 | 53 | adäquater ICD- Schock bei VT | Amiodaron | Besserung |
| | | 73 | Vorhofflimmern | Kardioversion | inter. SR |
| | | 347 | EMD | CRP | Tod |
| 8 | 137 | 85 | Dekompensation | Diuretika | Besserung |
| | | 249 | Herzinsuffizienz- verschlechterung | Transplantations- liste | Tod |
| 9 | 81 | 45 | Dekompensation | Diuretika | Besserung |
| | | 70, 75, 78 | Vorhofflimmern | Kardioversion | stabiler SR |
| | | 70 | Nierenversagen | Hämofiltration | progredient |
| | | 81 | EMD | CRP | Tod |
| 10 | 331 | 41 | Vorhofflimmern | Kardioversion | SR |
| | | 331 | Nierenversagen/ Sepsis | Dialyse/ Antibiotika | Tod |
| 11 | 320 | 30 | schmerzhafte Thoraxwandstimulation | Revision OP | Besserung |
| 12 | 312 | 300 | CS- Elektrodenbruch | Revision OP | Besserung |
| | | 320 | Dekompensation | Diuretika | Besserung |
| 13 | 291 | 21 | Vorhofflimmern | Amiodaron | SR |
| | | 100 | Pneumonie | Antibiotika | Besserung |
| 14 | 270 | - | keine | keine | - |
| 15 | 73 | 73 | EMD | CPR | Tod |
| 16 | 270 | - | keine | keine | - |
| 17 | 118 | 45 | ICD-Auslösung bei VT | Mexitil | Keine Besserung |
| | | 107, 112 | ICD-Auslösung bei VT | Ablation | kurativ |
| 18 | 118 | 109, 113 | Vorhofflimmern | Kardioversion/ Amiodaron | Stabiler SR |
| 19 | 89 | - | keine | keine | - |
| 20 | 88 | 4 | VT/ ICD-Abgabe | | folgenlos |

3.1.5. Verstorbene Patienten (Tabelle 4)

Acht Patienten verstarben im beschriebenen Beobachtungszeitraum. Sechs Patienten erlitten einen plötzlichen Herztod am ehesten bei elektromechanischer Entkoppelung, tachykarde Arrhythmien konnten im ICD-Speicher nicht gefunden werden (ausgelesen

3. Ergebnisse

bei n=6). Ein Patient erlitt im Verlauf eine Sepsis mit Nierenversagen und verstarb schließlich auch bei elektromechanischer Entkoppelung. Ein Patient verstarb in einem anderen Krankenhaus im Rahmen der schweren Herzinsuffizienz, ebenfalls am ehesten bei elektromechanischer Entkoppelung. Sechs Patienten gehörten vor der Operation der NYHA-Klasse IV, zwei Patienten der NYHA-Klasse III an. Die Patienten verstarben nach 318, 290, 104, 343, 249, 81, 327 und 73 Tagen nach der CCM-Implantation (Abbildung 14). Zwei von diesen acht verstorbenen Patienten verblieben nach der Operation in der NYHA-Klasse IV und zeigten keine Verbesserung, ein Patient blieb in der NYHA-Klasse III. Die anderen fünf Patienten zeigten zunächst innerhalb der ersten drei Monate eine Verbesserung um eine NYHA-Klasse, zwei von diesen fünf Patienten verschlechterten sich nach neun Monaten wieder um eine NYHA-Klasse. Drei Patienten hatten vorher rezidivierendes Vorhofflimmern gehabt. Der erste Patient (Patient Nr. 6) zeigte Mode Switch Episoden am ehesten bei Vorhofflimmern im Speicher, 24 Stunden bevor er außerhalb des Krankenhauses verstorben war. Dies wurde durch die Home-Monitoring-Überwachung (Biotronik) übermittelt (Abbildung 38). Der zweite Patient (9) wurde wegen Vorhofflimmern dreimal kardiovertiert, und es konnte erneutes Vorhofflimmern dokumentiert werden, bevor er im Krankenhaus verstarb. Die CCM-Stimulationsrate betrug deshalb kurz vor dem letalen Ereignis nur 5%. Bei dem dritten Patienten (1) konnten vier Episoden von ventrikulären Tachykardien, die erkannt und regelrecht terminiert wurden, vor dem Tod im Speicher ausgelesen werden. Dieser Patient zeigte eine fast 100% CCM-Therapieabgabe in den Tagen vor seinem Tod. Bei den anderen Patienten fanden sich keine tachykarden Rhythmusstörungen vor dem Tod im Speicher. Zwei Todesereignisse wurden im Krankenhaus beobachtet. Während der Reanimation wurde hier am Monitor eine elektromechanische Entkoppelung gesehen. Drei Patienten wurden nach dem Tod obduziert. Bei diesen Patienten konnte kein spezifischer Grund, wie z.B. ein akuter Myokardinfarkt oder eine Lungenembolie, für den Tod gefunden werden.

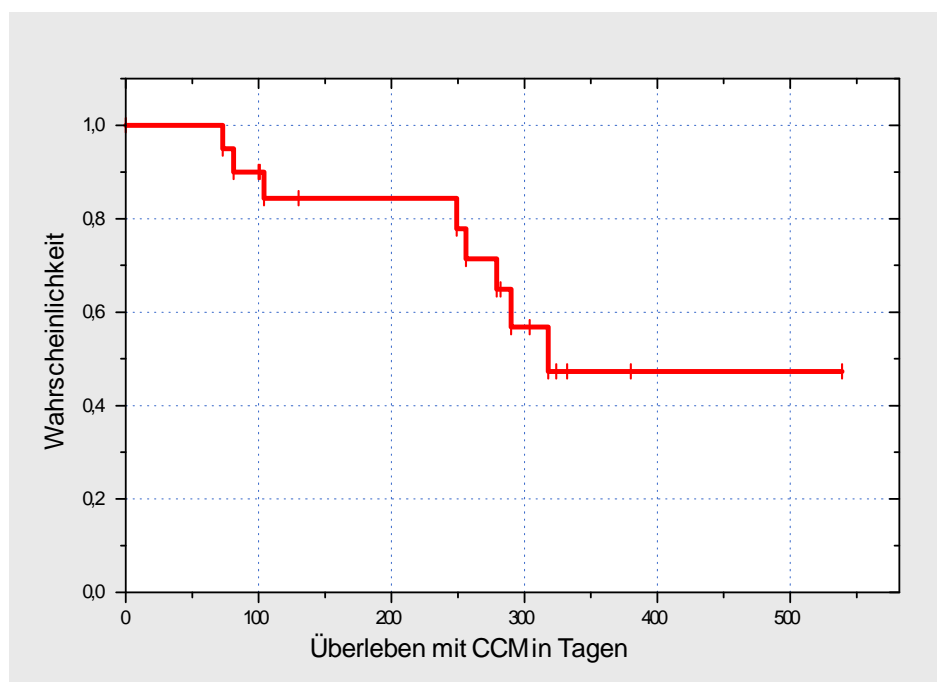
Die Kaplan Meier-Analyse ist graphisch in Abb. 14 gezeigt. Die Mortalität im Gesamtkollektiv betrug nach einem Jahr 55%. Die mittlere Gesamtüberlebenszeit betrug $246,7 \pm 124,8$ Tage.

3. Ergebnisse

Tabelle 4: Verstorbene Patienten

| Patient Nr. | NYHA vor CCM | NYHA m3 | NYHA m6 | NYHA m9 | Tage nach CCM | Todesursache |
|-------------|--------------|---------|---------|---------|---------------|-----------------------------|
| 1 | IV | III | III | III | 318 | EMD |
| 3 | IV | III | III | IV | 290 | Kardiale, Kachexie, EMD |
| 6 | IV | III | | | 104 | EMD |
| 7 | III | II | III | III | 279 | EMD |
| 8 | IV | III | III | IV | 249 | Herzinsuffizienz |
| 9 | IV | IV | | | 81 | EMD |
| 10 | III | II | II | | 256 | Nierenversagen, Sepsis, EMD |
| 15 | IV | IV | | | 73 | EMD |

Abbildung 14: Zeitlicher Verlauf der Überlebenswahrscheinlichkeit des Gesamtkollektivs nach Kaplan-Meier (n=20)



3. Ergebnisse

3.2. Follow-up Ergebnisse

3.2.1. Follow-up Untersuchung nach 3 Monaten (Tabelle 5)

Bei 19 von 20 Patienten konnte das dreimonatige Follow-up vollständig durchgeführt werden. Eine Patientin starb vor Durchführung des vollständigen dreimonatigen Follow-up. Die Follow-up Ergebnisse nach drei Monaten sind in Tabelle 5 zusammengefasst

Die NYHA Klasse fiel signifikant von $3,4 \pm 0,5$ auf $2,8 \pm 0,6$, $P < 0,002$ (Abbildung 15).

Die LVEF stieg signifikant von $26,9 \pm 7,4\%$ auf $31,5 \pm 8,8\%$, $P < 0,05$ (Abbildung 17).

Die LVEDD fiel signifikant von $7,2 \pm 0,7$ mm auf $6,9 \pm 0,7$ mm, $P < 0,05$.

Bezüglich des LA (linken Vorhof)-Durchmessers zeigten sich keine signifikanten Veränderungen, es war ein leichter Abfall von $5,1 \pm 0,6$ mm auf $4,9 \pm 0,7$ mm zu verzeichnen.

Der Mitralklappeninsuffizienzgrad (MI) fiel von $2,6 \pm 0,5$ auf $2,4 \pm 0,6$, $P < 0,04$. Für den Trikuspidalklappeninsuffizienzgrad (TI) ($2,1 \pm 0,7$ zu $1,9 \pm 0,9$), die QRS-Breite ($166,9 \pm 22,4$ ms zu $173,3 \pm 14,4$ ms), den systolischen Blutdruck ($102,5 \pm 17,8$ mmHg zu $109,2 \pm 19,9$ mmHg), den diastolischen Blutdruck ($67,0 \pm 10,1$ mmHg zu $68,0 \pm 8,7$ mmHg) zeigten sich keine signifikanten Veränderungen. Die gemessene Herzfrequenz war am Tag der dreimonatigen Follow-up Untersuchung signifikant niedriger, sie fiel von $72,5 \pm 9,2$ /min auf $66,9 \pm 7,6$ /min, $P < 0,02$.

Keine signifikante Änderung zeigte sich in der maximalen Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle VO_{2max} ($9,4 \pm 3,4$ ml/min/kg zu $9,5 \pm 2,6$ ml/min/kg) bei $n=16$ (Abbildung 20) und in der BNP-Konzentration ($1150,0 \pm 731,1$ pg/ml zu $1136,0 \pm 799,6$ pg/ml) bei $n=19$. Ebenso zeigten die Kreatininkonzentration ($1,7 \pm 0,7$ mg/dl und $1,9 \pm 1,0$ mg/dl) und Natriumkonzentrationen ($138,9 \pm 4,7$ mmol/l zu $136,8 \pm 5,1$ mmol/l) bei $n=19$ keine signifikanten Veränderungen.

Der Punktwert im MLWHFQ-Score ($n=20$) fiel signifikant von $53,8 \pm 20,2$ auf $38,8 \pm 22,1$, $P < 0,002$ (=Besserung der Lebensqualität) (Abbildung 22).

3. Ergebnisse

Tabelle 5: Verlauf nach 3 Monaten, n=19

| | Vor CCM | Nach 3 Monaten CCM-Stimulation | P |
|---------------------------|--------------|-----------------------------------|--------|
| NYHA | 3,4±0,5 | 2,8±0,6 | <0,002 |
| MLWHFQ | 53,8±22,2 | 38,8±22,1 | <0,002 |
| LVEF | 26,9±7,4 | 31,5±8,8 | <0,05 |
| LVEDD | 7,2±0,7 | 6,9±0,7 | <0,05 |
| LA (cm) | 5,1±0,6 | 4,9±0,7 | n.s. |
| MI (Grad) | 2,6±0,5 | 2,4±0,6 | <0,05 |
| TI (Grad) | 2,1±0,7 | 1,9±0,9 | n.s. |
| HF(/min) | 72,5±9,2 | 66,9±7,6 | <0,02 |
| QRS-Breite (ms) | 166,9±22,4 | 173,3±14,4 | n.s. |
| BNP(pg/ml) | 1150,0±731,1 | 1136±799,6 | n.s. |
| VO2max(ml/min/kg)* | 9,4±3,3 | 9,5±2,6 | n.s. |
| EQ CO2 | 39,8±8,5 | 35,1±6,4 | 0,03 |
| RRsyst(mmHg) | 102,5±17,8 | 109,2±19,9 | n.s. |
| RRdiast(mmHg) | 67,0±10,1 | 68,0±8,7 | n.s. |
| Kreatinin(mg/dl) | 1,7±0,7 | 1,9±1,0 | n.s. |
| Natrium(mmol/dl) | 138,9±4,7 | 136,8±5,1 | n.s. |

*n=16

3.2.2. Follow-up Untersuchung nach 6 Monaten

Bei 12 Patienten wurde eine Untersuchung nach sechs Monaten durchgeführt.

Bei diesen Patienten fiel die NYHA Klasse nach sechs Monaten (bei n=14) signifikant von 3,3±0,5 auf 2,6±0,6, P=0,005 (Abbildung 16).

Die LVEF stieg (bei n=12) im Vergleich zur LVEF vor CCM-Stimulation von 26,9±7,4% auf 34±11,4%, auf Grund der kleineren Fallzahl ist dieser Anstieg aber nicht mehr signifikant (P=0,06), (Abbildung 18). In Bezug auf den LVEDD (6,9±0,7mm) und den LA(5,0±0,6mm) sowie die Mitralklappen- und Trikuspidalklappeninsuffizienz zeigten sich nach sechs Monaten keine signifikanten Änderungen.

3. Ergebnisse

Der mittlere BNP-Wert nach sechs Monaten fiel bei den 12 Patienten von 1063 ± 731 pg/ml auf 1011 ± 723 pg/ml, dies entspricht ebenso wie der Kreatinin- und Natriumwert keiner signifikanten Änderung.

Der Punktwert im MLWHFQ-Score konnte bei neun Patienten nach sechs Monaten erhoben werden und stieg von $43,2 \pm 19,0$ wieder auf $47,7 \pm 27,1$; dieser Anstieg ist aber in Bezug zur Baselineuntersuchung nicht statistisch signifikant, $P=0,6$ (Abbildung 23).

Die VO₂max nach sechs Monaten konnte nur bei fünf Patienten gemessen werden. Diese zeigten aber nach sechs Monaten einen signifikanten Anstieg von $10,6 \pm 2,4$ ml/min/kg auf $13,3 \pm 2,8$ ml/min/kg zur Ausgangsuntersuchung, $P=0,04$ (Abbildung 21).

3.2.3. Follow-up Untersuchung nach 9 Monaten

Bei zehn Patienten wurden Follow-up Untersuchungen nach neun Monaten durchgeführt.

Hier zeigte sich ein mittlerer BNP-Anstieg von 1154 ± 812 pg/ml auf $1289,7 \pm 1118,6$ pg/ml ohne statistische Signifikanz.

Die LVEF fiel nach neun Monaten bei den untersuchten acht Patienten vom Baselinewert von $28,5 \pm 7,9\%$ auf $27,9 \pm 5,0\%$, dies stellt im Vergleich zur Dreimonatsuntersuchung ($31,4 \pm 6,0\%$) und Sechsmonatsuntersuchung ($30,8 \pm 7,0\%$) einen statistisch signifikanten Abfall dar, $P < 0,02$ (Abbildung 19).

Die anderen Parameter zeigten keine relevanten Veränderungen zu den Voruntersuchungen.

3. Ergebnisse

Abbildung 15: NYHA-Verlauf nach 3 Monaten, n=20

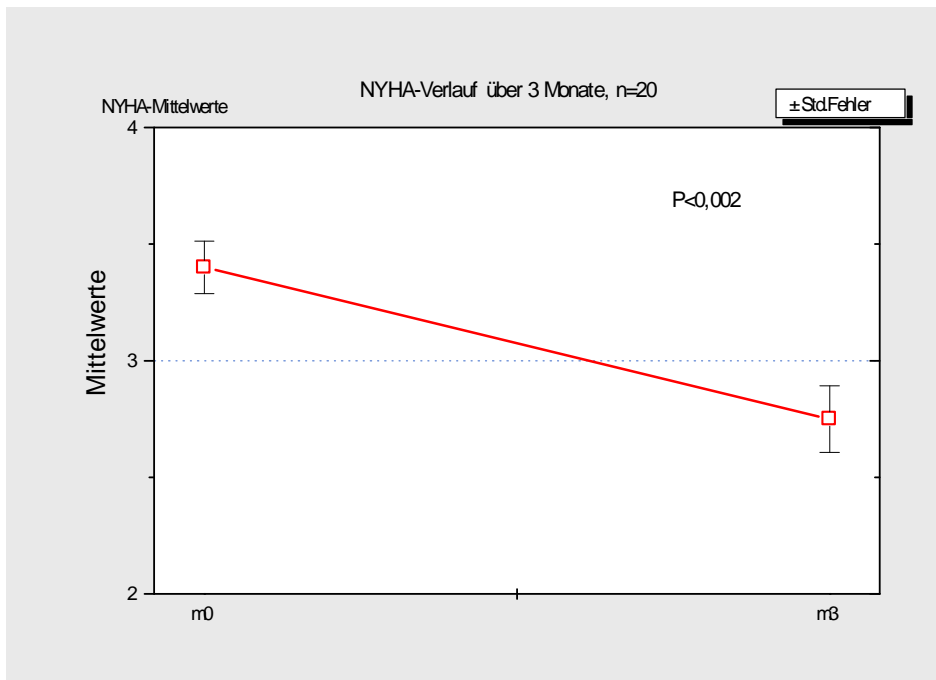
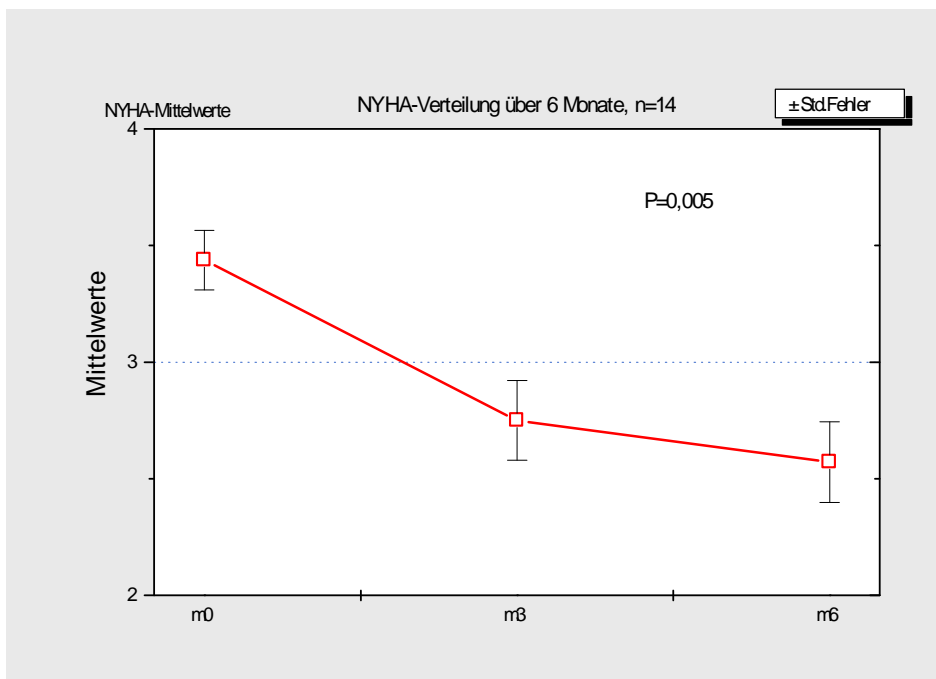


