

AUS DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG
Prof. Dr. Christian von Bary
Innere Medizin

***EINFLUSS DER INTRAOPERATIVEN ATEMPHYSIOLOGIE AUF DIE FUNKTION
DER LINKSVENTRIKULÄREN SONDE BEI KARDIALER
RESYNCHRONISATIONSTHERAPIE***

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Victoria Laski

2020

Meinen geliebten Großeltern

AUS DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG
Prof. Dr. Christian von Bary
Innere Medizin

***EINFLUSS DER INTRAOPERATIVEN ATEMPHYSILOGIE AUF DIE FUNKTION
DER LINKSVENTRIKULÄREN SONDE BEI KARDIALER
RESYNCHRONISATIONSTHERAPIE***

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Victoria Laski

2020

Dekan

1. Berichterstatter

2. Berichterstatter

Tag der mündlichen Prüfung

Prof. Dr. Dirk Hellwig

Prof. Dr. Christian von Bary

Prof. Dr. Karl-Peter Ittner

29.04.2021

Inhalt

1	Einleitung.....	5
1.1	Grundlagen der Herzinsuffizienz.....	5
1.1.1	Epidemiologie der Herzinsuffizienz	5
1.1.2	Definition der Herzinsuffizienz.....	5
1.1.3	Ätiologie der Herzinsuffizienz	6
1.1.4	Pathophysiologische Aspekte: Kardiales Remodelling.....	7
1.1.5	Therapie der Herzinsuffizienz.....	9
1.2	Kardiale Resynchronisationstherapie (CRT).....	11
1.2.1	Zahlen zur kardialen Resynchronisationstherapie (CRT).....	11
1.2.2	Auswirkungen der CRT	12
1.2.3	Indikationen.....	17
1.2.4	Implantation der Elektroden.....	18
1.2.5	Perioperative Komplikationen.....	19
1.2.6	Elektrodenprobleme im Verlauf	20
1.2.7	Stimulation des Nervus phrenikus (PNS)	20
1.3	Zielsetzung	21
2	Patientengut, Material und Methode.....	25
2.1	Patientenkollektiv und Studiendesign	25
2.2	Präoperative Diagnostik.....	25
2.3	CRT Implantation: Technik	26
2.4	Nachsorgeuntersuchungen	27
2.5	Dokumentation der Daten	27
2.6	Statistische Analyse	27
3	Ergebnisse.....	29
3.1	Allgemeine Patientenübersicht.....	29
3.2	Prozedurale Daten	29
3.3	Intraoperative Sondenparameter.....	30
3.4	Sondenparameter im Follow-Up.....	30
3.5	Einfluss der intraoperativen Atemphysiologie auf die FLP	31
3.6	Einfluss der intraoperativen Atemphysiologie auf UE	33

4	Diskussion	35
	4.1 Einfluss der intraoperativen Atemphysiologie auf die FLP	35
	4.1.1 Postoperative Impedanzänderungen der LV-Sonde.....	36
	4.1.2 Postoperativer Anstieg der linksventrikulären Reizschwelle.....	37
	4.2 Einfluss der intraoperativen Atemphysiologie auf UE	39
	4.2.1 PNS.....	41
	4.2.2 Notwendigkeit einer LV-Elektrodenrevision	42
	4.3 Limitationen der Studie	46
5	Zusammenfassung.....	47
6	Anhang.....	48
	6.1 Abkürzungsverzeichnis.....	48
	6.2 Abbildungsverzeichnis.....	51
	6.3 Tabellenverzeichnis.....	51
7	Literaturverzeichnis	52
8	Danksagung.....	79
9	Lebenslauf	80

1 Einleitung

1.1 Grundlagen der Herzinsuffizienz

1.1.1 Epidemiologie der Herzinsuffizienz

Weltweit leiden etwa 23 Millionen Menschen unter einer Herzinsuffizienz [1], europaweit wird die Zahl auf circa 10 Millionen geschätzt [2]. In Deutschland und anderen westlichen Ländern geht man von einer Prävalenz von etwa 2-3 % aus [3,4] mit einem annähernd 1,5-fach höheren Erkrankungsrisiko für Männer [5]. Die jährliche Inzidenz zeigt eine eher steigende Tendenz mit mittlerweile etwa 520.000 Erstdiagnosen pro Jahr [4], bedingt durch die immer weiter ansteigende Lebenserwartung und Überalterung der Bevölkerung [6]. Nach wie vor ist die Prognose nach der Diagnose mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 25 % (Männer) bzw. 38 % (Frauen) schlecht [5], geschätzt liegt die jährliche Mortalität abhängig vom Krankheitsstadium bei 20-30 % [7]. Die Rotterdam Studie zeigte für die über 5.000 eingeschlossenen Herzinsuffizienten eine zweifach höhere Mortalität gegenüber ihrer Altersgruppe [8].