Abbildung 16: NYHA-Verlauf nach 6 Monaten, n=14



3. Ergebnisse

Abbildung 17: LVEF-Verlauf nach 3 Monaten, n=19

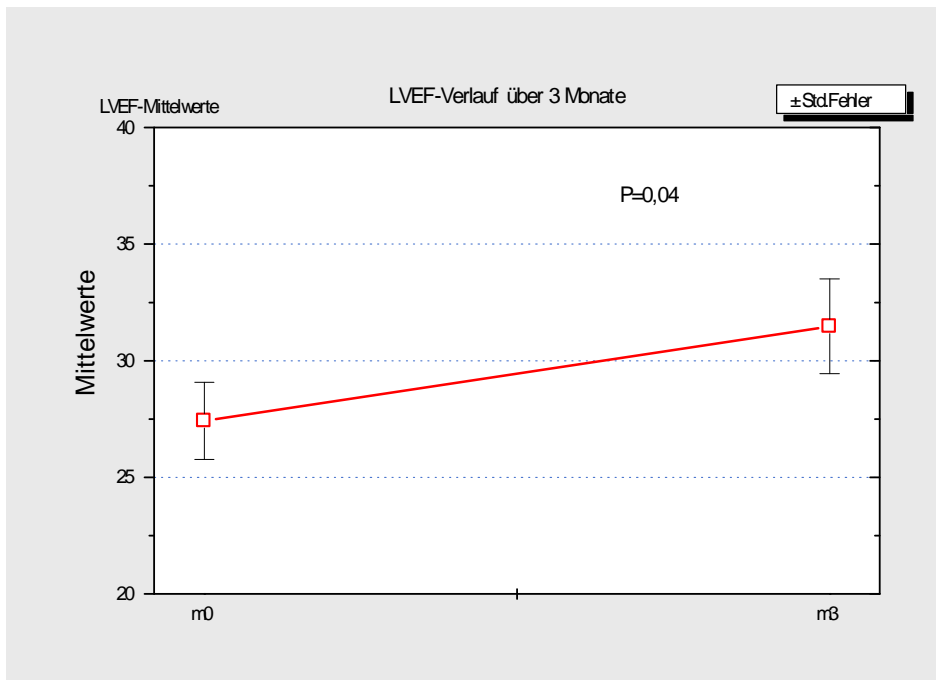
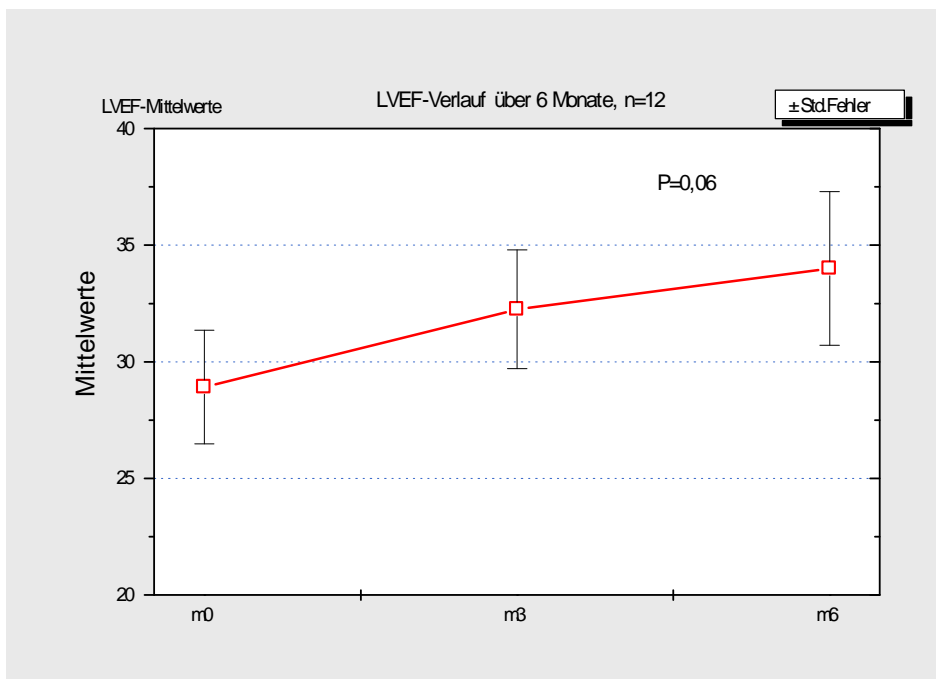
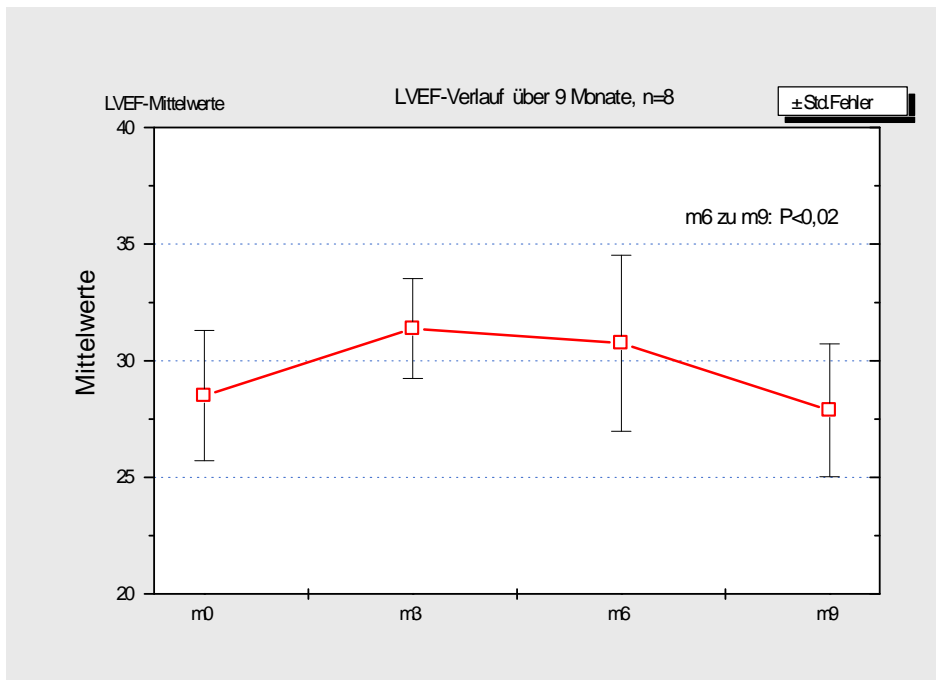


Abbildung 18: LVEF-Verlauf nach 6 Monaten, n=12



3. Ergebnisse

Abbildung 19: LVEF-Verlauf nach 9 Monaten bei n=8.



3. Ergebnisse

Abbildung 20: Verlauf der VO₂ max. nach 3 Monaten bei n=16

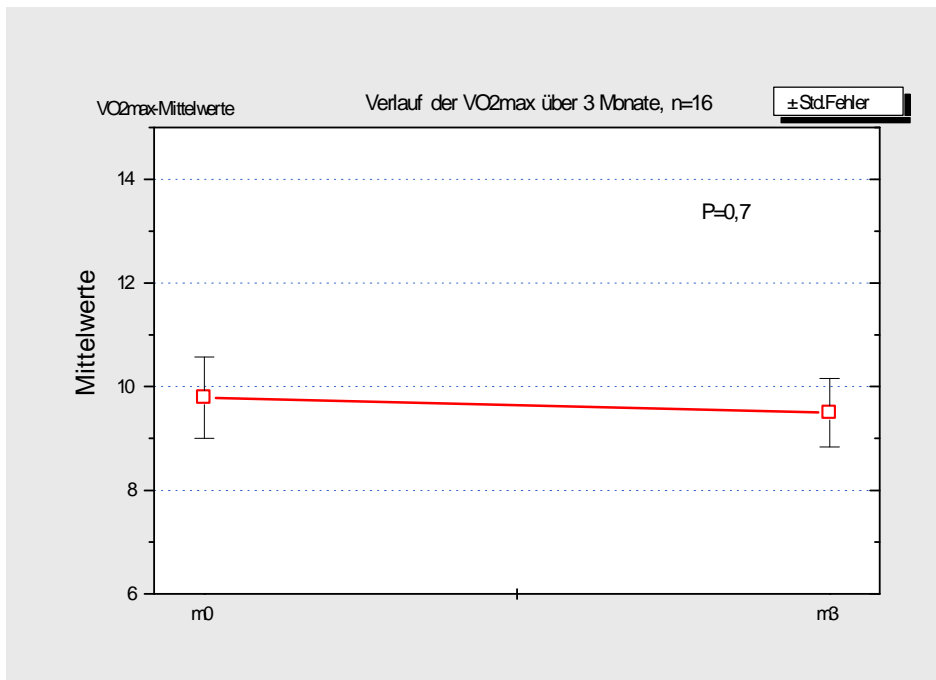
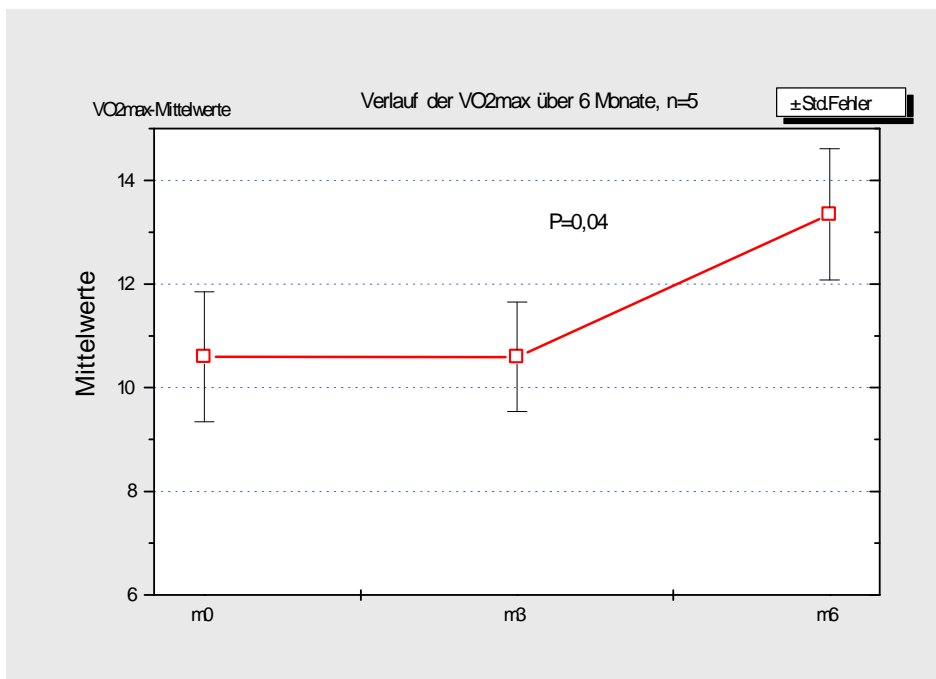


Abbildung 21: Verlauf der VO₂max über 6 Monate bei n=5.



3. Ergebnisse

Abbildung 22: Verlauf der Punkte im MLWHFQ nach 3 Monaten bei n=20

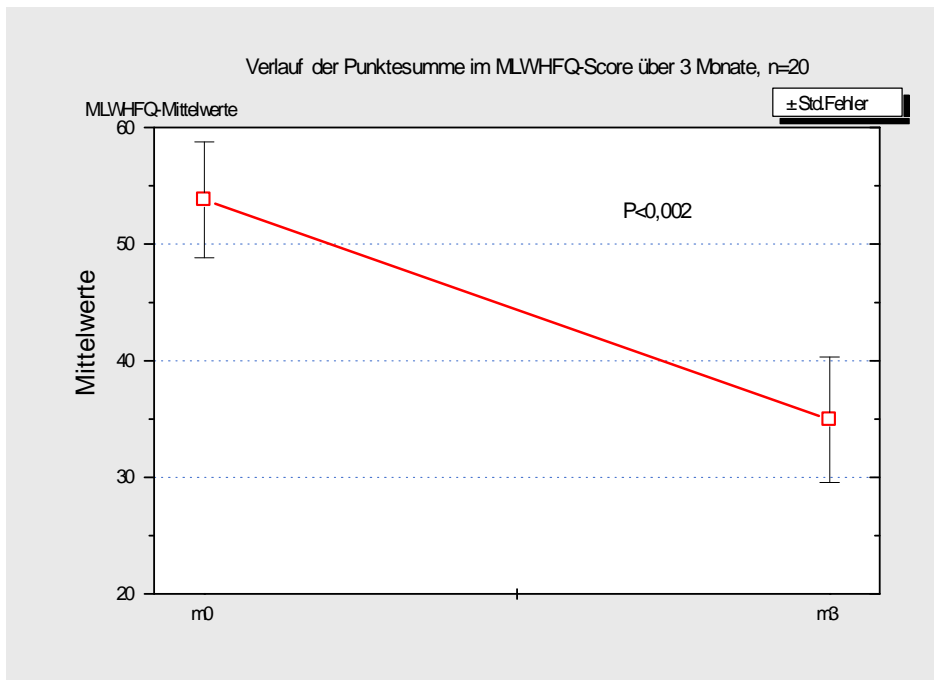
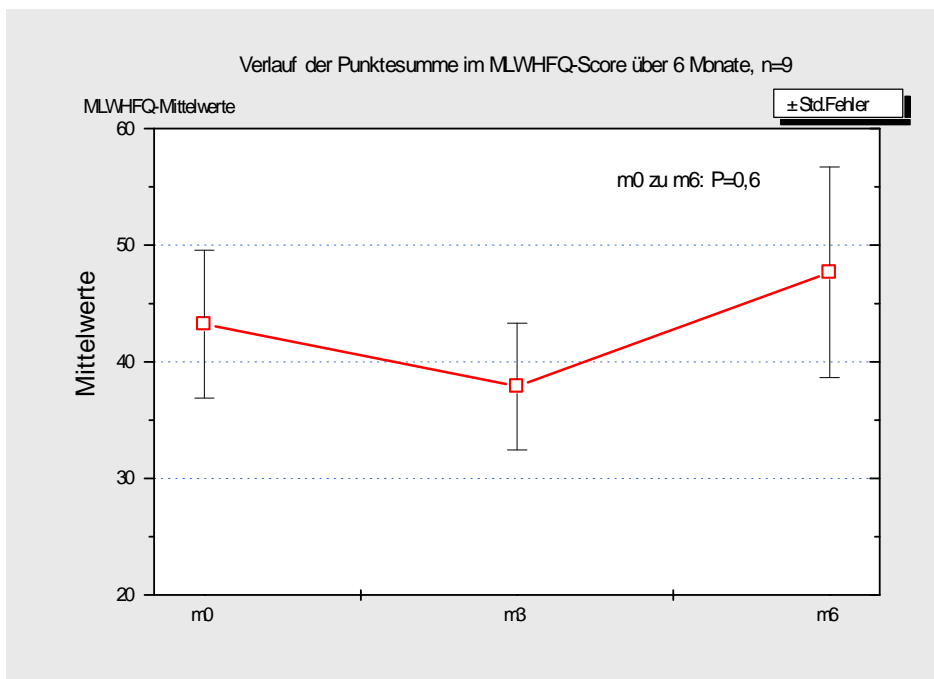


Abbildung 23: Verlauf der Punkte im MLWHFQ nach 6 Monaten bei n=9



3.2.4. Subgruppenanalyse NYHA III und NYHA IV (Tabelle 7)

Zwölf Patienten gehörten eingangs der NYHA-Klasse III an, acht Patienten der NYHA-Klasse IV. In beiden Gruppen fiel nach drei Monaten signifikant die NYHA-Klasse (NYHA III auf $2,4 \pm 0,5$; $P=0,02$; NYHA IV auf $3,3 \pm 0,5$; $P=0,02$) und der Punktescore im MLWHFQ-Fragebogen (NYHA III: von $51,3 \pm 17,0$ auf $35,9 \pm 14,9$; $P=0,002$; NYHA IV: $57,6 \pm 29,3$ auf $44,7 \pm 33,3$; $P=0,03$).

Die anderen Parameter zeigten keine signifikanten Änderungen. Die BNP-Werte fielen jedoch in der NYHA III-Gruppe von 1085 ± 790 pg/ml auf 894 ± 539 pg/ml ($P=0,37$), während dieser in der NYHA IV-Gruppe von 1247 ± 672 pg/ml auf 1550 ± 1034 pg/ml ($P=0,74$) anstiegen (Abbildung 24, 25).

Die Kaplan Meier-Analyse der Subgruppen ist graphisch in Abbildung 28 gezeigt. Die Mortalität in der NYHA IV-Gruppe beträgt nach 1 Jahr 78%, die Mortalität in der NYHA III-Gruppe 39%.

3.2.5. Subgruppenanalyse verstorbener und überlebender Patienten (Tabelle 6)

Acht von 20 Patienten verstarben im Verlauf. In beiden Gruppen fiel nach drei Monaten signifikant die NYHA-Klasse (verstorben von $3,6 \pm 0,5$ auf $3,0 \pm 0,8$; $P=0,04$; überlebend von $3,3 \pm 0,5$ auf $2,6 \pm 0,5$; $P=0,01$) und der Punktescore im MLWHFQ-Fragebogen (verstorben von $61,8 \pm 27,3$ auf $52,0 \pm 13,3$; $P=0,04$; überlebend von $48,0 \pm 17,3$ auf $32,3 \pm 16,0$; $P=0,008$).

Auch hier zeigten die anderen Parameter keine signifikanten Änderungen nach drei Monaten. Der BNP-Wert stieg nach drei Monaten in der Gruppe der Verstorbenen von 1374 ± 54 pg/ml auf 1779 ± 808 ($P=0,86$), während er in der Gruppe der Überlebenden von 1001 ± 823 pg/ml auf 761 ± 523 pg/ml ($P=0,33$) fiel.

Es zeigt sich zwischen der Gruppe der Verstorbenen und der Gruppe der Überlebenden ein signifikanter Unterschied in der $VO_{2max} m0$ (verstorben: $6,2 \pm 2,1$ ml/min/kg; überlebend: $10,8 \pm 2,8$ ml/min/kg; $P=0,005$) (Abbildung 26, 27).