1.1.2 Definition der Herzinsuffizienz

Als Herzinsuffizienz bezeichnet man die Unfähigkeit des Herzens, eine adäquate Perfusion der Organe zu erhalten, verursacht durch eine eingeschränkte Pumpleistung [9]. Vom chronischen Stadium (chronische Herzinsuffizienz) abzugrenzen ist die akute Herzinsuffizienz, die sowohl de novo als Erstmanifestation als auch als Verschlechterung einer chronischen Herzinsuffizienz auftreten kann und als potentiell lebensbedrohlicher Zustand einer raschen Behandlung bedarf [10,11].

Unterschieden wird je nach gemessener LVEF (linksventrikuläre Ejektionsfraktion) zwischen einer Herzinsuffizienz mit normaler EF („Heart failure with preserved EF“ = HFpEF; mit einer EF ≥ 50 %) und einer Herzinsuffizienz mit reduzierter EF („Heart failure with reduced EF“ = HFrEF; mit einer EF < 40 %). Zusätzlich definiert die European Society of Cardiology (ESC) in ihren Leitlinien von 2016 [10] eine Herzinsuffizienz mit einer EF zwischen 40-49 % als „Heart failure with mid-range ejection fraction“ (HFmrEF). Während für die Diagnosestellung einer HFrEF der Nachweis einer reduzierten EF und ggf. typischer Symptome und klinischer Zeichen (beispielsweise Dyspnoe, reduzierte Belastbarkeit, erhöhter jugularer Venendruck)

ausreicht, ist bei einer HFmrEF oder HFpEF der Nachweis erhöhter natriuretischer Peptide (BNP >35 pg/ml und/oder NT-proBNP >125 pg/ml) und einer strukturellen Herzerkrankung oder einer diastolischen Dysfunktion erforderlich. Die frühere Unterteilung zwischen systolischer und diastolischer Herzinsuffizienz wird zugunsten der EF-orientierten Einteilung verlassen, da auch bei HFrEF (vorher als systolische Herzinsuffizienz bezeichnet) eine diastolische Dysfunktion vorliegen kann und auch bei HFpEF die systolische Funktion zumindest teilweise eingeschränkt sein kann. Nur für Patienten mit HFrEF konnte in Studien eine reduzierte Morbidität und Mortalität durch unterschiedliche Therapiemaßnahmen gezeigt werden [10]. Auch in dieser Arbeit beziehen sich die weiteren Angaben auf herzinsuffiziente Patienten mit eingeschränkter EF.

Je nach Ausprägung der Symptome lässt sich weiterhin eine Einteilung gemäß der New York Heart Association (NYHA) vornehmen [12]:

NYHA I	keine körperliche Einschränkung
NYHA II	Symptome bei schwerer körperlicher Anstrengung
NYHA III	Symptome bei leichter körperlicher Anstrengung
NYHA IV	Symptome auch in Ruhe

1.1.3 Ätiologie der Herzinsuffizienz

Tabelle 1 gibt einen Überblick über mögliche Ursachen einer Herzinsuffizienz, wobei Hypertonus und KHK (Koronare Herzkrankheit) die wichtigsten Risikofaktoren darstellen. Dabei gibt es keine einheitliche Einteilung, sodass es durchaus zu Überschneidungen zwischen den Kategorien kommt, außerdem können auch mehrere Pathologien zusammenspielen [6,10].