3. Ergebnisse

3.2.6. Subgruppenanalyse von Patienten mit einer VO₂max <9 und >9ml/min/kg

Neun Patienten hatten eingangs eine VO₂max <9ml/min/kg, acht Patienten hatten eine VO₂max >9ml/min/kg. Nach drei Monaten zeigte sich in der Gruppe mit einer VO₂max >9ml/min/kg eine signifikante Verbesserung der NYHA-Klasse (von 3,4±0,5 auf 2,6±0,7; P=0,03) und der LVEF (von 25,6±5,3% auf 33,5±8,4%; P=0,02). In der Gruppe mit einer VO₂max <9ml/min/kg zeigte sich nach drei Monaten nur im MLWHFQ-Score eine signifikante Verbesserung (von 61,3±22,7 auf 36,4±23,0; P=0,02), (Tabelle 9).

Ein Vergleich der Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie (n=11) zu denen mit nicht ischämischer Kardiomyopathie (n=9) lässt keine relevanten Veränderungen zum Gesamtkollektiv erkennen(Tabelle 8).

3. Ergebnisse

Abbildung 24: Vergleich der BNP-Werte der Patienten, die zum Zeitpunkt vor der CCM-Implantation der NYHA Klasse III bzw. NYHA Klasse IV angehörten.

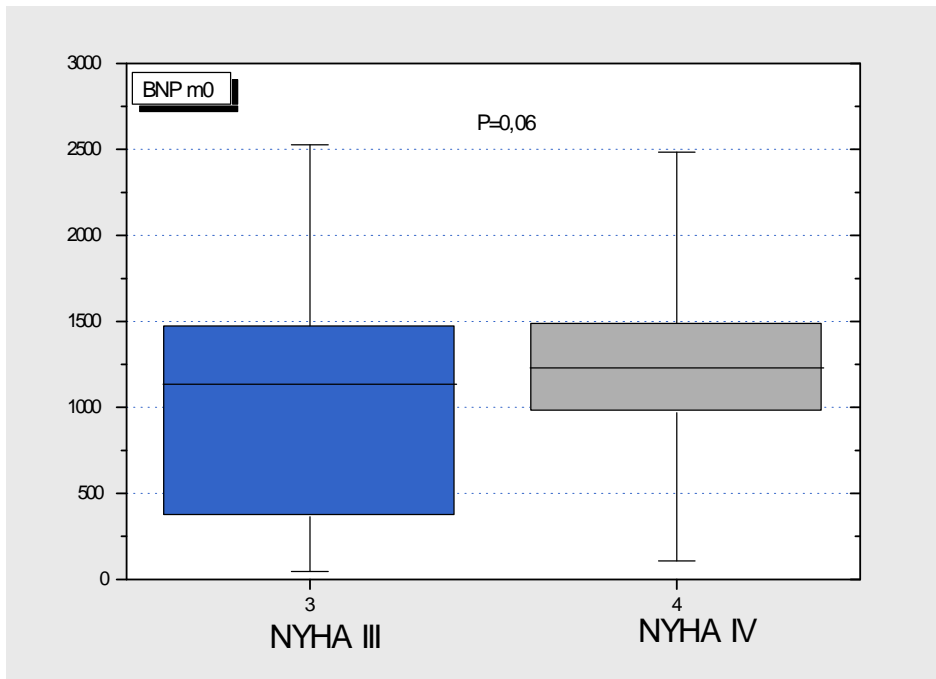
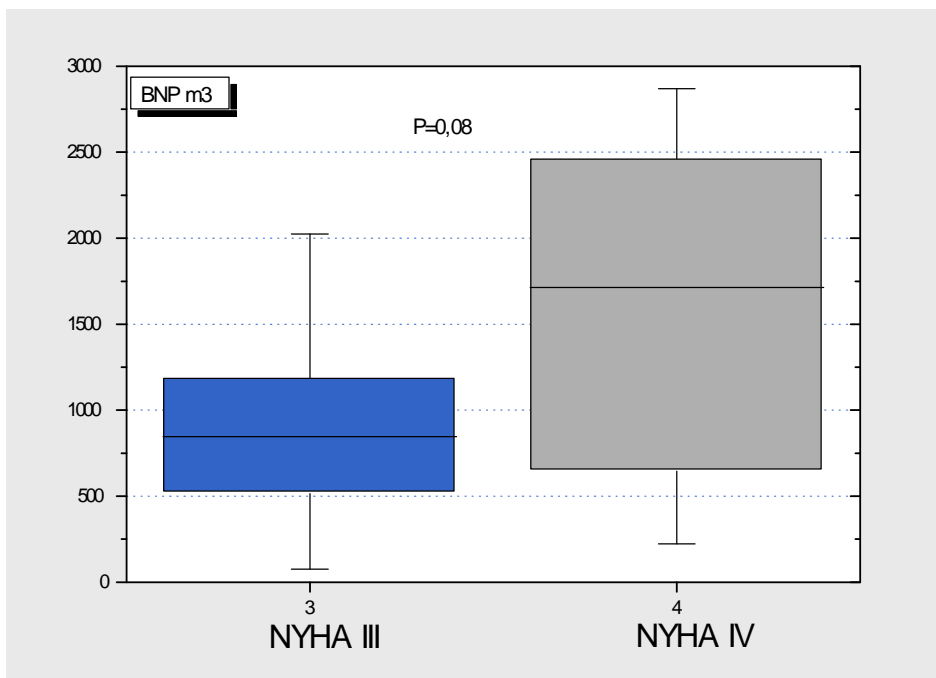


Abbildung 25: Vergleich der BNP-Werte der Patienten nach 3 Monaten, die zum Zeitpunkt vor CCM-Implantation der NYHA-Klasse III bzw. der NYHA-Klasse IV angehörten.



3. Ergebnisse

Tabelle 6: Vergleich der Herzinsuffizienzparameter zwischen im Verlauf verstorbenen und überlebenden Patienten eingangs und nach 3 Monaten. Der Unterschied in der VO2max zum Zeitpunkt m0 und m3 in diesen beiden Gruppen ist signifikant (P=0,005 und P=0,02).

| | Im Verlauf Verstorben m0 n=8 | Im Verlauf Überlebend m0 n=12 | Im Verlauf Verstorben m3 n=8 | Im Verlauf Überlebend m3 n=12 | P Verst. | P Überl. |
|-------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|-------------|-------------|
| NYHA | 3,6±0,5 | 3,3±0,5 | 3,0±0,8 | 2,6±0,5 | 0,04 | 0,01 |
| MLWHFQ | 61,8±27,3 | 48,0±17,3 | 52,0±13,3 | 32,3±16,0 | 0,04 | 0,008 |
| LVEF(%) | 24,3±6,7 | 28,7±7,6 | 31,0±13,3 | 31,8±5,6 | 0,24 | 0,09 |
| VO2max (ml/min/kg) | 6,2±2,1 n=5 | 10,8±2,8 | 6,8±2,0 n=4 | 10,4±2,2 | | 0,53 |
| BNP (pg/ml) | 1374±54 | 1001±823 | 1779±808 | 761±523 | 0,86 | 0,33 |
| LV dp/dt (%) | 15±6 | 13±4 | | | | |

Tabelle 7: Vergleich der Herzinsuffizienzparameter eingangs und nach 3 Monaten zwischen Patienten, die als Ausgang der NYHA-Klasse IV bzw. der NYHA-Klasse III angehörten

| | NYHA IV m0 n=8 | NYHA III m0 n=12 | NYHA IV m3 n=8 | NYHA III m3 n=12 | P IV | P III |
|-------------------------------|-------------------|---------------------|-------------------|---------------------|---------|----------|
| NYHA | 4,0±0 | 3,0±0 | 3,3±0,5 | 2,4±0,5 | 0,02 | 0,02 |
| MLWHFQ | 57,6±29,3 | 51,3±17,0 | 44,7±33,3 | 35,9±14,9 | 0,03 | 0,002 |
| LVEF (%) | 24,3±3,6 | 28,7±8,8 | 29,6±10,9 | 32,6±7,7 | 0,35 | 0,08 |
| VO2max (ml/min/kg) | 7,9±3,2 n=6 | 10,3±3,2 n=11 | 8,0±2,6 n=5 | 10,2±2,5 n=11 | 0,22 | 0,93 |
| BNP (pg/ml) | 1247±672 | 1085±790 | 1550±1034 | 894±539 | 0,74 | 0,37 |

3. Ergebnisse

Tabelle 8: Vergleich der Herzinsuffizienzparameter vor und nach 3 Monaten zwischen Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie und nicht ischämischer Kardiomyopathie.

| | ischämische CMPm0 (n=11) | nicht ischämische CMPm0 (n=9) | ischämische CMPm3 (n=11) | nicht ischämische CMPm3 (n=9) | P isch. | P n. isch. |
|-------------------------------|--------------------------------|--|--------------------------------|--|------------|------------------|
| NYHA | 3,6±0,5 | 3,1±0,3 | 2,8±0,6 | 2,7±0,7 | 0,007 | 0,06 |
| MLWHFQ | 54,4±27,1 | 53,0±15,8 | 41,1±27,6 | 36,0±13,6 | 0,01 | 0,04 |
| LVEF (%) | 25,3±7,2 | 28,9±7,5 | 29,5±10,3 | 33,7±6,7 | 0,20 | 0,12 |
| VO2max (ml/min/kg) | 8,6±3,7 n=10 | 10,7±2,5 n=7 | 8,6±2,7 n=9 | 10,7±2,1 n=7 | 0,20 | 0,87 |
| BNP (pg/ml) | 1038±722 | 1287±761 | 1118±788 | 1156±860 | 0,70 | 0,40 |

Tabelle 9: Vergleich der Herzinsuffizienzparameter von Patienten mit einer VO2max<9ml/min/kg und einer VO2max>9ml/min/kg eingangs und nach 3 Monaten.

| | VO2max<9 (ml/min/kg) m0 n=9 | VO2max>9 (ml/min/kg) m0 n=8 | VO2max<9 (ml/min/kg) m3 n=9 | VO2max>9 (ml/min/kg) m0 n=8 | P <9 | P >9 |
|-------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|---------|---------|
| NYHA | 3,5±0,5 | 3,4±0,5 | 2,9±0,7 | 2,6±0,7 | 0,07 | 0,03 |
| MLWHF | 61,3±22,7 | 51,7±24,1 | 45,7±26,4 | 36,4±23,0 | 0,02 | 0,09 |
| LVEF (%) | 28,9±8,6 | 25,6±5,3 | 32,0±10,9 | 33,5±8,4 | 0,20 | 0,02 |
| VO2max (ml/min/kg) | 7,1±1,8 | 12,1±2,5 | 8,0±2,3 | 11,0±2,1 | 0,58 | 0,12 |
| BNP (pg/ml) | 1128±747 | 1150±665 | 1403±935 | 1024±745 | 0,74 | 0,09 |

3. Ergebnisse

Abbildung 26: Vergleich der VO₂max vor CCM-Implantation der im Verlauf überlebenden und verstorbenen Patienten

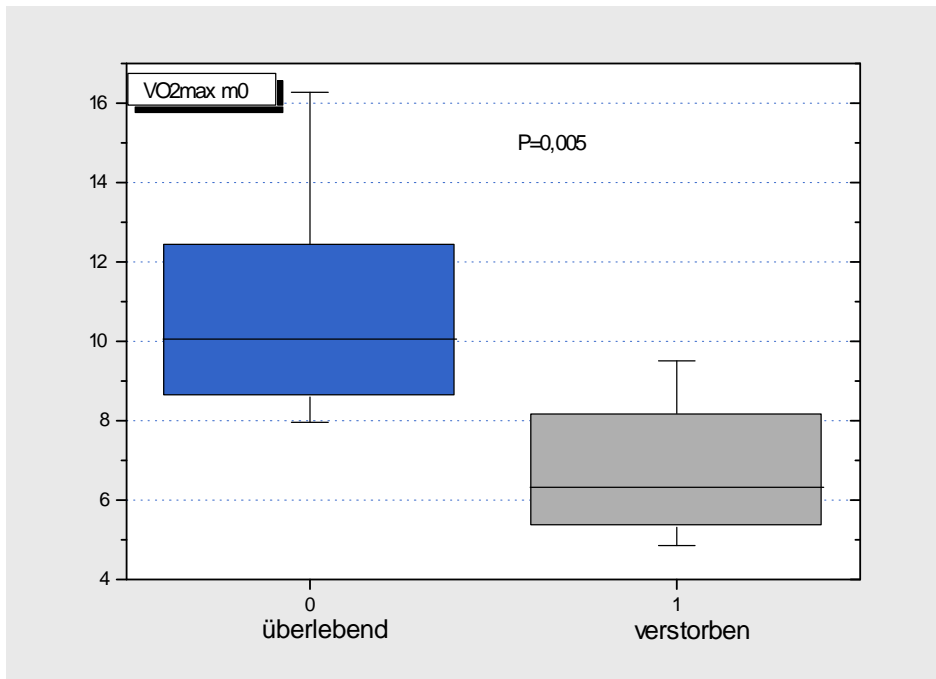
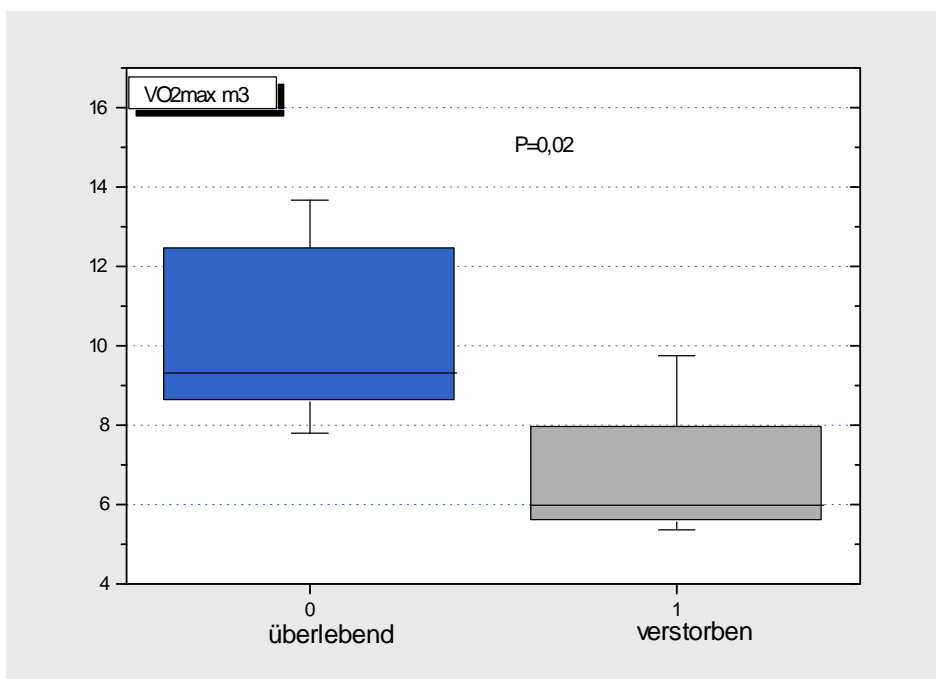
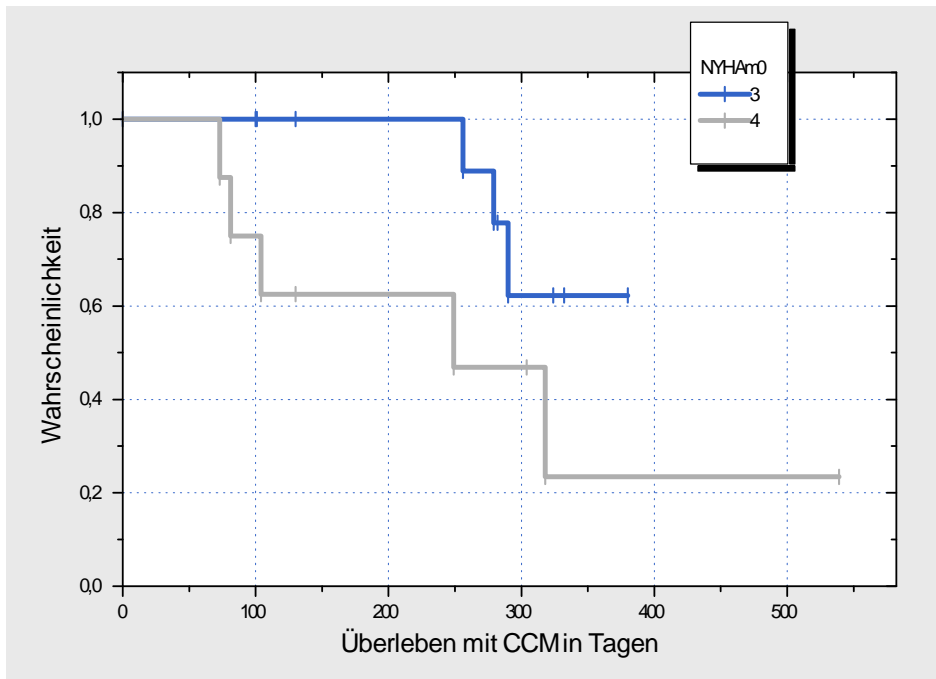


Abbildung 27: Vergleich der VO₂max zwischen im Verlauf verstorbenen und überlebenden Patienten nach 3 Monaten



3. Ergebnisse

Abbildung 28: Zeitlicher Verlauf der Überlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan-Meier, gruppiert nach NYHA III und IV



4. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit werden Erfahrungen mit einer Patientengruppe von CRT-Nonrespondern (n=20) vorgestellt, die zusätzlich ein CCM-System implantiert bekamen.

4.1. Intraoperative akute Effekte von CCM auf die Kontraktilität

Bei allen 18 gemessenen Patienten konnte intraoperativ mittels eines Millarkatheters ein signifikanter Anstieg der Kontraktilität (LV dp/dt) gemessen werden. Der mittlere Anstieg der LV dp/dt betrug 14% (7%-23%, $P=0,0002$). Vorher war ein minimaler Anstieg von 5% festgelegt worden, um eine Implantation zu rechtfertigen. Damit waren alle 18 Patienten als akute Responder anzusehen. Im Vergleich erreichten in der Arbeit von Borggrefe et al. von 178 Patienten 12 Patienten keinen Anstieg der LVdp/dt von über 5% und bekamen somit kein CCM-System implantiert. Damit lag die akute Ansprechrate in dieser Studie bei 90% (Borggrefe et al. 2008). Ähnliche Ergebnisse konnten auch in anderen Studien gesehen werden (Pappone et al. 2004; Stix et al. 2004). Bei sechs Patienten mussten die Elektrode einmal, bei zwei Patienten zweimal umplatziert werden, damit ein entsprechender Anstieg der LV dp/dt erreicht wurde. Dabei führten eine hochseptale/mittseptale (1. Elektrode hochseptal, 2. Elektrode mittseptal) und eine mittseptale/mittseptale Elektrodenposition bei 83% der Patienten zum Erfolg. Nur bei drei Patienten war jeweils eine hochseptale/hochseptale, basalseptale/mittseptale und hochseptale/basalseptale Elektrodenposition besser. Wir konnten in Abhängigkeit von der Elektrodenlage einen Unterschied im akuten Effekt auf die LV dp/dt sehen. Vier Patienten zeigten mit der ersten Elektrodenposition trotz einer CCM-Stimulation von 15 Minuten keinen akuten Effekt, während nach einer Umplatzierung der Elektroden nach wenigen Minuten bereits ein relevanter Anstieg zu verzeichnen war. Ursachen für diesen Effekt könnten bei Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie Narbengewebe mit nicht mehr vitaler Funktion sein. Allerdings hatten von den acht Patienten, bei denen eine Umplatzierung der Elektroden intraoperativ nötig war, fünf Patienten eine dilatative und nur drei Patienten eine ischämische Kardiomyopathie. Auch der Abstand der beiden Elektroden sowie die Ausrichtungen

4. Diskussion

könnten einen Einfluss haben. Ein Abstand von etwa 2cm und eine parallele Ausrichtung der Elektroden zueinander wurden bei 90% der Patienten gewählt. Der gewünschte Effekt stellte sich erst nach einigen Minuten ein. Eine Erklärung könnte in der vorbeschriebenen Induktion einer Genexpression liegen, die erst einige Minuten nach Applikation der CCM-Signale eintritt (Blank et al. 2004; Butter et al. 2008). Butter et al. konnten in ihren Untersuchungen zeigen, dass es neben dem akuten Effekt, der Einfluss auf das Membranpotential und den intrazellulären Kalziumeinstrom hat, auch zu einer Genexpression und Modifikation von Enzymreaktionen kommt. Bei elf Patienten wurden in seiner Arbeit Myokardbiopsien verblindet untersucht. Die erste Probe wurde vor CCM-Therapie, die zweite Probe in zwei randomisierten Gruppen (eine Gruppe mit Therapie, die andere Gruppe ohne Therapie, danach erfolgte ein Wechsel) nach 3 und 6 Monaten entnommen. Eine dreimonatige ON-Therapie war mit einem Anstieg des α -MHC (myosin heavy chain), SERCA-2a (sarcoplasmic reticulum calcium adenosine triphosphatase), Phospholamban und Ry R2 (ryanodine receptor) und einen Abfall des p38MAPK (p38 mitogen activated protein kinase stretch receptor gene), p21 RAS (Ras stretch receptor gene) und ANP und BNP (A bzw. B-type natriuretic peptides) verbunden. Dabei haben die genannten ansteigenden Genexpressionen und Enzymmodifikationen positive Auswirkungen auf die Herzinsuffizienz und ein Abfall des ANP, BNP, p21 RAS und p38 MAPK wird als eine Verminderung des myokardialen Stresses gewertet. Jedoch ist der Mechanismus, wie CCM-Signale zu einer verbesserten Genexpression führen, nicht eindeutig geklärt.

Die intraoperativen Testungen führten zu den unterschiedlichen und zum Teil sehr langen Operationszeiten. Trotzdem sollte unseres Erachtens auf Grund der oben beschriebenen Resultate dieses Procedere wenn möglich immer durchgeführt werden, solange es keine andere Methode gibt, den akuten CCM-Effekt zu testen.

Möglicherweise ist unsere 100%ige akute Responderrate auch auf die intensive Suche nach einer optimalen Elektrodenposition zurückzuführen (im Vergleich zur maximal 90%igen Ansprechrate der anderen Studien).

4.2. Intraoperative und postoperative Komplikationen

Obwohl die zusätzliche Implantation eines CCM-Systems bei sehr schwerkranken Patienten mit bereits vorhandenem CRT-ICD-System durchgeführt wurde, waren nur wenige intraoperative Komplikationen zu verzeichnen (Tabelle 2). Vor allem gab es keine akute Mortalität. Bei einem Patienten wurde während der Platzierung der Ventrikelelektrode am Septum eine Kammertachykardie ausgelöst. Durch sofortige Defibrillation wurde der Patient in einen Sinusrhythmus konvertiert. Ein externer Defibrillator sollte deshalb bei jeder Operation bereitgehalten werden, der über externe Klebeelektroden jederzeit aktiviert werden kann. Bei einem anderen Patienten wurde eine CS-Elektroden dislokation verursacht, während das CCM-Aggregat in die präparierte Tasche geschoben wurde. Bei diesem Patienten war bereits die Implantation der Koronarsinuselektrode bei schwieriger Anatomie des Koronarsinus (Pfeifenstielform) von der rechten Seite erfolgt und über einen Durchzug prästernal zum links sitzenden Aggregat geführt worden (Abbildung 29). Dadurch verlief die CS-Elektrode auf den Boden der Tasche des CCM-Aggregats. Durch den Druck beim Einführen des recht großen CCM-Aggregats war es dann zu einem Zurückziehen der CS-Elektrode gekommen. Es gelang aber am Folgetag, eine neue CS-Elektrode von der kontralateralen Seite zu platzieren. Dies war jedoch bei einem siphonartigen Koronarsinuseingang sehr schwierig. Eine aktiv fixierbare Koronarsinuselektrode („Starfix“) ließ sich nicht über den Siphon schieben. Es konnte eine Elektrode direkt über den PTCA-Draht platziert werden. Zur Sicherheit wurde die „retained Guidewire“ Technik angewandt. Bei dieser Technik bleibt der Führungsdraht zur Stabilisierung in der Elektrode (De Cock et al. 2004). Zunächst konnte damit ein gutes Ergebnis mit schlankem QRS-Komplex erzielt werden. Zehn Monate später kam es jedoch zu einem CS-Elektrodenbruch wahrscheinlich durch die chronische mechanische Stressbelastung der CS-Elektrode durch den liegenden Stabilisierungsdraht (Nägele et al. 2007). Es erfolgte eine erneute Revisionsoperation. Der Elektrodenbruch, der infraclaviculär lag, konnte durch eine CS-Elektrodenverlängerung behoben werden (Abbildung 30).

4. Diskussion

Abbildung 29: CS-Elektrodenimplantation von Patient 12 in einem hoch abgehenden anterolateralen Ast und Durchzug der Elektrode zum links sitzenden Aggregat

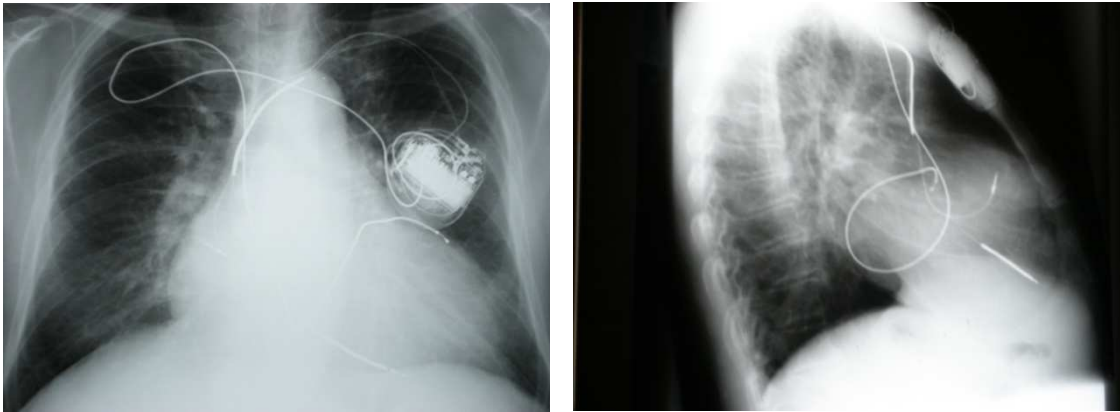
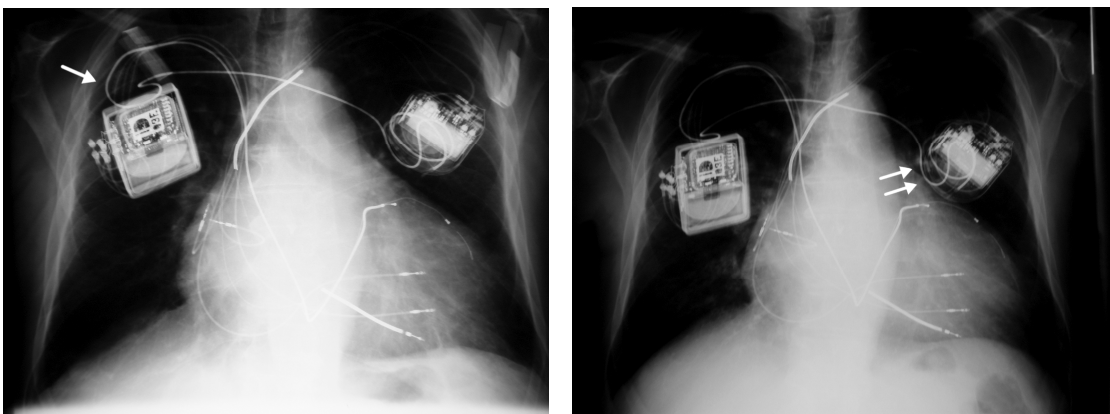


Abbildung 30: CS-Elektrodenrevision von Patient 12 mittels „retained Guidewire“ Technik (linkes Bild) und CS-Elektrodenrevision nach infraclaviculärem Elektrodenbruch mittels einer CS-Elektrodenverlängerung (rechtes Bild). Der Pfeil (im linken Bild) kennzeichnet die enge Lage zwischen CS-Elektrode und CCM-Aggregat, die zwei Pfeile (im rechten Bild) kennzeichnen die Reparaturstelle



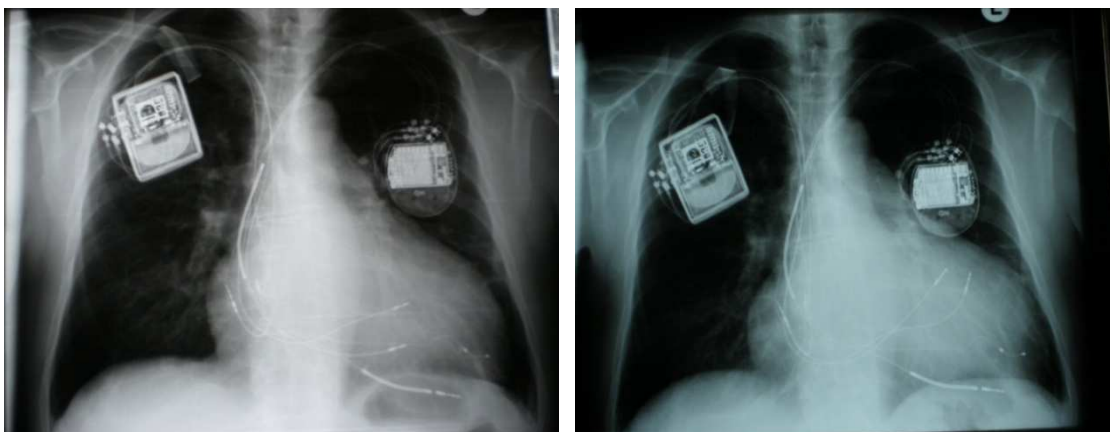
An direkten postoperativen Komplikationen trat bei einer Patientin ein Pneumothorax auf, welcher jedoch konservativ ohne Drainage behandelt wurde. Bei einem anderen Patienten kam es einen Tag nach der Operation zu einer Vorhofelektroden-dislokation. Am Folgetag erfolgte eine unkomplizierte Revisionsoperation. Es kam bei keinem Patienten zu einer Dislokation der septalen Elektroden. Im Gegensatz dazu wurden in den Arbeiten von Stix et al. und Neelagaru et al. jeweils zwei Elektrodendislokationen im Ventrikel beschrieben.

Bei einer Patientin trat nach der ersten Elektrodenpositionierung intraoperativ schmerzhafte Thoraxwandstimulationen auf. Nach einer Umplatzierung der Elektroden

4. Diskussion

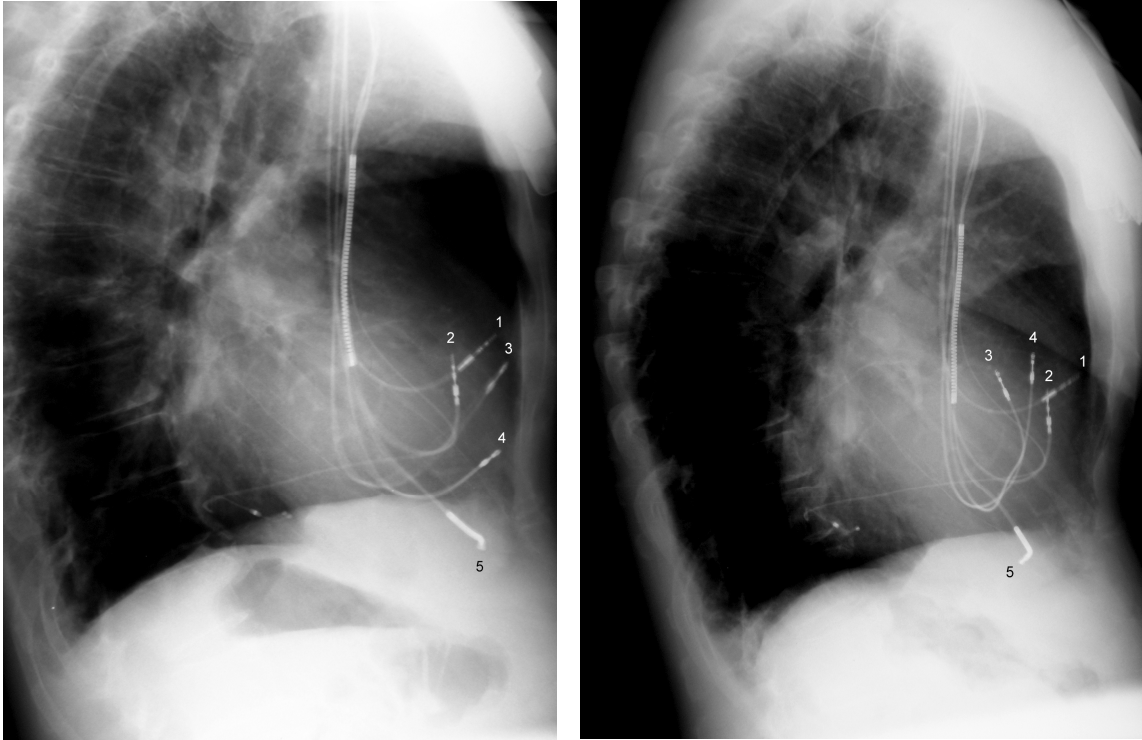
gab die Patientin keine Schmerzen mehr an. Bei einem Patienten waren erst am Folgetag nach der Operation, nachdem die CCM-Therapie gestartet wurde, schmerzhaft Thoraxwandstimulationen zu verzeichnen. In den intraoperativen Testungen hatte der Patient keine Schmerzen angegeben. Möglicherweise war bei diesem Patienten die Schmerzwahrnehmung intraoperativ durch die intravenöse Sedierung mit Midazolam reduziert. Zunächst wurde versucht, die Spannung und Impulsbreite der Elektroden auf einen minimalen Wert zu reduzieren, worunter eine Linderung der Beschwerden eintrat. Als jedoch bei der Follow-up Untersuchung nach einem Monat weiter Beschwerden bestanden, erfolgte eine Revisionsoperation. Im Röntgenbild konnte gesehen werden, dass die septalen Elektroden sehr dicht an der vorderen Thoraxwand lagen. Eine Stimulation der Intercostalmuskeln, ausgelöst durch einen zu kurzen Abstand zu den septalen Elektroden, könnte also für die Schmerzen verantwortlich gewesen sein. Die Elektroden wurden in einer Revisionsoperation in eine mehr posterior-apicale Lage umpositioniert (Abbildung 31 u 32). Im weiteren Verlauf traten bei dem Patienten dann keine erneuten schmerzhaften Stimulationen auf. In der Arbeit von Stix et al. wurde das CCM-System bei zwei Patienten wegen nicht tolerabler Symptome von Zwerchfellinnervationen nach intraoperativer Testung nicht implantiert, bei den Untersuchungen von Neelagaru et al. wurde ein Fall mit schmerzhafter Thoraxwandstimulation beschrieben (Stix et al. 2004; Neelagaru et al. 2006).

Abbildung 31: Die zwei rechts septalen Elektroden vor (linkes Bild) und nach (rechtes Bild) Elektrodenrevision



4. Diskussion

Abbildung 32: Seitenaufnahme, Elektrodenposition vor (linkes Bild) und nach Revision der septalen Elektroden (rechtes Bild) bei schmerzhaften Thoraxwandstimulationen. 1 ICD-Vorhofelektrode, 2 CCM-Vorhofelektrode, 3 septale CCM-Elektrode, 4 septale CCM-Elektrode, 5 ICD- Ventrikel­elektrode

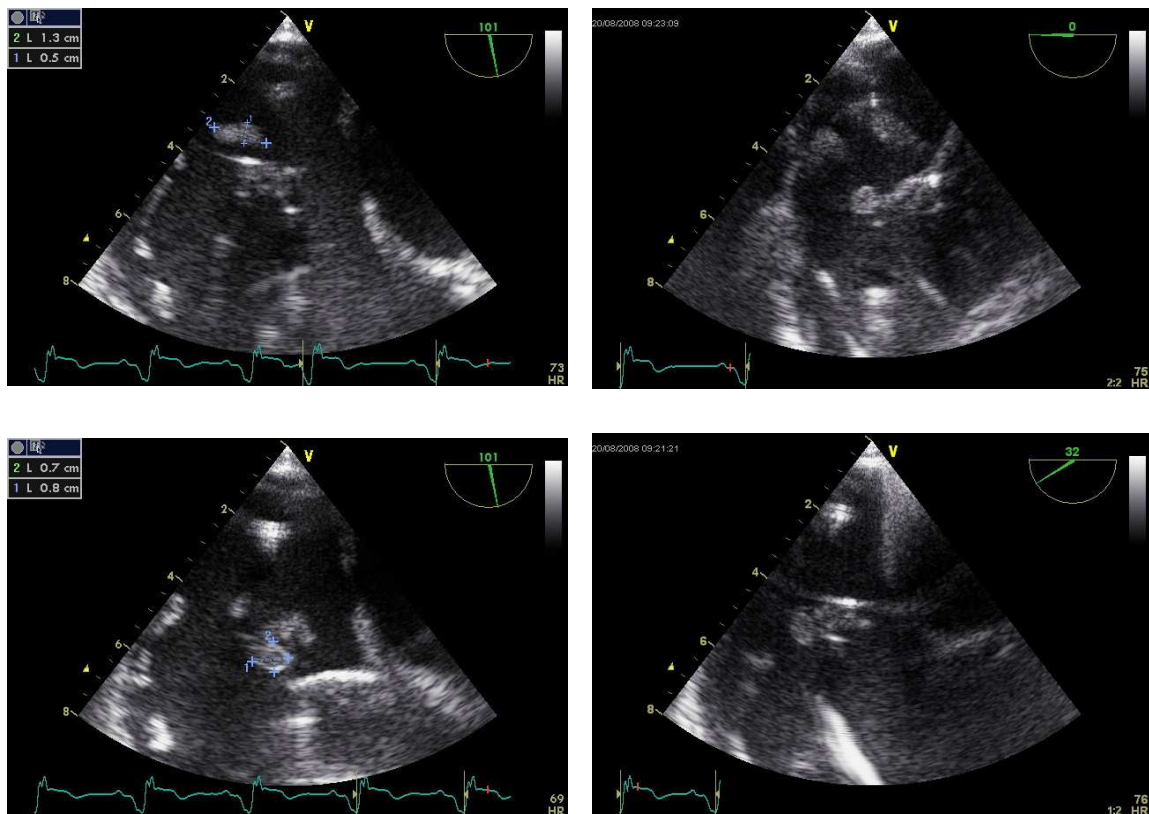


4. Diskussion

Im Beobachtungszeitraum wurden von keinen der Patienten Symptome geschildert, die auf Verschlüsse der Vena subclavia oder Vena cava superior hindeuteten. Außerdem kam es bei keinem Patienten zu keiner Verschlechterung der vorbeschriebenen Trikuspidalklappeninsuffizienz trotz der zahlreichen Elektroden (Mittel: 6,4, Spanne: 6-10 Elektroden).