Tabelle 1: Ursachen der Herzinsuffizienz, übersetzt und modifiziert nach [10] und [13]

Ischämische Kardiomyopathie	Durch KHK
Idiopathische Kardiomyopathie	<ul style="list-style-type: none"> • Dilatative Kardiomyopathie (DCM) • Hypertrophe Kardiomyopathie (HCM) • Restriktive Kardiomyopathie • Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (AVRC)
Klappenfehler	<ul style="list-style-type: none"> • Angeboren • Infektiöse Endokarditis • Verkalkungen • Immunologisch bedingt • Störungen der Kollagensynthese • neoplastisch
Toxische Schädigung	z.B. durch Alkohol oder Medikamente
Angeborene Herzfehler	
Arrhythmien und Leitungsstörungen	
Bluthochdruck	Systemisch oder pulmonal
High-Output Herzinsuffizienz	z.B. durch Anämie, Schwangerschaft, Leberzirrhose, Morbus Paget, Sepsis
Perikarderkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> • Konstriktive Perikarditis • Perikardtamponade

1.1.4 Pathophysiologische Aspekte: Kardiales Remodelling

Bei einer Herzinsuffizienz kommt es zu funktionellen, strukturellen, elektromechanischen und molekulargenetischen Anpassungen [14]. In der Frühphase führen zunächst neurohumorale Anpassungsreaktionen (Aktivierung des Sympathikus und des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems) zu einer Aufrechterhaltung des Schlagvolumens [15]. Bei weiterem Fortschreiten der Erkrankung kommt es zu Umbauvorgängen, die zu einer Hypertrophie bzw. Dilatation des linken Ventrikels, einer erhöhten linksventrikulären Wandspannung und einer verminderten subendokardialen Durchblutung führen [9]. Auf mikrostruktureller Ebene beruht dieser als „Remodelling“ bezeichnete Prozess auf

einem komplexen Zusammenspiel aus Veränderungen der Myozyten und auch der extrazellulären Matrix [16]. Dabei wirken Änderungen in der Genexpression, neurohumorale Mediatoren, Zytokine, Wachstumsfaktoren und oxidativer Stress zusammen [17,18]. Es kommt neben einer Hypertrophie der Myozyten und einem Verlust ihrer myokardialen Kontraktionsfähigkeit (insbesondere durch Veränderungen des Calciumtransports und -gehalts [19] und morphologischen Veränderungen der Mitochondrien [20]) auch zu einer Verringerung der Myozytenzahl, sowohl durch Nekrose als auch fehlgeleitete Apoptose [21,22]. Weiterhin verändert sich die Zusammensetzung der extrazellulären Matrix durch fibrotische Umbauvorgänge und eine Proliferation der Fibroblasten [9,16,23]. Langfristig führen diese mikrostrukturellen Umbauprozesse zu einer weiteren Einschränkung der kardialen Funktion bis hin zur Dekompensation. Außerdem resultiert ein erhöhtes Arrhythmierisiko [24] durch eine veränderte Anzahl und Verteilung der Ionenkanäle und Gap Junctions [19,25].

Neben dem kardialen Remodelling sind für das Fortschreiten der Erkrankung und die daraus resultierende Prognose besonders auch Veränderungen im Erregungsleitungssystem des Herzens von Bedeutung. Es finden sich bei herzinsuffizienten Patienten zum Einen atrioventrikuläre Leitungsverzögerungen, die vor allem die diastolische Funktion beeinträchtigen, zum Anderen inter- und intraventrikuläre Leitungsverzögerungen, die zu einer Einschränkung der systolischen Funktion führen [26,27]. Besonders bedeutsam für die Pumpleistung des Herzens ist hierbei die intraventrikuläre Leitungsverzögerung, die bei etwa einem Drittel der Herzinsuffizienz-Patienten in Form eines Linksschenkelblocks (LSB) auftritt und zu einer verspäteten Aktivierung der lateralen Wand des linken Ventrikels (LV) erst nach Erregung des Septums und dadurch zu einer ineffektiven Kammerkontraktion führt [28,29]. Durch die dyssynchronen Kontraktionsabläufe (schematisch dargestellt in Abbildung 1) kommt es zu einer Reduktion der EF (um 10-15 %), einer Verkürzung der diastolischen Füllungsdauer durch verspäteten Schluss der Aortenklappe und einer erhöhten Mitralregurgitation [8,21,30–32]. Die durch den LSB veränderte Hämodynamik führt ihrerseits wiederum zu einer weiteren Progression des kardialen Remodellings [33].