Bei einer Patientin konnten im Verlauf allerdings thrombenartige Strukturen an einer Elektrode und an der Trikuspidalklappe gesehen werden (Abbildung 33). Unter einer Marcumartherapie waren die Thromben sechs Monate später jedoch nicht mehr nachweisbar. Da multiple Elektroden eine thrombogene Matrix liefern, sollte eine prophylaktische orale Antikoagulation bei mehr als drei Elektroden überlegt werden.

Abbildung 33: Thrombenverdächtige Strukturen bei Patientin 5 im Bereich der Trikuspidalklappe und an einer Elektrode



4. Diskussion

Die Programmierung der Geräte unterscheidet sich erheblich von den Programmierungen normaler Schrittmacher bzw. CRT/ICD-Systeme. Die Einstellung der Zeitfenster in der rechtsventrikulären Refraktärphase, in welcher der CCM-Stimulus abgegeben wird, muss für jeden Patienten individuell erfolgen. Besonders in den ersten 4 Wochen waren bei den meisten Patienten Korrekturen in den Einstellungen nötig, um eine optimale Therapieabgabe zu gewährleisten. Jede Veränderung der Einstellungen des CRT/ICD-Systems kann Auswirkungen auf die Einstellungen des CCM-Systems haben. Die Abgabe von CCM-Impulsfolgen wird über die von der Local Sense Elektrode wahrgenommenen intrinsischen bzw. durch das CRT-System getriggerten Myokardaktivitäten synchronisiert. Veränderungen im Output und Sensing sowie der AV-Zeit müssen deshalb mit dem CCM-System abgestimmt werden. In einer Kontrolle sind immer beide Systeme zu berücksichtigen. Wichtig ist, vor Beginn der CCM-Stimulation den Cross-Talk-Test zwischen CRT/ICD-System und dem CCM-System durchzuführen, um ventrikuläres Oversensing bzw. Far Field Sensing (der CCM-Signale durch das ICD-System) zu vermeiden (Abbildung 7). Nach Berücksichtigung dieser Parameter im Cross-Talk-Test konnten wir bei keinem Patienten unerwünschte Interaktionen zwischen den beiden Systemen sehen. Bei fünf Patienten traten im Verlauf ventrikuläre Tachykardien mit adäquater ICD-Auslösung auf (Abbildung 34). Nach Auswertung der intrakardialen EKG-Aufzeichnungen war kein Hinweis zu finden, dass diese durch die CCM-Stimulation verursacht wurden, ebenso gab es keine Hinweise für eine inadäquate ICD-Auslösung durch die CCM-Stimulation. Ein Patient, der ein CRT/ICD-System der Firma Sorin (Ovatio CRT) im Rahmen eines Wechsels implantiert bekommen hatte, zeigte zweimal längere Strecken von ventrikulärem Oversensing. Es konnte hier nach Auswertung des Ladevorgangs keine Korrelation zum Aufladen des CCM-Gerätes und dem ventrikulären Oversensing gefunden werden (Abbildung 35). Nach einer Anpassung der Wahrnehmungsfunktion trat das ventrikuläre Oversensing nicht mehr auf.

Wir können somit die Ergebnisse der vorherigen Studien bezüglich der Sicherheit der Geräte (Stix et al. 2004; Neegalaru et al. 2004; Pappone et al. 2006; Borggrefe et al. 2008; Abraham et al. 2009) bestätigen.

4. Diskussion

Abbildung 34: Auszug aus der CRT/ICD-Abfrage, 1: Beginn der CCM-Stimulation mit anschließendem langsamen Anstieg der Patientenaktivität. 2: Ventrikuläre Tachykardien mit mehreren ICD-Auslösungen und anschließender Inhibition der CCM-Stimulation. Dann Neueinstellung der CCM-Parameter und erneute Verbesserung der Patientenaktivität.

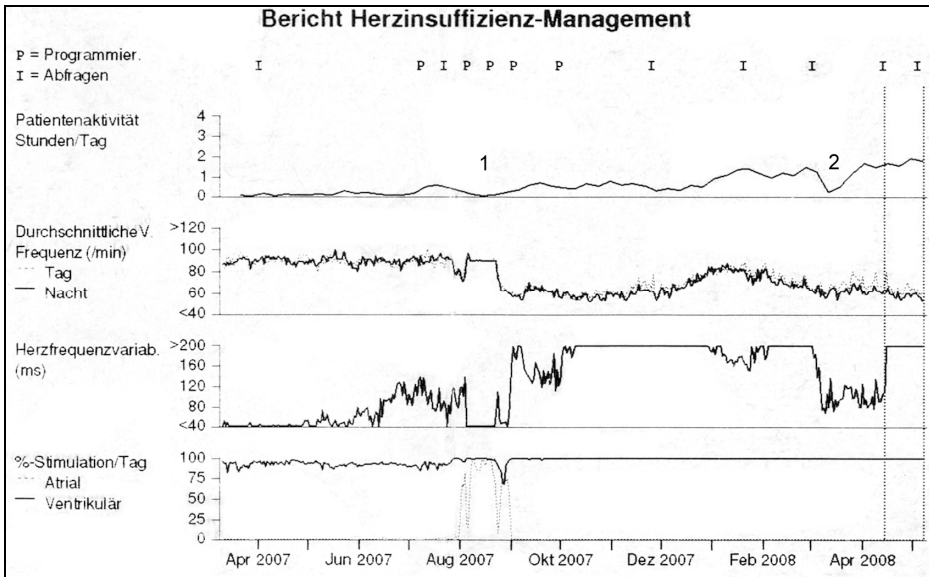
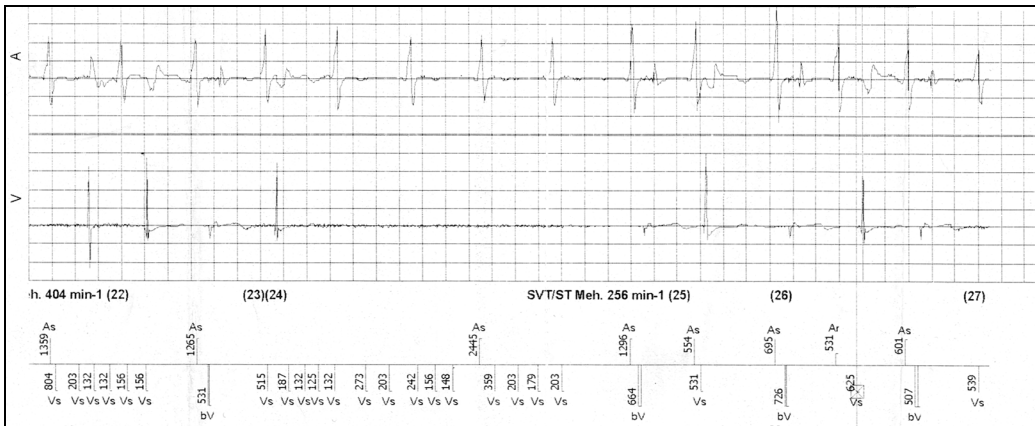


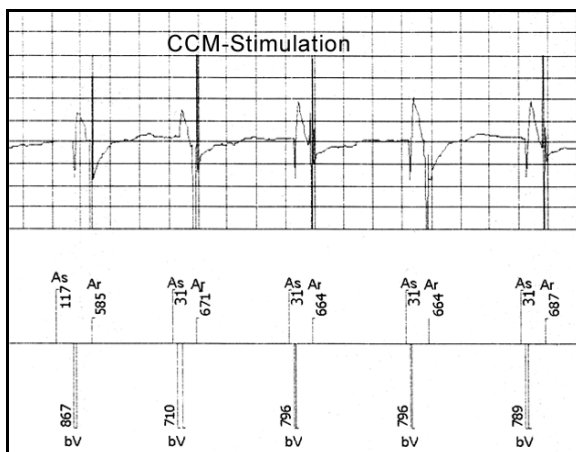
Abbildung 35: Ventrikuläres Oversensing. Eine Korrelation zum CCM-Ladevorgang und dem Ereignis konnte nicht gefunden werden.



4. Diskussion

Atriales Far Field Sensing war bei der Hälfte der Patienten zu beobachten (Abbildung 36). Es war nicht möglich, bei allen Patienten eine Programmierung zu finden, um dieses zu unterdrücken. Bei den Geräten der Firma St. Jude gibt es eine Far Field Unterdrückung im Vorhof, die dann entsprechend aktiviert wurde, bei den anderen Patienten wurde dieses toleriert und führte bis auf einen Fall zu keinen weiteren Komplikationen. Bei diesem einen Patienten fielen jedoch die CCM-Signale, die zu Far Field Sensing im Vorhof führten, nicht in die Refraktärzeit des Vorhofs, und es kam zum Einsetzen der Mode Switch Funktion und Verlust der CCM-Stimulation. Dieses Problem konnte durch eine Verlängerung der atrialen Refraktärzeiten und eine Erhöhung (unempfindlichere Einstellung) des atrialen Sensing des CRT/ICD-Systems behoben werden.

Abbildung 36: Atriales Far Field Sensing im Vorhof (Patient Nr. 7)



Eine Belastung der Patienten auf dem Fahrradergometer mit 30 bis 50 Watt führte bei vier Patienten zu einem Verlust der CCM-Stimulation. Bei einem Patienten, bei dem dieses Phänomen auftrat, wurde unter Belastung eine CCM-Abfrage durchgeführt. Es konnte hier gesehen werden, dass sich unter dieser Belastung die oben beschriebenen „Zeitfester“ der CCM-Einstellung verschoben und dann die CCM-Impulsabgabe inhibiert wurde. Möglicherweise kann dieser erstmals beschriebene Wirkverlust der CCM-Therapie unter Belastung bei den entsprechenden Patienten zu einem abgeschwächten Therapieeffekt führen. Dieser Effekt sollte weiter untersucht werden.

In unserer Arbeit wurde die CCM-Stimulationsdauer auf sieben bis 12 Stunden pro Tag eingestellt. In den Vorläuferstudien waren Einstellungen von drei bis sieben Stunden

4. Diskussion

Therapieabgabe pro Tag gewählt worden (Stix et al. 2004: 3h; Pappone et al. 2004: 3h/7h; Neelagaru et al. 2006 : 5h; Borggreffe et al. 2008: 7h; Abraham et al. 2009: 5h). Dabei zeigte eine Zeit von sieben Stunden pro Tag gegenüber drei Stunden pro Tag bessere Ergebnisse (Pappone et al. 2004). Zu beachten bleibt, dass in den Studien bis 2005 der OPTIMIZER II verwendet wurde, welcher noch keine wiederaufladbare Batterie besaß, und deshalb der Energieverbrauch pro Tag nicht zu hoch sein durfte, um ständige Implantatwechsel zu vermeiden. Der CCM-Effekt hat einen nachhaltigen Effekt (bedingt durch den vermuteten Wirkmechanismus, Seite 15 und 16), deshalb ist eine Intervallabgabe sinnvoll. Wir konnten keine relevanten Unterschiede zwischen den Patienten sehen, die eine Therapieabgabe von 7 Stunden pro Tag bekamen, zu denen, die eine Abgabe von 12 Stunden pro Tag erhielten. Wie in den vorherigen Studien wurde jeweils ein Modus eingestellt, dass bei einem Zeitplan von 12 Stunden jeder einstündigen ON-Phase eine einstündige OFF-Phase folgt. Ob eine zweistündige ON/OFF-Phase andere Ergebnisse bringt, könnte Gegenstand weiterer Untersuchungen sein. Ein vermuteter Gewöhnungseffekt würde durch eine zweistündige ON/OFF-Phase möglicherweise besser ausgeglichen werden.

4.3. Follow-up Ergebnisse

Nach 3 Monaten konnten wir hinsichtlich der NYHA-Klasse ($3,4 \pm 0,5$ auf $2,8 \pm 0,6$; $P < 0,002$), der Lebensqualität (MLWHFQ: von $53,8 \pm 22,2$ auf $38,8 \pm 22,1$; $P < 0,002$) und der linksventrikulären Ejektionsfraktion (von $26,9 \pm 7,4\%$ auf $31,5 \pm 8,8\%$; $P = 0,04$) ähnliche Ergebnisse verzeichnen wie in den Studien von Stix et al. 2004 (CCM-Stimulation über 8 Wochen) und Neelagaru et al. 2006 mit einer Beobachtung der CCM-Stimulation über 6 Monate. In der Arbeit von Borggreffe et al. konnte nach drei Monaten eine Verbesserung (Abfall der Punkte im MLWHFQ-Score) sowohl in der Gruppe mit CCM-Stimulation (ON-Gruppe) als auch in der Gruppe ohne Stimulation (OFF-Gruppe) gesehen werden, wenn auch die Veränderungen in der ON-Gruppe eindeutiger waren. In beiden Gruppen zeigte sich ein fast gleicher Anstieg der $VO_2\max$ in der ersten Phase der Studie, welcher als Placeboeffekt gedeutet werden könnte, allerdings stieg die $VO_2\max$ anschließend in der zweiten Phase in der ON-Gruppe zum Baselinewert signifikant an, während dieser in der OFF-Gruppe signifikant abfiel, und zwar unter den Baselinewert. Wir konnten nach drei Monaten keine relevanten Veränderungen in der maximalen Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle

4. Diskussion

VO₂max (9,4±3,4 zu 9,5±2,6 ml/min/kg) bei n=16 Patienten sehen. Nach sechs Monaten konnten wir die VO₂max nur bei fünf Patienten messen, hier konnte aber ein signifikanter Anstieg auf 13,3±2,8ml/min/kg, (P=0,04) gemessen werden (Abbildung 21). Möglicherweise braucht es eine längere Therapiedauer, bis der bereits nach drei Monaten gemessene Anstieg der LVEF auch in der Belastbarkeit der Patienten objektiv zu sehen ist. Möglich ist aber auch eine Selektion besserer Patienten bei einem längeren Follow-up-Zeitraum. Nach sechs Monaten war weiter ein leichter Anstieg der LVEF auf 34±11,4% (P=0,06) bei n=12 Patienten zu sehen, die Punkte im MLWHFQ-Score stiegen allerdings wieder bei n=9 Patienten auf 47,7±27,1, wenngleich dieser Anstieg zum Ausgangswert nicht signifikant ist (P=0,6), (Abbildung 18, 23). Möglicherweise muss aber auch bei dem Abfall des Punktescore nach drei Monaten ein Placeboeffekt berücksichtigt werden, ähnlich wie in der Arbeit von Borggreffe et al., wo nach drei Monaten sowohl in der ON-Gruppe als auch in der OFF-Gruppe eine Abnahme des Punktescores beschrieben wurde. Nach neun Monaten wurde die LVEF bei n=8 Patienten mit 27,9±5,0% gemessen, was einen statistisch signifikanten Abfall (P<0,02) zu den Werten nach sechs Monaten Therapie darstellt (Abbildung 19). Bei jeder Schlussfolgerung aus diesen Ergebnissen muss zum einen die kleine Patientenzahl berücksichtigt werden, zum anderen sind die untersucherabhängigen Unterschiede im Messen der echokardiographischen LVEF zu beachten. Dennoch bleibt ein Trend zu einer Verschlechterung der anfänglich positiven Veränderungen bestehen. Zu berücksichtigen bleibt weiter, dass es sich um ein schwer krankes Patientenkollektiv handelt und die Einjahressterblichkeit ohne Behandlung bei Patienten im NYHA-Stadium IV ca. 50% beträgt. Es stellt sich trotzdem die Frage, ob die CCM-Therapie einen ähnlichen Effekt aufweist wie positiv inotrop wirkende Medikamente wie Katechoamine und Levosimendan (Mebazza et al. 2007). Butter et al untersuchten 2007, ob die Effekte der CCM-Therapie zu einem erhöhten Sauerstoffverbrauch führten. Dabei wurden sechs Hunde mit induzierter Herzinsuffizienz, denen zwei Wochen vorher ein CCM-System implantiert wurde, fünf Hunde als Kontrollgruppe und neun herzinsuffiziente Patienten mit CCM-System untersucht. Nach Erhebung der Baselineparameter wurde die CCM-Therapie kontinuierlich zwei Stunden bei den Hunden und 30 min bei den Patienten appliziert. Mittels eines Rechts- und Linksherzkatheters wurde aus der arteriovenösen Sauerstoffdifferenz der myokardiale Sauerstoffverbrauch (MVO₂) vor und nach CCM-Applikation ermittelt. Bei allen Hunden stieg die LVEF nach zwei Stunden CCM-Therapie von 26±1% auf 31±2% an

4. Diskussion

ohne einen Anstieg der MVO₂. Bei den Patienten war der Anstieg der LV dp/dt von $10,1 \pm 1,2\%$ nicht mit einem Anstieg der MVO₂ verbunden (Butter et al. 2007). Die Studienergebnisse ließen vermuten, dass der Kontraktilitätsanstieg bei der CCM-Therapie nicht zu einem erhöhten myokardialen Sauerstoffverbrauch führt wie bei positiv inotrop wirkenden Medikamenten, die hauptsächlich über den cAMP-Mechanismus wirken. Der CCM-Effekt auf die kardiale Kontraktilität ist also eher nicht mit der Wirkung von Katecholaminen zu vergleichen, sondern ähnelt den Effekten der CRT (Nelson et al. 2000). Hier konnte jedoch nur ein Effekt über 2 Stunden untersucht werden, die laufenden Langzeitstudien mit großer Patientenzahl bleiben abzuwarten, um diese Effekte weiter abschätzen zu können. Unsere Daten mit einem frühen positiven Effekt und späterem Erfolgsverlust könnten auch zu einer katecholaminartigen Wirkung passen.