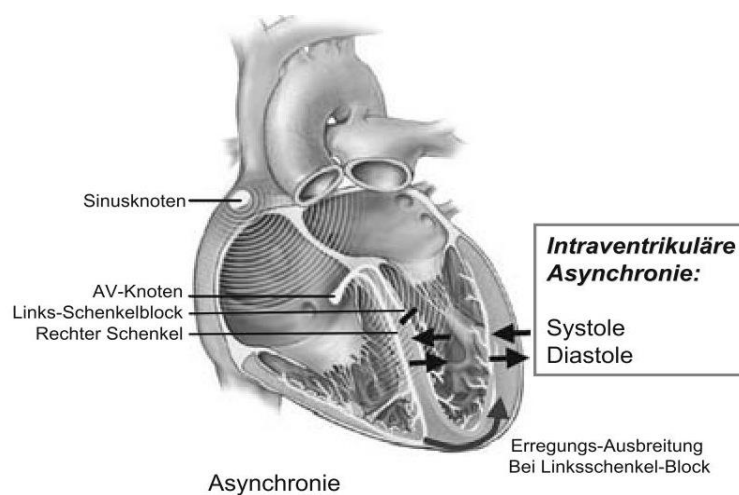


Abbildung 1: Ineffektive Kontraktion des LV durch intraventrikuläre Asynchronie [34]

1.1.5 Therapie der Herzinsuffizienz

Als grundsätzliche Ziele der Herzinsuffizienzbehandlung lassen sich Symptomverbesserung, eine Reduktion der Hospitalisierungsrate und eine Reduktion der Mortalität formulieren [35]. Die beiden häufigsten mit einer Herzinsuffizienz assoziierten Todesursachen stellen dabei der plötzliche Herztod (SCD = Sudden Cardiac Death) und progressives Pumpversagen dar [36,37].

Die medikamentöse Therapie beinhaltet nach den aktuellen ESC-Leitlinien von 2016 zunächst den Einsatz von β -Blockern und ACE-Hemmern, bei anhaltender Symptomatik und $EF \leq 35\%$ ergänzt durch einen Aldosteronrezeptor-Antagonisten. Eine Neuerung ist der Ersatz des ACE-Hemmers durch ein kombiniertes Präparat aus Sacubitril und Valsartan (LCZ696) bei Patienten, die trotz Behandlung mit genannter Dreifachmedikation (Betablocker, ACE-Hemmer und Aldosteronrezeptorantagonist) weiterhin symptomatisch bleiben [10]. In der PARADIGM-HF-Studie [38] konnte im Vergleich zur Monotherapie mit Enalapril eine weitere Reduktion der Hospitalisierungsrate und Mortalität durch Gabe von Sacubitril/Valsartan gefunden werden. Zusätzlich können Diuretika, Angiotensinrezeptor-Inhibitoren, Digoxin oder andere Digitalis-Präparate und ggf. auch Ivabradin zu Symptomverbesserung führen [10].

Ergänzend zu den medikamentösen Therapieoptionen ist der Einsatz implantierbarer Devices möglich und oftmals auch erforderlich. Zu den bei Herzinsuffizienz

eingesetzten implantierbaren Devices zählen implantierbare Cardioverter-Defibrillatoren (ICD) und Devices zur kardialen Resynchronisationstherapie (CRT). Diese gibt es sowohl ohne (CRT-P) wie auch mit integriertem Defibrillator (CRT-D). Die implantierbaren Defibrillatoren sind bei herzinsuffizienten Patienten aus zwei Gründen indiziert: zum Einen sorgt die CRT u.a. für eine Verbesserung der Hämodynamik, zum Anderen schützt ein ICD vor einem plötzlichen Herztod [39].

Eine Herzinsuffizienz erhöht das Risiko, an einem plötzlichen Herztod (SCD) zu sterben um das 4-6fache, insbesondere bei milder bis moderater Ausprägung der Herzinsuffizienz ist ein SCD häufiger als ein Tod durch progressives Pumpversagen. Daher ist oftmals die Indikation zu einer primärprophylaktischen ICD-Implantation gegeben [8,39,40], maßgeblich beeinflusst durch die MUSTT- (Multicenter Unsustained Tachycardia Trial) [41], DEFINITE- (Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation) [42], MADIT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial)- [43] und MADIT-II [44,45] – Studien sowie die SCD-HeFT-Studie, die eine signifikante Reduktion der Mortalität durch Einsatz eines ICD gegenüber einer Amiodaron-Therapie zeigten [46]. Die ESC empfiehlt in ihren Leitlinien von 2016 [10] eine primärprophylaktische ICD-Implantation bei Patienten mit symptomatischer LV-Dysfunktion (NYHA II oder III) und eingeschränkter EF ($\leq 35\%$) nach dreimonatiger erfolgloser medikamentöser Therapie sowie eine sekundärprophylaktische ICD-Implantation nach Auftreten einer symptomatischen ventrikulären Arrhythmie bei erwarteter Überlebensdauer von mehr als einem Jahr. Die vier grundsätzlichen Aufgaben des ICD sind dabei [47,48]:

- Wahrnehmung der intrinsischen elektrischen Aktivität in Vorhof und Ventrikel
- Antibradykarde bzw. (bi)ventrikuläre Stimulation im Rahmen der CRT
- Detektion maligner ventrikulärer Herzrhythmusstörungen (mittels programmierter Erkennungszonen) und
- Therapie von ventrikulären Tachyarrhythmien mittels antitachykardem Pacing (ATP) oder Schockabgabe

Auf die kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) wird im Folgenden genauer eingegangen.

1.2 Kardiale Resynchronisationstherapie (CRT)

1.2.1 Zahlen zur kardialen Resynchronisationstherapie (CRT)

Die in den 90er Jahren eingeführte kardiale Resynchronisationstherapie wurde neben der medikamentösen Behandlung zu einem wichtigen Bestandteil der Herzinsuffizienz-Therapie.

Die Anzahl der CRT-Implantationen nimmt seitdem jährlich zu:

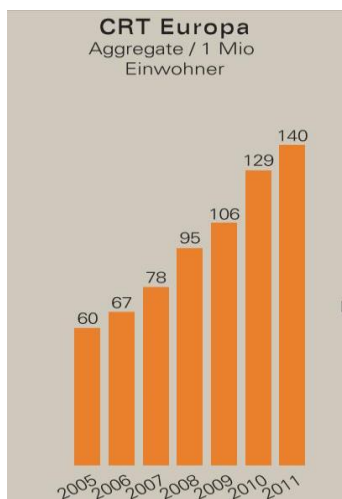


Abbildung 2: CRT-Implantationen pro 1 Million Einwohner in Europa 2005-2011 [49]

Deutschland lag dabei im europaweiten Vergleich bereits 2011 weit vorne, wie aus Abbildung 3 ersichtlich wird [49].

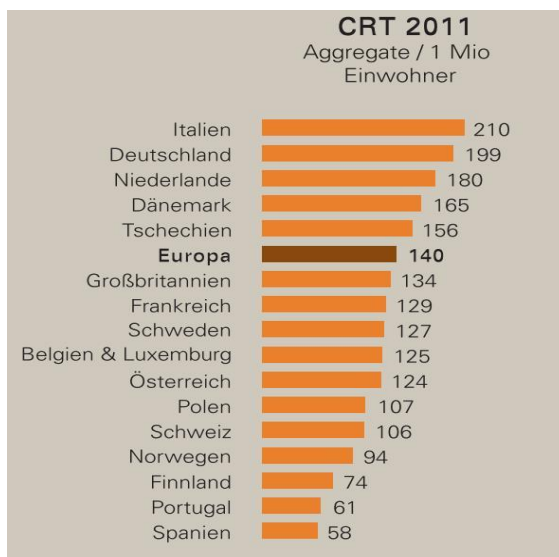


Abbildung 3: CRT-Implantationen pro 1 Million Einwohner 2011 nach Ländern (Europa) [49]

Im Jahr 2014 wurden in Deutschland schon 128 Implantationen pro 1 Million Einwohner vorgenommen, 2015 war Deutschland mit einer Anzahl von 261 CRT-Implantationen pro 1 Million Einwohner im Vergleich mit 49 anderen zur ESC zugehörigen Ländern sogar Spitzenreiter (Abbildung 4) [50].