4.4. Ergebnisse in Abhängigkeit zur NYHA-Klasse vor CCM-Implantation

Im Gesamtkollektiv der Patienten konnten wir keine signifikante Änderung der BNP-Werte nach drei Monaten CCM-Stimulation feststellen (BNP m0: 1150 ± 731 , BNPm3: $1136 \pm 799,6$). Vergleicht man aber die Patienten, die als Ausgang der NYHA-Klasse III (n=12) angehörten, mit den Patienten, die der NYHA-Klasse IV (n=8) angehörten, so zeigen sich gewisse Tendenzen. Die Gruppe der Patienten der NYHA-Klasse IV zeigte innerhalb von 3 Monaten einen Anstieg der BNP-Werte von $+303 \pm 1034$ pg/ml. Die Gruppe der Patienten der NYHA-Klasse III zeigte dagegen einen Abfall der BNP-Werte von -190 ± 539 pg/ml (Tabelle 7). Bezüglich der LVEF konnte in beiden Gruppen ein positiver Trend nach 3 Monaten gesehen werden (NYHA IV: $+5,3\% \pm 3,6\%$; NYHA III: $+3,9\% \pm 7,7\%$; $P=0,1$). Die Betrachtung des MLWHFQ-Scores zeigt ebenfalls in beiden Gruppen ein vergleichbares Ergebnis nach drei Monaten (NYHA IV: $-12,9 \pm 33,3$; NYHA III: $-15,4 \pm 14,9$), (Tabelle 7). Die Untersuchung der VO₂max vor CCM-Implantation der beiden Gruppen verdeutlicht den Unterschied in der Belastbarkeit in diesen beiden Gruppen. Nach drei Monaten war in beiden Gruppen keine relevante Veränderung festzustellen. (NYHA IV: $+0,1 \pm 2,6$ ml/kg/min zu NYHA III: $-0,1 \pm 2,5$ ml/min/kg). Dieser Vergleich legt die Schlussfolgerung nahe, dass Patienten, die bereits vor der CCM-Implantation der NYHA-Klasse IV angehörten, schlechter auf die Therapie ansprechen als Patienten, die ausgangs zur NYHA-Klasse III gehörten.

4. Diskussion

Im Vergleich mit den Vorläuferstudien ist besonders in Bezug auf die VO₂max und den MLWHFQ-Score der Ausgangszustand unserer Patienten wesentlich schlechter gewesen. Unsere Patienten wiesen als Ausgangsparameter eine mittlere VO₂max von 9,4±3,3 ml/min/kg, einen mittleren MLWHFQ-Score von 53,8±22,2 und eine LVEF: 26,9±7,4% auf. Die Ausgangswerte der Patienten in den Vorläuferstudien sind in Tabelle 10 zusammengefasst. Besonders der erheblich schlechtere Ausgangswert der VO₂max muss im Gegensatz zu den Vorläuferstudien berücksichtigt werden.

Unsere Ergebnisse korrelieren gut mit den kürzlich erstmals präsentierten Ergebnissen der FIX-HF-5 Studie (eine Multi-Center Studie mit 50 teilnehmenden Zentren aus den USA) unter der Leitung von Abraham et al. (ACC 2009, Abraham et al. 2009). Es wurden in dieser Studie 428 Patienten mit der NYHA-Klasse III oder IV, schmalen QRS-Komplex und einer linksventrikulären Ejektionsfraktion $\leq 35\%$ randomisiert in eine Gruppe (n=213), die nur eine optimale medikamentöse Therapie erhielten, und eine Gruppe (n=215), die eine optimale medikamentöse Therapie und eine CCM-Therapie erhielten. Die CCM-Therapie führte zu einer signifikanten Verbesserung der NYHA-Klasse, des MLWHFQ-Scores und auch der VO₂max in dem Gesamtkollektiv der Therapiegruppe nach 6 Monaten. Bezüglich des primären Endpunktes der Studie, die anaerobe Schwelle $\geq 20\%$ zu erhöhen, konnten unter CCM-Therapie allerdings keine signifikanten Verbesserungen erzielt werden. Auch hier zeigte jedoch eine Subgruppenanalyse von Patienten (n=185) mit einer EF $\geq 25\%$ und NYHA-Klasse III eine signifikante Verbesserung der anaeroben Schwelle unter CCM-Therapie, sowie eindeutig signifikante Ergebnisse bezüglich der anderen Parameter (Δ NYHA: -0,29; P=0,001, Δ MLWHFQ: -10,8; P=0,0003, VO₂max:+1,31ml/min/kg; P=0,001, Δ VAT: +0,64; P=0,024) (Abraham et al. 2009). Es bleibt zu diskutieren, ob eine Verbesserung der anaeroben Schwelle ein günstig gewählter primärer Endpunkt ist, da bei herzinsuffizienten Patienten ein reduzierter kardialer Output auch zu einer Hypoperfusion der Skelettmuskulatur und verfrühtem anaeroben Stoffwechsel führt. Dagegen stellt die VO₂max nach unserer Einschätzung ein besseres Maß zur Abschätzung der Leistungsfähigkeit bei herzinsuffizienten Patienten dar (Nägele et al. 2008).

4. Diskussion

Tabelle 10: Ausgangswerte (Baselineparameter) im Vergleich zu den Vorläuferstudien

| | EF (%) | MLWHFQ | VO2max ml/min/kg |
|----------------------------------|--------------------|----------------------|---------------------|
| Stix G et al, 2004 | 22±7% | 43±22 | |
| Neelagarun SB et al, 2004 | 31,4±7,4% | | 12,3±2,5 |
| Pappone C et al, 2006 | 23±7 | 36±21 | 13,8±1 |
| Butter C et al, 2008 | 28±6 | 37±19 | 13,6±2,6 |
| Borggreffe M et al., 2008 | 29,3±6,6/ 29,8±7,8 | 38,9±27,4/ 36,5±27,1 | 14,1±3,0 / 13,6±2,7 |
| Abraham MD et al. 2009 | 26,1±6,5/25,7±6,6 | 57,4±22,6/60,5±23,0 | 14,7±2,9/14,7±3,1 |
| Nägele H et al. 2008 | 26,9±7,4 | 53,8±22,2 | 9,4±3,3 |

Unterschiede im Ansprechen auf die CCM-Therapie zwischen Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie (n=11) und dilatativer Kardiomyopathie nicht ischämischer Genese (n=9) konnten wir nicht nachweisen (Tabelle 8).

Eine Senkung der Krankenhausaufnahmen nach CCM konnten wir insgesamt in unserem Patientenkollektiv nicht feststellen. Die mittlere Zahl der Krankenhausaufnahmen ein Jahr vor CCM-Implantation betrug 2±1,8, die mittlere Zahl der Krankenhausaufnahmen im Beobachtungszeitraum von 246±125 Tagen nach CCM betrug 2±2. Während im Beobachtungszeitraum sechs Aufnahmen wegen dekompensierter Herzinsuffizienz insgesamt erfolgten, konnten ein Jahr vor der CCM-Implantation über 15 Aufnahmen bei allen Patienten wegen dekompensierter Herzinsuffizienz registriert werden. Weitere Krankenhauseinweisungen nach CCM-Implantation waren ICD-Auslösungen bei ventrikulären Tachykardien, Vorhofflimmern, Niereninsuffizienz und Pneumonie. Faktoren wie Krankheitsprogress und inadäquate Therapieabgabe müssen hier im Verlauf berücksichtigt werden.

4.5. Verstorbene Patienten

Wir konnten in dem Beobachtungszeitraum eine hohe Sterberate verzeichnen. Acht von 20 Patienten verstarben innerhalb eines Beobachtungszeitraums von 246 ± 125 Tagen (73-538 Tage). Sechs verstorbene Patienten gehörten eingangs der NYHA-Klasse IV an, zwei Patienten der NYHA-Klasse III. In allen Fällen (bis auf eine Patientin, die in einem anderen Krankenhaus verstarb) war die Todesursache eine elektromechanische Entkoppelung. Da 75% der verstorbenen Patienten damit der NYHA-Klasse IV als Ausgang angehörten, sind die Ausgangswerte und Follow-up Ergebnisse im Vergleich ähnlich wie die oben beschriebenen Ergebnisse zwischen der NYHA-Klasse IV und III. Die Ausgangswerte der $VO_2\max$ (im Verlauf Verstorbene: $VO_2\max$ m0: $6,2 \pm 2,1$ ml/min/kg; Überlebende: $VO_2\max$ m0: $10,8 \pm 2,8$ ml/min/kg) und der BNP-Werte (im Verlauf Verstorbene: $BNPm_0$: 1374 ± 54 ; Überlebende: $BNPm_0$: 1001 ± 823 ng/ml) trennen noch eindeutiger zwischen überlebenden und verstorbenen Patienten. Die $VO_2\max$ stellt somit möglicherweise einen guten Prognoseparameter für das Ansprechen auf die CCM-Therapie dar. Die mittlere $VO_2\max$ vor CCM-Implantation lag bei allen Patienten bei $9,4 \pm 3,3$ ml/min/kg, davon hatten 53% eine $VO_2\max$ von unter 9 ml/min/kg. Damit lag bei unserem Patientenkollektiv im Vergleich zu den Vorläuferstudien ein deutlich reduzierterer Ausgangszustand vor (Tabelle 10). Patienten mit einem $VO_2\max$ -Ausgangswert von über 9 ml/min/kg haben vermutlich eine größere Chance, von der CCM-Therapie zu profitieren bzw. einen positiven Effekt überhaupt zu erleben.

Wie oben beschrieben, konnte bei sieben von acht Patienten als Todesursache eine elektromechanische Entkoppelung dokumentiert werden. Bei diesen Patienten wurden postmortale ICD-Abfragen ausgewertet (Abbildung 37). Bei einem Patienten konnten kurz vor dem Versterben vier Episoden von ventrikulären Tachykardien im Speicher ausgelesen werden. Diese wurden vom ICD-System erkannt und regelrecht terminiert.

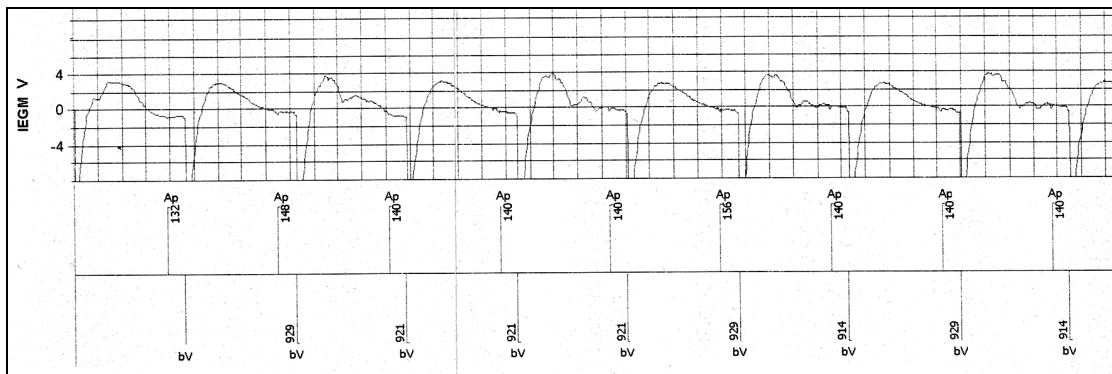
Eine aktuelle Untersuchung aus der Arbeitsgruppe von Butter stellt die Langzeit-Mortalität bei fortgeschrittener chronischer Herzinsuffizienz unter CCM-Therapie vor (Schau et al. 2009). 38 Patienten (NYHA-Klasse III und IV, mittlere $VO_2\max$ $13,4 \pm 2,4$) wurden über eine mittlere Nachbeobachtungszeit von $21,1 \pm 15,3$ Monate retrospektiv ausgewertet, die mittlere Dauer der CCM-Therapie lag bei $18,9 \pm 13,6$ Monaten. Es gab 18 Todesfälle (4 nicht kardial, 14 kardial). Unter den kardialen Todesfällen waren drei Fälle mit plötzlichem Herztod, elf mit kardialem Pumpversagen.

4. Diskussion

Drei Patienten erhielten im Verlauf ein linksventrikuläres Assistsystem, davon verstarben 2 Patienten an einer Sepsis. Die Gesamtmortalität ist auch in dieser Auswertung relativ hoch. Auffällig bleibt aber im Vergleich mit dieser Auswertung die hohe Rate der Todesursache EMD bei unseren Patienten. Ob die Kombination von CRT- und CCM-Therapie diesbezüglich doch eine Rolle spielt, müssen weitere Studien zeigen.

Insgesamt bleibt anzunehmen, dass die CCM-Therapie wahrscheinlich zu keiner relevanten Überlebensverbesserung bei den schwer kranken Patienten der NYHA-Klasse IV führt.

Abbildung 37: ICD-Abfrage bei einem Patienten mit EMD während der Reanimation



4.6. Vorhofflimmern und CCM-Therapie

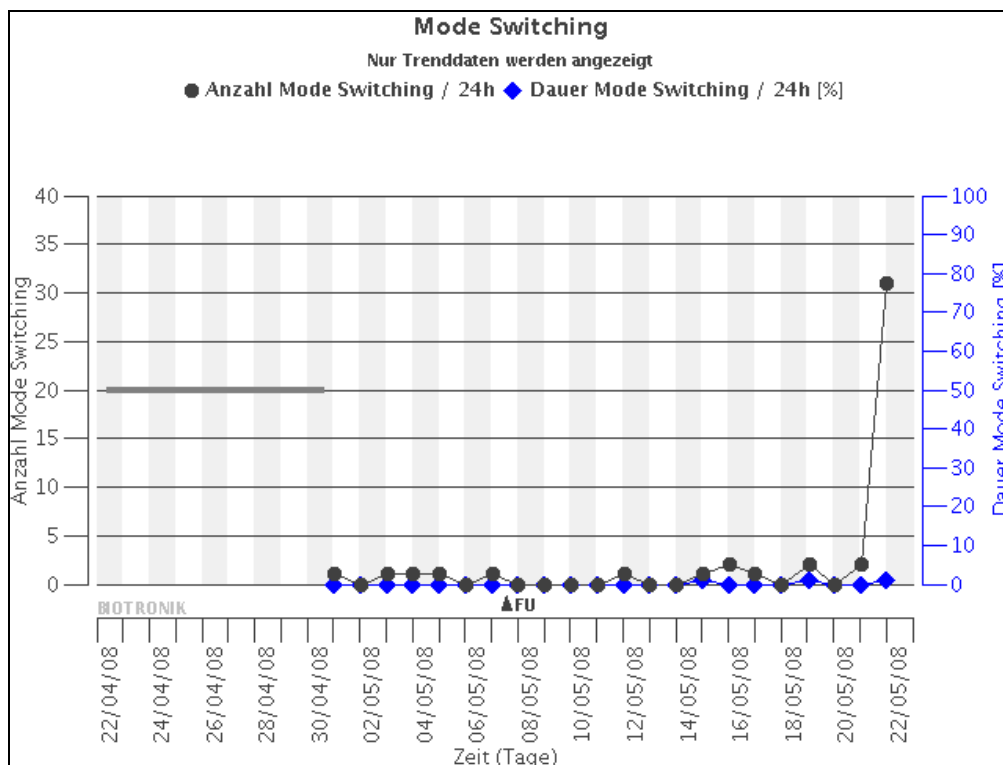
Voraussetzung für die CCM-Therapie ist ein Sinusrhythmus. Vorhofflimmern wird vom CCM-System wahrgenommen und führt zur Inhibition des CCM-Signals. Einer der verstorbenen Patienten zeigte Mode Switch Episoden und Vorhofflimmern im Speicher 24 Stunden, bevor er außerhalb des Krankenhauses verstarb. Dies wurde durch die Home-Monitoring-Überwachung übermittelt (Abbildung 38). Ein anderer Patient wurde wegen Vorhofflimmern dreimal kardiovertiert, und es konnte erneutes Vorhofflimmern dokumentiert werden, bevor er im Krankenhaus verstarb. Die CCM-Stimulation war kurz vor dem letalen Ereignis deshalb nur 5% gewesen. Bei drei weiteren Patienten konnte eine rapide Verschlechterung dokumentiert werden, nachdem Vorhofflimmern auftrat und die CCM-Therapie unterbrochen wurde. Bei allen Patienten, bei denen im

4. Diskussion

Verlauf Vorhofflimmern auftrat, war auch früher schon intermittierendes Vorhofflimmern beschrieben. Wir haben deshalb keinen Hinweis dafür, dass die CCM-Therapie Vorhofflimmern provozieren könnte. Vorhofflimmern führt aber zu einem plötzlichen Verlust der CCM-Stimulation, was wiederum einen negativen Rebound-Effekt bewirken könnte. Dieser Effekt würde auch erklären, warum bei den Patienten der Fix-CHF-4-Studie, die von der aktiven CCM-Stimulation in die inaktive CCM-Stimulation wechselten, die VO₂max-Werte unter die Baselinewerte fielen (Borggreffe et al. 2008). Damit könnten gehäufte Vorhofflimmerepisoden bei einer CCM-Therapie eine Herzinsuffizienz möglicherweise verschlechtern. Eine prophylaktische Amiodarongabe sollte diskutiert werden, da Vorhofflimmern ein häufiges Ereignis bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz ist. Außerdem stellt sich die Frage, ob Patienten mit intermittierendem Vorhofflimmern für die Therapie geeignet sind.

Die Entwicklung von CCM-Systemen, welche unabhängig von Vorhofflimmern die CCM-Signale sicher abgeben könnten, wäre ein großer Fortschritt für diese Patientengruppe. Daran wird zurzeit intensiv gearbeitet.

Abbildung 38: Übermittlung des Mode Switching mittels Home Monitoring-Überwachung, der Patient verstarb am 22.05.2008.



4.7. Grenzen der Arbeit

Unsere Arbeit beschreibt den Verlauf von 20 CRT Non-Responderpatienten, die zusätzlich ein CRT-System implantiert bekamen. Wir haben weder eine Kontrollgruppe verfolgt, noch war es möglich, doppelblind Untersuchungen durchzuführen. Besonders die Messung der echokardiographischen LVEF ist zum einen untersucherabhängig, zum anderen muss eine gewisse Messungenaugigkeit berücksichtigt werden. In der randomisierten Studie von Borggreffe et al. konnte kein relevanter Anstieg der LVEF nach drei Monaten gesehen werden (Borggreffe et al. 2008). Außerdem wurde in der Studie von Borggreffe et al. ein Placeboeffekt in der ersten Phase bezüglich des Anstiegs der VO₂max und des Abfalls des MLWHFQ-Scores vermutet.

Mit 20 Patienten handelt es sich um eine kleine Patientenzahl. Größere Patientengruppen und längere Beobachtungszeiten sind notwendig, um den Langzeiterfolg und die Langzeitprognose besser einschätzen zu können.

In der laufenden FIX-CHF-12 Studie, die als Multicenter Studie die Auswirkungen einer Kombination eines CRT und CCM-Systems in einem großen Kollektiv untersucht, ist eine VO₂max von mindestens 9ml/min/kg als Einschlusskriterium gefordert. Dies deckt sich mit unseren Erfahrungen. Die mittlere VO₂max vor CCM-Implantation lag bei 56% unserer Patienten (n=16) vor CCM-Implantation unter 9ml/min/kg. Dieser bereits sehr reduzierte Ausgangszustand unseres Patientenkollektives erklärt zum einen die hohe Anzahl an verstorbenen Patienten, zum anderen die mäßigen klinischen Ergebnisse im Verlauf.