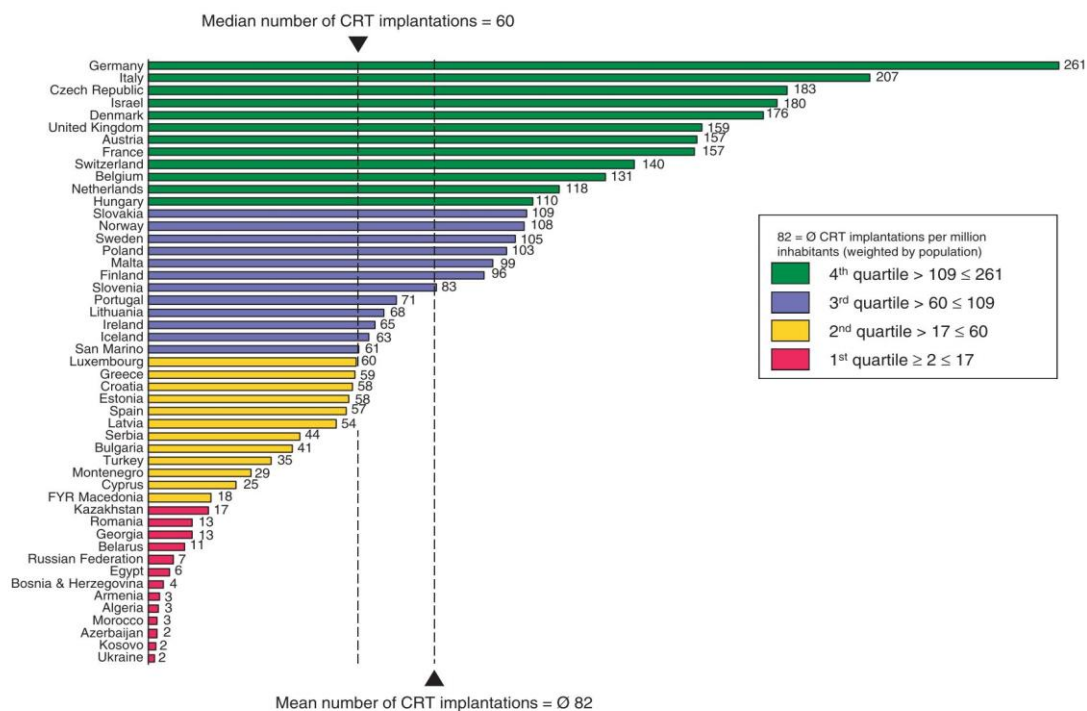


Abbildung 4: CRT-Implantationen pro 1 Million Einwohner 2015 [50]

1.2.2 Auswirkungen der CRT

Die CRT erfolgt mittels einer biventrikulären Kammerstimulation vor der eigentlichen intrinsischen Kammererregung und ermöglicht - durch eine neben der rechtsventrikulären Sonde zusätzlich im Koronarsinus platzierte linksventrikuläre Elektrode - die Resynchronisation der elektrischen Erregung sowohl inter- als auch intraventrikulär [51,52]. Abbildung 5 zeigt schematisch die Platzierung der drei eingebrachten Sonden in den rechten Vorhof (RA), den rechten Ventrikel (RV) und den linken Ventrikel (LV). Für die Platzierung der LV-Elektrode wird über den rechten Vorhof der Koronarsinus sondiert.

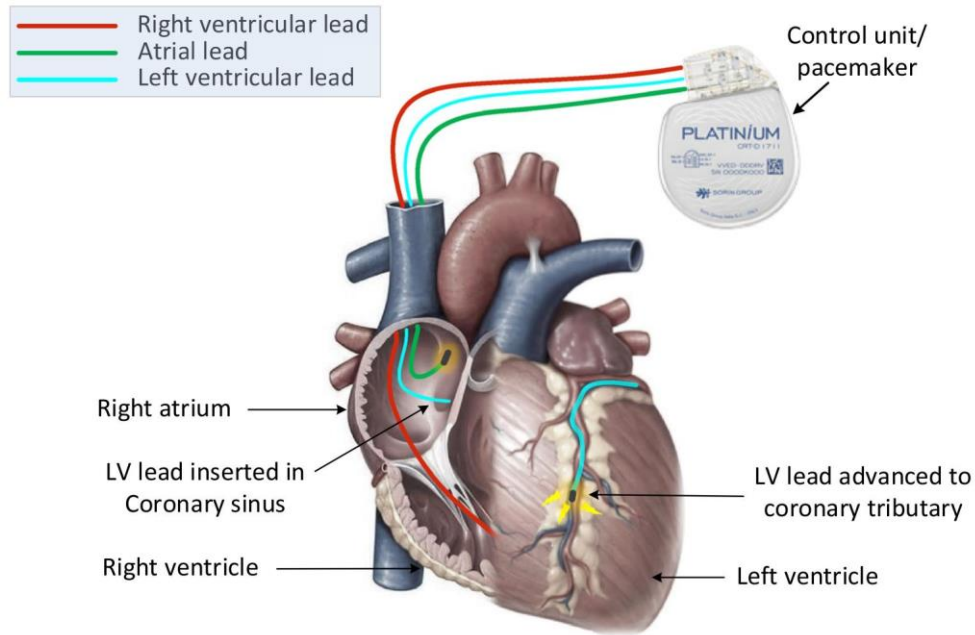


Abbildung 5: Platzierungsorte der 3 eingebrachten Elektroden (rot: RV, grün: RA, blau: LV) [53]

Abbildung 6 verdeutlicht, wie durch die biventrikuläre Stimulation die elektrische Erregung im LV und damit der linksventrikuläre Kontraktionsablauf synchronisiert wird. Zur besseren Übersicht ist hier nur die LV-Sonde und ihre Auswirkung auf den LV dargestellt.

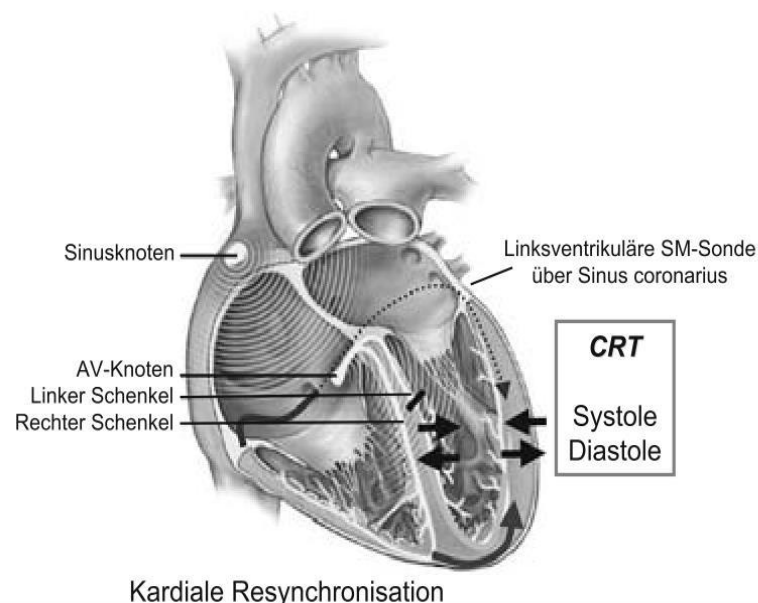


Abbildung 6: Wiederherstellung der Synchronie durch CRT [34]

Bei etwa 2/3 der Patienten kommt es durch die Resynchronisationstherapie zu einer deutlichen Steigerung der EF [54] und Reduktion der ventrikulären Volumina bzw. Füllungsdrücke (beispielsweise des LVEDD = linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser) [55,56], bei 10-15 % der Patienten sogar bis in den Normbereich hinein [57]. Zudem verlängert sich die LV-Füllungszeit, die Mitralregurgitation nimmt ab [58–60] und die QRS-Dauer wird verringert [61,62]. Diese Effekte können sowohl akut als auch langfristig nachgewiesen werden [63–65]. Mittlerweile ist außerdem bekannt, dass die Verbesserung der kardialen Funktion nicht allein auf der Resynchronisation des Kontraktionsablaufs, sondern auch auf einer Revision der pathologischen Veränderungen auf mikrostruktureller Ebene beruht. So kommt es im Zuge des als „Reverse Remodelling“ bezeichneten Prozesses unter anderem zu einer Verkleinerung der Myozytengröße, einer reduzierten Apoptoserate, niedrigeren TNF- α -Spiegeln (TNF = Tumornekrosefaktor), einer verminderten Entzündungsreaktion und einem Rückgang der interstitiellen Fibrose [66,67].

Klinisch lässt sich eine durch das Reverse Remodelling bedingte Reduktion des Arrhythmierisikos [68,69] sowie eine Reduktion der Hospitalisierungsraten [8,70] und der Mortalität [71,72] nachweisen. Die Leistungsfähigkeit und Lebensqualität der Patienten [65,73] ist signifikant erhöht.

Tabelle 2 gibt einen Überblick über die wichtigsten Ergebnisse der größten CRT-Studien.