4.8. Schlussfolgerungen

Die CCM-Therapie kann mit niedrig additivem Risiko zur Behandlung von CRT-Nonrespondern eingesetzt werden, wenn keine anderen Therapieoptionen mehr zur Verfügung stehen.

Die Kombination eines CRT-Gerätes mit einem CCM-Gerät bei einem Patienten ist möglich, beide Geräte können langfristig nebeneinander arbeiten, ohne die Wirkung des anderen zu stören.

Surrogatparameter wie NYHA-Klasse, MLWHF-Score und echokardiographische LVEF verbessern sich unter der Therapie.

Die CCM-Therapie verbessert wahrscheinlich nicht die Überlebensprognose von NYHA-IV-CRT-Nonrespondern.

Eine $VO_2\text{max} > 9\text{ml/min/kg}$ stellt wahrscheinlich ein gutes Selektionskriterium für das Ansprechen auf die CCM-Therapie dar.

Es konnten keine Zusammenhänge zwischen ventrikulären Tachykardien und CCM-Stimulation gesehen werden. Es konnten keine inadäquaten ICD-Auslösungen, induziert durch die CCM-Stimulation, nachgewiesen werden.

Mögliche Zusammenhänge zwischen CCM-Therapie und elektromechanischer Entkoppelung müssen weiter untersucht werden.

Weitere randomisierte Studien sind notwendig.

5. Zusammenfassung

Die kardiale Resynchronisationstherapie ist eine Standardtherapie bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz und verbreitertem QRS-Komplex bzw. Asynchronie. 30% der Patienten sind jedoch Nonresponder. Diese Arbeit beschreibt die ersten Erfahrungen mit einer Patientengruppe, die als CRT-Nonresponder eingestuft wurde und zusätzlich ein CCM-System (OPTIMIZER III, Impulse Dynamics, Orangeburg, NY, USA) implantiert bekam. Bei der CCM-Therapie (Cardiac Contractility Modulation) werden vorhofgetriggert hochenergetische, nicht exitatorische Impulse (ca. 1000 μ J) in der absoluten Refraktärphase des Herzmuskels über zwei Schraubelektroden am rechtsventrikulären Septum appliziert. Diese führen zu einer Kontraktilitätssteigerung (LV dp/dt). Als Wirkmechanismus wird ein erhöhter Kalziumeinstrom in die Zelle, durch eine Veränderung der Dauer und Amplitude des Membranpotentials, angenommen (Burkhoff et al. 2005; Brunckhorst et al. 2006). Als weitere Effekte werden Veränderungen in der Genexpression und Modifikation von Enzymreaktionen, die für das Fortschreiten der Herzinsuffizienz von Bedeutung sind, diskutiert (Butter et al. 2008).

Es wurden 20 Patienten (16 Männer, vier Frauen; NYHA-Klasse III:12, NYHA-Klasse IV:8) mit einem mittleren Alter von 66 \pm 8 Jahren, einer mittleren LVEF von 26,9 \pm 7,4% und einer mittleren Zeit von 2,0 \pm 0,9 Jahren nach Implantation des CRT-Systems sowie einer optimalen medikamentösen Therapie und ohne Option für eine andere Therapie, zusätzlich mit einem CCM-System versorgt. Bei allen gemessenen Patienten (n=18) wurde mittels eines Millarkatheters intraoperativ ein Anstieg der linksventrikulären Kontraktilität LV dp/dt von +14 \pm 5%, (P<0,0002) gesehen. Die Implantationen und Einstellungen sowie die Funktion beider Geräte nebeneinander waren bei allen Patienten möglich, ohne die Wirkung des jeweils anderen Gerätes zu inhibieren. Während des Beobachtungszeitraums von im Mittel 246 \pm 125 Tagen (73-538 Tagen) wurden folgende Komplikationen gesehen: intraoperative ventrikuläre Tachykardie (n=1), Pneumothorax (n=1), Vorhofelektroden dislokation (n=1), Koronarsinuselektroden dislokation (n=1), schmerzhafte Thoraxwandstimulationen (n=1), adäquate ICD-Auslösungen bei ventrikulären Tachykardien (n=5), kardiale Dekompensation (n=6), Vorhofflimmern (n=6), Pneumonie (n=2). In den Follow-up Untersuchungen fiel nach drei Monaten die mittlere NYHA-Klasse von 3,4 \pm 0,5 auf

5. Zusammenfassung

2,8±0,6, (P<0,002). Die LVEF stieg signifikant auf 31,5±8,8%, (P=0,04), der MLHFQ-Score fiel signifikant von 53,8±20,2 auf 38,8±22,1, (P<0,002). Acht Patienten (40%) verstarben, sieben durch elektromechanische Entkoppelung nach im Mittel 206±102 Tagen. 75% der verstorbenen Patienten gehörten vor CCM-Implantation der NYHA-Klasse IV an und hatten mit einem mittleren Ausgangswert der VO₂max von 6,2±2,1ml/min/kg deutlich schlechtere Voraussetzungen als die Gruppe der überlebenden Patienten mit einem Ausgangswert der VO₂max von 10,8 ml/min/kg. Während der BNP-Wert nach drei Monaten in der Gruppe der Verstorbenen sogar leicht anstieg (+405±808ng/ml, n.s.), fiel dieser in der Gruppe der Überlebenden tendenziell (-240±523ng/ml, n.s.). Nach sechs Monaten stieg die VO₂max (n=5) von 10,6±2,4 ml/min/kg auf 13,3±2,8ml/min/kg, (P=0,04); nach neun Monaten fiel die LVEF (n=8) wieder auf 27,5±5,0%, (P<0,02).

Es konnten keine Zusammenhänge zwischen ventrikulären Tachykardien und der CCM-Stimulation beobachtet und es konnten keine inadäquaten ICD-Auslösungen durch die CCM-Stimulation gesehen werden. Bei Vorhofflimmern kommt es zu einer Inhibition der CCM-Stimulation. Dies löst möglicherweise einen negativen Rebound-Effekt aus. Bei drei Patienten, bei denen Vorhofflimmern im Verlauf auftrat, kam es klinisch zu einer rapiden Verschlechterung, einer der verstorbenen Patienten zeigte Mode Switch Episoden und Vorhofflimmern im Speicher (wurde durch die Home-Monitoringüberwachung übermittelt), bevor er einen Tag später verstarb. Die Therapie eignet sich daher vorerst nur für Patienten mit stabilem Sinusrhythmus. Die CCM-Therapie kann eine Methode mit kalkulierbarem Risiko bei CRT-Nonrespondern der NYHA-Klasse III sein. Dabei stellt eine VO₂max von >9 ml/min/kg wahrscheinlich einen guten Selektionsparameter für das Ansprechen auf die CCM-Therapie dar. Die CCM-Therapie verbessert wahrscheinlich nicht die Überlebensprognose von NYHA-IV-CRT-Nonrespondern.

Weitere randomisierte Studien mit größerer Patientenzahl über einen längeren Zeitraum müssen folgen, um die Langzeitprognose und evt. Zusammenhänge zwischen EMD und CCM-Stimulation weiter zu untersuchen.

6. Literaturverzeichnis

Abraham WT, Fischer WG, Smith AL, et al.

Cardiac resynchronization in chronic heart failure

N Engl J Med 2002; 346:1845-53

Abraham WT, Nademanee K, Kadish A et al.

Multicenter Randomized Controlled Trial of Cardiac Contractility Modulation in Patients with Advanced Heart Failure.

At ACC.09/i2, Orlando, FL, 29.03.2009

American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics 2004 Update. Dallas, TX

American Heart Association;2003

Anand IS, Carson P, Galle E, Song R, Boehmer J, Ghali JK, Jaski B, Lindenfeld J, O'Connor C, Steinberg JS, Leigh J, Yong P, Kosorok MR, Feldman AM, DeMets D, Bristow MR.

Cardiac resynchronization therapy reduces the risk of hospitalizations in patients with advanced heart failure: results from the Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) trial.

Circulation 2009;119:969-977

Appoo J et al.

Long-term outcome of isolated artery bypass surgery in patients with severe left ventricular dysfunction.

Circulation 2004; 110 (Suppl 1):III3-III7

Armstrong PW, Moe GW.

Medical advances in the treatment of congestive heart failure.

Circulation 1993;88,6:2941-2952

6. Literaturverzeichnis

Auricchio A, Abraham WT.

Cardiac resynchronization therapy: current state of the art: cost versus benefit.

Circulation 2004;109:300-7

Baker DW, Einstadter D, Thomas C, Cebul RD.

Mortality trends for 23505 Medicare patients hospitalized with heart failure in Northeast Ohio, 1991 to 1997.

Am Heart J 2003;146:258

Baxter GF (2004).

The natriuretic peptides. *Basic Res*

Cardiol 99;71-75

Beltrami CA, Finato N, Rocco M, Feruglio GA, Puricelli C, Cigola E, Quaini F.

Structural basis of end-stage failure in ischemic cardiomyopathy in humans.

Circulation 1994; 88,1:151-1

Beshai JF, Grimm RA, Nagueh SF, Baker JH II, Beau SL, Greenberg SM, Pires LA, Tchou PJ, the RethinQ Study Investigators

Cardiac-Resynchronization Therapy in Heart Failure with narrow QRS-Complexes.

N. Engl J Med 2007; 357: 2461-2471

Blank M, Goodman R.

Initial interactions in electromagnetic field induced biosynthesis.

J Cell Physiol 2004;199:359-63

Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC, et al.

Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study.

Eur Heart J 2004; 25:1614

6. Literaturverzeichnis

Borggrefe MM, Lawo T, Butter C, Schmidinger H, Lunati M, Pieske B et al.

Randomized, double blind study of non-excitatory, cardiac contractility modulation electrical impulses for symptomatic heart failure.

European Heart Journal 2008; 29:1019-28

Braunwald E.

Heart failure. Harrison`s principles of internal medicine 13 th ed.

1994;998-1009

Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J et al.

Cardiac resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure (2005).

N Engl J Med 352:1539-49

Brunckhorst CB, Shemer I, Mika Y, Ben Haim SA, Burkhoff D.

Cardiac contractility modulation by non-excitatory currents: studies in isolated cardiac muscle.

Eur J Heart Fail Jan 2006; 8(1):7-15

Burkhoff D, Shemer I, Felzen B et al.

Electric currents in vitro and in vivo.

Heart Failure Rev 2001; 6: 27-34

Burkhoff D, Ben Haim SA.

Nonexcitatory electrical signals for enhancing ventricular contractility: rational and initial investigations of an experimental treatment for heart failure.

Am J Physiol Heart Circ Physiol 2005; 288: H2550-H2.

Butter C, Meyhofer J, Seifert M, Neuss M, Minden HH.

First use of cardiac contractility modulation (CCM) in a patient failing CRT therapy: clinical and technical aspects of combined therapies.

European Journal of Heart Failure 2007; 9: 955-8.

6. Literaturverzeichnis

Butter C, Wellnhofer E, Schlegl M, Winbeck G, Fleck E, Sabbah HN.

Enhanced inotropic state of the failing left ventricle by cardiac contractility modulation electrical signals is not associated with increased myocardial oxygen consumption.

Journal of Cardiac Failure 2007; 13: 137-42

Butter C, Rastogi S, Minden HH, Meyhöfer J, Burkhoff D, Sabbah HN.

Cardiac contractility modulation electrical signals improve myocardial gene expression in patients with heart failure.

J Am Coll Cardiol 2008; 51:1784-9

Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, Walker S, Varma C et al.

Effects of multisite biventricular Pacing in Patients with Heart Failure and Intraventricular Conduction.

N Engl J Med, 2001; 344:873-80

Christie JD, Edwards LB, Aurora P, Dobbels F, Kirk R, Rahmel AO, Taylor DO, Kucheryava AY, Hertz MI.

Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fifth official adult lung and heart/lung transplantation report 2008.

J Heart Lung Transplantation 2008 Sept; 27(9):957-69

Cleland JGF, Dargie HJ, Ford I.

Mortality in heart failure: clinical variables of prognostic value.

Br Heart 1987;58:572-582

Cleland JGF, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L et al.

For the Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators.

The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure.

N Engl J Med 2005; 352:1539-49

6. Literaturverzeichnis

Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Tristani F, et al.

A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure.

N Engl J Med 1991; 325:303-10

CONSENSUS Trial Study Group.

Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS).

N Engl J Med 1987; 316:1429-35

Cowie MR, Wood DA, Coats AJS, et al.

Incidence and aetiology of heart failure.

Eur Heart J 1999;20:421-428

Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, et al.

Survival of patients with a new diagnosis of heart failure: a population based study.

Heart 2000;83:505

De Cock CC, Jessurun ER, Allaart CA, Visser CA.

Repetitive intraoperative dislocation during transvenous lead implantations: Usefulness of the retained guidewire technique.

Pacing Clin Electrophysiol 2004; 27:1588

Deng MC, Breithard G, Scheld HH.

The interdisciplinary heart failure and transplant program Münster: A 5-year experience.

Int J Cardiol 1995;5:7-17

Deutsche Stiftung Organtransplantation

www.dso.de

6. Literaturverzeichnis

Diaz-Infante E, Mont L, Leal J, Garcia-Bolao I, Fernandez-Lozano I, Hernandez-Madrid A, et al.

Predictors of lack of response to resynchronization therapy.

Am J Cardiol 2005;95:1436-40

Doughty RN, Whalley GA, Gamble G, Mac Mahon S, Sharpe N.

Left ventricular remodeling with carvedilol in patients due to ischemic heart disease.

J Am Coll Cardiol 1997 Apr; 29(5):1060-6

Drexler H, Schölmerich P (1996) Herzinsuffizienz. In: Gross R, Schölmerich P, Gerok W (Hrsg). Die Innere Medizin.

Schattauer, Stuttgart NEW York, 9., neu bearbeitete Aufl., S 157-185

Eric A, Rose MD et al, REMATCH TRIAL.

Long-Term Use of a left Ventricular Assist Device for End-Stage Heart Failure.

N Engl J, Nov 2001, Vol 345;1435-1443

Erdmann E.

Klinische Kardiologie, 2006.

Springer;142.204

ESC Guidelines for Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008.

European Society of Cardiology.

Eur. Heart J., October 2008;29:2388-2442

Eurotransplant International Foundation, Statistiken 2008

www.Eurotransplant.nl

Foster AH, Gold MR, McLaughlin JS.

Acute hemodynamic effects of atrio-biventricular pacing in humans.

Ann Thorac Surg 1995;59:294-300

6. Literaturverzeichnis

Heidenreich PA, Lee TT, Massie BM.

Effect of beta-blockade on mortality in patients with heart failure: A meta-analysis of randomized clinical trials.

J Am Coll Cardiol 1997; 30: 27-34

Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D.

The epidemiology of heart failure: the Framingham study.

J Am Coll Cardiol 1993; 22 (4 Suppl A): 6A-13A

Ho KK, Anderson KM, Kannel WB, et al.

Survival of patients with a new diagnosis of heart failure: The Framingham Heart Study subjects.

Circulation 2002;106:3068

Hoppe UC, Böhm M, Dietz R, Hanrath P, Kroemer HK, Osterspey A, Schmaltz AA, Erdmann E (2005).

Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz.

Kardiologie 94:488-509

Imai M, Rastogi S, Gupta RC, Mishra S, Sharov VG, Stanley WC et al.

Therapy with cardiac contractility modulation electrical signals improves left ventricular function and remodeling in dogs with chronic heart failure.

J Am Coll Cardiol 2007; 49:2120-8.

Jarcho JA et al.

Resynchronizing ventricular contraction in heart failure.

N Engl J Med 2005; 352:1594-7

Jessup M, Brozena S.

Heart failure.

N Engl J Med 2003; 348:2007

6. Literaturverzeichnis

LawoT , Borggreffe M, Butter C, Hindricks G, Schmidinger H, Mika Y, Burkhoff D, Pappone C, Sabbah Hani N.

Electrical Signals Applied during the Absolute Refractory Period: An Investigational Treatment of Advanced Heart Failure in Patients with Normal QRS Duration.

JACC, 2005, Vol.46; 12:2230-2236

Leclercq C, Cazeau S, Le Breton H et al.

Acute hemodynamic effects of biventricular DDD pacing in patients with end-stage heart failure.

J Am Coll cardiol 1998; 32:1825-1831

Leon AR, Greenberg JM, Kanuru N, Baker CM, Mera FV, Smith AL, Langberg JJ, DeLurgio DB (2002).

Cardiac resynchronization in patients with congestive heart failure and chronic atrial fibrillation: effect of upgrading to biventricular pacing after chronic right ventricular pacing.

J Am Coll Cardiol 39(8):1258-1263

Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, et al.

Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure.

N Engl J Med 2002; 347:1397

Linde C, Braunschweig F, Gadler F, Bailleul C, Daubert JC (2003).

Long-term improvements in quality of life by biventricular pacing in patients with chronic heart failure: results from the Multisite Stimulation in Cardiomyopathy study (MUSTIC).

Am J Cardiol 91(9):1090-1095

Linde C, Abraham WT, Gold MR, St John Sutton M, Ghio S, Daubert C, (REVERSE-Study Group)

Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms.

J. Am Coll Cardiol 2008 Dec; 52(23): 1834-1836

6. Literaturverzeichnis

Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP. et al.

Lifetime risk for developing congestive heart failure: The Framingham Heart Study.

Circulation 2002; 106:3068

Longjian Lui.

Hospitalization for Heart Failure Among Seniors Rising In the US American Heart Association's (AHA). Scientific Sessions 2008 in New Orleans on 9. November 2008.

Mebazza A, Nieminen MS, Packer M, Cohen-Solal A, Kleber FX, Pocock SJ et al.

SURVIVE Investigators. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE Randomized Trial.

JAMA 2007; 297:1883-91

Melenovsky V, Hay I, Fetis BJ, Borlaug BA, Kramer A, Pastore JM, Berge R, Kass DA.

Functional impact of rate irregularity in patients with heart failure and atrial fibrillation receiving cardiac resynchronization therapy.

Eur Heart J Dec 2005; 26(7):705-711

MERIT HF Study Group.

Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: metoprolol CR/XL randomised intervention trial in congestive heart failure (MERIT.HF).

Lancet 1999; 353: 2001.7.

Mohri S, He KL, Dickstein M, Mika Y, Shimizu J, Shemer I, Yi GH, Wang J, Ben-Haim S, Burkhoff D.

Cardiac contractility modulation by electric currents applied during the refractory period.

Am J Physiol heart Circ Physiol 282; H1642-H1647, 2002

6. Literaturverzeichnis

Mohri S, Shimizu J, Mika Y, Shemer I, Wang J, Ben-Haim S, Burkhoff D.

Electric Currents Applied during Refractory Period Enhance Contractility and Systolic Calcium in the Ferret Heart.

Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2003 Apr; 284(4):H119-23.

Morita H, Suzuki G, Haddad W, Mika Y, Tanhehco EJ, Sharov VG, Goldstein S, Ben-Haim S, Sabbah HN.

Cardiac contractility modulation with nonexcitatory electric signals improves left ventricular function in dogs with chronic heart failure.

J Card fail 9:69-75, 2003.

Mosterd A, Cost B, Hoes AW, et al.

The prognosis of heart failure in the general population. The Rotterdam Study.

Eur Heart j 2001; 22:1318

Nägele H, Hashagen S, Ergin M, Azizi M, Behrens S.

Coronary sinus lead fragmentation 2 years after implantation with a retained guidewire.

Pacing and clinical electrophysiology, 2007, vol 30; 438-439

Nägele H, Behrens S, Azizi M.

Reversing cardiac resynchronization therapy non-responder status in a patient with a surgically placed epicardial left ventricular lead by switching to an active fixation coronary sinus lead.

Europace. 2008; Oct; 10(10):1234-5

Nägele H, Dodeck J, Behrens S, Azizi M, Hashagen S, Eisermann C, Castel MA.

Hemodynamics and prognosis after primary cardiac resynchronisation system implantation compared to upgrade procedures.

Pacing Clin Electrophysiol. 2008. Oct; 31(10); 1265-71

Nägele H, Lauterwein M, Castel MA. Gas exchange and central hemodynamics in patients with severe heart failure.

Int J Cardiol (2008) doi:10.1016/j.ijcard.2008.11.061

6. Literaturverzeichnis

Neelagaru SB, Sanchez JE, Lau SK, Greenberg SM, Raval NY, Worley S *et al.*

Non excitatory, cardiac contractility modulation electrical impulses: feasibility study for advanced heart failure in patients with normal QRS duration.

Heart-Rhythm 2006; 3:1140-7

Nelson GS, Berger RD, Fetters BZ, Talbot M, Spinelli JC, Hare JM, Kass DA

Left Ventricular or Biventricular Pacing Improves Cardiac Function at Diminished Energy Cost in Patients with Dilated Cardiomyopathy and left Bundle-Branch Block.

Circulation 2000; 102:3053-3059

O'Rourke B, Kass DA, Tomaselli GF, Kaab S, Tunin R, Marban E.

Mechanisms of altered excitation-contraction coupling in canine tachycardia-induced heart failure, I experimental studies.

Circ Res 1999;84:562-70

OPTIMIZER III: Funktion und Programmieroptionen, Ladegerät.

Ärztetandbuch, OPTIMIZER III System, Impulse Dynamics, 2005, S.:13-19 u. 80-84

Packer M, Gheorghiade M, Young JB, Costantini PJ, Adams KF, Cody RJ, et al.

The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group.

N Engl J Med 1996; 334:1349-55

Pappone C, Rosanio S, Burkhardt D et al.

Cardiac contractility modulation by electric currents applied during the refractory period in patients with heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy.

Am J Cardiol 2002; 90:1307-13

6. Literaturverzeichnis

Pappone C, Augello G, Rosanio S, Vicedomini G, Santinelli V, Romano M, et al.

First human chronic experience with cardiac contractility modulation by nonexcitatory electrical currents for treating systolic heart failure: mid-term safety and efficacy results from a multicenter study.

J Cardiovasc Electrophysiol 2004;15: 418-27

Parmley WW.

Pathophysiology of congestive heart failure.

Am J Cardiol 1993; 72:9A-14A

Pitt B, Zannad F, et al.

The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators.

N Engl J Med 1999; 341(10): 709-17

Rector TS, Kubo SH, Cohn JN.

Patients' self-assessment of their congestive heart failure. Part 2: content, reliability and validity of a new measure, the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire.

Heart Failure 1987; 198-209

Relund DG

Building a bridge to heart transplantation.

N Engl J Med 2004; 351:849-851

Rickenbacher P.

Herinsuffizienz: Epidemiologie und Pathophysiologie.

Curriculum Swiss Medical Forum Nr. 1/2, 10 Januar 2001, S. 4-9

Roger VL, Weston SA, Redfield MM, et al.

Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population.

JAMA 2004;292: 344

6. Literaturverzeichnis

Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ *et al.*

Long-term mechanical left ventricular assistance for end stage heart failure.

N Engl J Med 2001; 345:1435-43

Sabbah HN, Haddad W, Mika Y, Nass O, Aviv R, Sharov VG, Maltsev V, Felzen B, Undrovinas AF, Goldstein S, Darvish N, Ben-Haim SA.

Cardiac Contractility modulation with the impulse dynamics signal: studies in dogs with chronic heart failure.

Heart Fail Rev. 2001, Jan; 6(1):45-53

Sabbah HN, Haddad W, et al.

Non-excitatory cardiac contractility modulation electric signals improve left ventricular function in dogs with heart failure without increasing myocardial oxygen consumption.

Heart Rhythm 2004;1: S181

Sabbah HN, Gupta RC, Rastogi S, Mishra S, Mika Y, Burkhoff D.

Treating heart failure with cardiac contractility modulation electrical signals.

Curr Heart Fail Rep 2006; 3:21-4

Schau T, Seifert M, Meyhöfer J, Neuss M, Butter C.

Langzeit-Mortalität bei fortgeschrittener chronischer Herzinsuffizienz unter cardialer Kontraktionsmodulation (CCM-Therapie).

Clin Res Cardiol 98, Suppl 1, April 2009

Stevenson LW, Rose EA.

Left ventricular Assist Devices. Bridges to transplantation, recovery and destination for whom?

Circulation 2003; 108:3059-3063

6. Literaturverzeichnis

Stix G, Borggreffe M, Wolpert C, Hindricks G, Kottkamp H, Bocker D et al.

Chronic electrical stimulation during the absolute refractory period of the myocardium improves severe heart failure.

Eur Heart J 2004; 25:650-5

Strüber M, Lange R, Gummert JF, Beyersdorf F, Jurmann M, Schmid C, Banayosy AEI, Hoppe UC, Steinbeck G, Reichenspurner H, Liebold A, Franz WM, Ruhparwar A, Schmoeckel M.

Alternatives to Heart Transplantation.

Thorac Cardiovasc Surg 2007; 55:147-167

The SOLVD Investigator.

Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure.

N Eng J Med 1991; 325:293-302

Weber KT.

Heart failure lessons learnt over the past 25 years.

Clin Cardiol 1995; 18:123-130

Wood EH, Heppner RL, Weidmann S.

Inotropic effects of electric currents: 2. Hypotheses: calcium movements, excitation-contraction coupling and inotropic effects.

Circ Res 1969; 24:409-45

Yancy CW, MD; Filardo G, PhD

Cardiac Resynchronization Therapy for Heart Failure. Has the Time Come?

Circulation 2009; 119:916-918

6. Literaturverzeichnis

Young JB, Abraham WT, Smith AL et al. Multicenter InSync ICD

Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE ICD) Trial Investigators (2003) Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD trial.

JAMA 289:2685-2694

Yun JJ, Gonzalez-Stawinski G.

Heart transplantation.

Minerva Chir. 2009, Feb; 64(1): 23-35

7. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abbildung 1: EKG mit biventrikulärer AV-sequenzieller Stimulation und mit CCM (Pfeil) und ohne CCM-Stimulation (Punkt)..... | 16 |
| Abbildung 2: Abgabe des CCM-Signals in der absoluten Refraktärphase der myokardialen Aktivität. (Stix G et al. Journal für Kardiologie 2004; 11 (supplementum B): 19-20..... | 16 |
| Abbildung 3: Hämodynamischer Effekt durch CCM im Hundemodell. (Sabbah et al., Heart Fail Rev 2001, Jan; 6(1): 45-53) | 17 |
| Abbildung 4: OPTIMIZER III..... | 22 |
| Abbildung 5: Bildschirmoberfläche des MONITA Systems. Mittels eines externen OPTIMIZER-Systems wird die CCM-Therapie intraoperativ abgegeben und mit dem Millarkatheter die LV dp/dt gemessen. 1: LV-Druckkurve, 2: Oberflächen EKG mit CCM-Stimulation, 3: LV dp/dt. In diesem Fall Anstieg der LV dp/dt um 17%. | 24 |
| Abbildung 6: Beispiel eines CCM-Effekts intraoperativ mit dem Millarkatheter gemessen. In diesem Fall waren ausgeprägte atemabhängige Schwankungen der Kontraktilität zu beobachten. (Der Patient zeigte eine Cheynes-Stokes-Atmung während der OP) | 25 |
| Abbildung 7: Cross-Talk-Test zwischen CRT/ICD-System und CCM-System. AP: atriales Pacing; AR: atriale Refraktärwahrnehmung (atriales Farfieldsensing des CCM-Stimulus); BV: biventrikuläres Pacing | 26 |
| Abbildung 8: Programmieroberfläche. Hier können die oben im Text beschriebenen Parameter telemetrisch eingestellt werden..... | 28 |
| Abbildung 9: Graphische Darstellung der oben im Text beschriebenen Parameter..... | 29 |
| Abbildung 10: OPTIMIZER III System (aus der Präsentation der FIX-HF-5 Trial von Abraham WT, ACC 2009). | 31 |
| Tabelle 1: Charakteristika der 20 Patienten..... | 35 |
| Tabelle 2: Intraoperative Komplikationen..... | 37 |
| Abbildung 11: Intraoperativer Kontraktilitätsanstieg der einzelnen Patienten, gemessen mit dem Millarkatheter. Der mittlere Anstieg der LV dp/dt betrug $14\pm 5\%$ | 38 |
| Abbildung 12: Röntgenthoraxdurchleuchtungsbild in a.p. Projektion. Die Lage der septalen Elektroden (4,5) führte nicht zu dem gewünschten Anstieg der LV dp/dt, und es erfolgte eine Umplatzierung s.u. 1 CCM-Vorhofelektrode, 2 ICD-Vorhofelektrode, 3 ICD-Ventrikel­elektrode, 4 mittseptale CCM-Elektrode, 5 mittseptale CCM-Elektrode, CS-Elektrode, 7 Millarkatheter | 39 |
| Abbildung 13: Röntgenthoraxdurchleuchtungsbild in a.p. Projektion desselben Patienten wie in Abb.12; endgültiges Ergebnis nach Implantation. 1 CCM-Vorhofelektrode, 2 ICD-Vorhofelektrode, 3 ICD-Ventrikel­elektrode, 4 hochseptale CCM-Elektrode, 5 basalseptale CCM-Elektrode, 6 CS-Elektrode, 7 Millarkatheter, 8 CCM-Aggregat..... | 39 |
| Tabelle 3: Follow-up Komplikationen bei 20 CRT-Nonresponder Patienten nach CCM-Implantation | 42 |
| Tabelle 4: Verstorbene Patienten..... | 44 |

7. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

| | |
|---|-----------|
| Abbildung 14: Zeitlicher Verlauf der Überlebenswahrscheinlichkeit des Gesamtkollektivs nach Kaplan-Meier (n=20)..... | 44 |
| Tabelle 5: Verlauf nach 3 Monaten, n=19 | 46 |
| Abbildung 15: NYHA-Verlauf nach 3 Monaten, n=20..... | 48 |
| Abbildung 16: NYHA-Verlauf nach 6 Monaten, n=14..... | 48 |
| Abbildung 17: LVEF-Verlauf nach 3 Monaten, n=19..... | 49 |
| Abbildung 18: LVEF- Verlauf nach 6 Monaten , n=12..... | 49 |
| Abbildung 19: LVEF-Verlauf nach 9 Monaten bei n=8..... | 50 |
| Abbildung 20: Verlauf der VO2 max. nach 3 Monaten bei n=16..... | 51 |
| Abbildung 21: Verlauf der VO2max über 6 Monate bei n=5. | 51 |
| Abbildung 22: Verlauf der Punkte im MLWHFQ nach 3 Monaten bei n=20 | 52 |
| Abbildung 23: Verlauf der Punkte im MLWHFQ nach 6 Monaten bei n=9 | 52 |
| Abbildung 24: Vergleich der BNP-Werte der Patienten, die zum Zeitpunkt vor der CCM-Implantation der NYHA Klasse III bzw. NYHA Klasse IV angehörten. | 55 |
| Abbildung 25: Vergleich der BNP-Werte der Patienten nach 3 Monaten, die zum Zeitpunkt vor CCM-Implantation der NYHA-Klasse III bzw. der NYHA-Klasse IV angehörten. | 55 |
| Tabelle 6: Vergleich der Herzinsuffizienzparameter zwischen verstorbenen und lebenden Patienten eingangs und nach 3 Monaten. Der Unterschied in der VO2max zum Zeitpunkt m0 und m3 in diesen beiden Gruppen ist signifikant (P=0,005 und P=0,02). | 56 |
| Tabelle 7: Vergleich der Herzinsuffizienzparameter eingangs und nach 3 Monaten zwischen Patienten, die als Ausgang der NYHA-Klasse IV bzw. der NYHA-Klasse III angehörten..... | 56 |
| Tabelle 8: Vergleich der Herzinsuffizienzparameter vor und nach 3 Monaten zwischen Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie und nicht ischämischer Kardiomyopathie..... | 57 |
| Tabelle 9: Vergleich der Herzinsuffizienzparameter von Patienten mit einer VO2max<9ml/min/kg und einer VO2max>9ml/min/kg eingangs und nach 3 Monaten. | 57 |
| Abbildung 26: Vergleich der VO2max vor CCM-Implantation der im Verlauf überlebenden und verstorbenen Patienten | 58 |
| Abbildung 27: Vergleich der VO2max zwischen im Verlauf verstorbenen und überlebenden Patienten nach 3 Monaten. | 58 |
| Abbildung 28: Zeitlicher Verlauf der Überlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan-Meier, gruppiert nach NYHA III und IV | 59 |
| Abbildung 29: CS-Elektrodenimplantation in einem hoch abgehenden anterolateralen Ast und Durchzug der Elektrode zum links sitzenden Aggregat..... | 63 |
| Abbildung 30: CS-Elektrodenrevision mittels „retained Guidewire“ Technik (linkes Bild) und CS-Elektrodenrevision nach infraclaviculärem Elektrodenbruch mittels einer CS-Elektrodenverlängerung (rechtes Bild). Der Pfeil (im linken Bild) kennzeichnet die enge Lage zwischen CS-Elektrode und CCM-Aggregat. | 63 |

7. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

| | |
|---|-----------|
| Abbildung 31: Die zwei rechts septalen Elektroden vor (linkes Bild) und nach (rechtes Bild) Elektrodenrevision | 64 |
| Abbildung 32: Seitenaufnahme, Elektrodenposition vor (linkes Bild) und nach Revision der septalen Elektroden (rechtes Bild) bei schmerzhaften Thoraxwandstimulationen. 1 ICD-Vorhofelektrode, 2 CCM-Vorhofelektrode, 3 septale CCM-Elektrode, 4 septale CCM-Elektrode, 5 ICD- Ventrikellektrode | 65 |
| Abbildung 33: Thrombenverdächtige Strukturen bei Patientin 5 im Bereich der Trikuspidalklappe und an einer Elektrode..... | 66 |
| Abbildung 34: Auszug aus der CRT/ICD-Abfrage, 1: Beginn der CCM-Stimulation mit anschließendem Anstieg der Patientenaktivität. 2: Ventrikuläre Tachykardien mit mehreren ICD-Auslösungen und anschließender Inhibition der CCM-Stimulation. Dann Neueinstellung der CCM-Parameter und erneute Verbesserung der Patientenaktivität..... | 68 |
| Abbildung 35: Ventrikuläres Oversensing. Eine Korrelation zum CCM-Ladevorgang und dem Ereignis konnte nicht gefunden werden. | 68 |
| Abbildung 36: Atriales Far Field Sensing im Vorhof (Patient Nr. 7) | 69 |
| Tabelle 10: Ausgangswerte (Baselineparameter) im Vergleich zu den Vorläuferstudien..... | 74 |
| Abbildung 37: ICD-Abfrage bei einem Patienten mit EMD während der Reanimation | 76 |
| Abbildung 38: Übermittlung des Mode Switching mittels Home Monitoring-Überwachung, der Patient verstarb 22.05.2008. | 77 |

8. Abkürzungsverzeichnis

| | |
|------------------|--|
| ACE | Angiotensin-Converting-Enzym |
| ADH | Antidiuretisches Hormon |
| ANP | Atrial natriuretic peptide |
| AT ₁ | Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1 |
| AV | Atrioventrikulär |
| BNP | Brain natriuretic peptide |
| CCM | Kardiale Kontraktilitätsmodulation |
| CMP | Kardiomyopathie |
| CRT | Kardiale Resynchronisationstherapie |
| CS | Koronarsinus |
| DCM | Dilatative Kardiomyopathie |
| EMD | Elektromechanische Dissoziation |
| ESC | European Society of Cardiology |
| HF | Herzfrequenz |
| ICD | Implantierbarer Cardioverter Defibrillator |
| IPG | Implantable Pulse Generator |
| KHK | Koronare Herzerkrankung |
| LA | Enddiastolischer Durchmesser des linken Vorhofs |
| LS | Local Sense |
| LVEDD | Enddiastolischer Durchmesser des linken Ventrikels |
| LVEF | Linksventrikuläre Ejektionsfraktion |
| LV dp/dt | Kontraktilitätsanstiegsgeschwindigkeit |
| MI | Mitralinsuffizienzgrad |
| MLHFQ | Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire |
| MVO ₂ | Myokardialer Sauerstoffverbrauch |
| NYHA | New York Heart Association |
| RA | Rechter Vorhof |

8. Abkürzungsverzeichnis

| | |
|---------------------|---|
| RV | Rechter Ventrikel |
| RR syst | systolischer Blutdruck |
| RRdiast | diastolischer Blutdruck |
| SR | Sinusrhythmus |
| TI | Trikuspidalinsuffizienzgrad |
| VO ₂ max | Maximale Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle |
| VV | Rechtsventrikulär/ Linksventrikulär |

9. Anhang

9.1. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt PD Dr. Nägele für die freundliche Überlassung des Themas und die engagierte und freundliche Unterstützung sowie die fachliche Betreuung, von der ich in hohem Ausmaß profitieren konnte.

Des Weiteren möchte ich Frau Jana Hoffmann von der Firma Impulse Dynamics für viele Anregungen und Hilfestellungen bei der Durchführung der Studie danken.

Zuletzt sei auch den Patienten gedankt für ihr Vertrauen und ihre Geduld.

9.2. Lebenslauf

Christine Eisermann

geb. am 09.11.1972 in Lüneburg

| | |
|-------------------|--|
| 08.1979 – 06.1983 | Grundschule Dahlenburg |
| 08.1983 – 06.1992 | Gymnasium Schule Marienau |
| 02.06.1992 | Abitur |
| 10.1992 – 04.1994 | Studium der Physik/ Universität Hamburg |
| 04.1994 – 03.2001 | Studium der Humanmedizin/ Universität Hamburg |
| 05.2001 | Staatsexamen der Humanmedizin/ Universität Hamburg |
| 01.2002 – 07.2003 | Ärztin im Praktikum im Krankenhaus Reinbek, St. Adolf-Stift, Medizinische Klinik |
| 15.07.2003 | Erteilung der Approbation als Ärztin |
| 07.2003 – 03.2009 | Ärztin im Krankenhaus Reinbek, St. Adolf-Stift, Medizinische Klinik. |
| 05.11.2008 | Anerkennung als Fachärztin für Innere Medizin |

9.3. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Unterschrift:.....