Tabelle 2: Übersicht über die wichtigsten CRT-Studien und jeweiligen Ergebnisse

Studie ¹	Einschluss-kriterien	Studiendesign	Endpunkte	Ergebnisse
MUSTIC [74,75]	<ul style="list-style-type: none"> • NYHA III • LVEF < 35 % • LVEDD > 60mm • QRS > 150ms bei SR² • QRS > 200ms bei VHF³ 	Crossover-Studie über 6 Monate	<ul style="list-style-type: none"> • 6-Minuten-Gehtest • Lebensqualität • Hospitalisierung 	<ul style="list-style-type: none"> • Verbesserte Lebensqualität • längere Gehstrecke • verbesserte NYHA-Klasse • weniger Hospitalisierung
MIRACLE [76,77]	<ul style="list-style-type: none"> • NYHA III / IV • LVEF ≤ 35 % • QRS ≥ 130 ms 	CRT-P vs. Kontrollgruppe (CRT-P inaktiviert)	<ul style="list-style-type: none"> • 6-Minuten-Gehtest • Peak oxygen consumption • NYHA-Klasse 	CRT-Arm: <ul style="list-style-type: none"> • verbesserte Lebensqualität • verbesserte NYHA-Klasse • erhöhte EF • reduzierte LVEDD
COMPANION [78–82]	<ul style="list-style-type: none"> • NYHA III / IV • LVEF ≤ 35 % • QRS ≥ 120 ms 	Medikamentöse Therapie vs. CRT-P vs. CRT-D	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Hospitalisierung 	CRT-Arme: Gegenüber reiner medikamentöser Therapie <ul style="list-style-type: none"> • reduzierte Mortalitäts- und Hospitalisierungsrate • verbesserte Lebensqualität • verbesserte Leistungsfähigkeit
CARE-HF [63,83,84]	<ul style="list-style-type: none"> • NYHA III / IV • LVEF ≤ 35 % • QRS ≥ 120 ms 	Medikamentöse Therapie vs. zusätzlich CRT-P	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Hospitalisierung • NYHA-Klasse • Lebensqualität 	CRT-Arm: <ul style="list-style-type: none"> • Niedrigere Hospitalisierung und Mortalität • verbesserte Lebensqualität • verbesserte NYHA-Klasse • verbesserte LV-Funktion
REVERSE [85,86]	<ul style="list-style-type: none"> • NYHA I / II • LVEF ≤ 40 % • QRS ≥ 120 ms 	CRT-P vs. CRT-D	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Hospitalisierung 	CRT-D: deutlich höhere 5-Jahres-Überlebensrate

MADIT-CRT [55,58,72,87–90]	<ul style="list-style-type: none"> • NYHA I / II • LVEF \leq 30 % • QRS \geq 130 ms 	ICD vs. CRT-D	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Hospitalisierung • LVEDD 	CRT-Arm: <ul style="list-style-type: none"> • Reduzierte Mortalität • weniger Hospitalisierung aufgrund Herzinsuffizienz • verbesserte EF • reduzierte LVEDD
RAFT [91,92]	<ul style="list-style-type: none"> • NYHA III / IV • LVEF \leq 30 % • QRS \geq 120 ms 	ICD vs. CRT-D	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Hospitalisierung 	CRT-Arm: Reduzierte Mortalitäts- und Hospitalisierungsraten
BLOCK-HF [93]	<ul style="list-style-type: none"> • NYHA I / II / III • LVEF \leq 50 % • AV-Block 	RV-Pacing vs. biventrikuläres Pacing	<ul style="list-style-type: none"> • NYHA-Klasse • Lebensqualität • Mortalität • Morbidität 	Biventrikuläres Pacing: <ul style="list-style-type: none"> • Reduktion der Mortalität und Morbidität • Verbesserung d.NYHA-Klasse, • Erhöhte Lebensqualität

¹ Zur besseren Übersicht sind die vollständigen Studiennamen lediglich im Abkürzungsverzeichnis im Anhang zu finden.

² SR = Sinusrhythmus

³ VHF = Vorhofflimmern

Die Echo-CRT-Studie (Echocardiography Guided Cardiac Resynchronization Therapy) [94] und auch LESSER-EARTH (The Evaluation of Resynchronization Therapy for Heart Failure) [95] zeigten, dass herzinsuffiziente Patienten mit einer eingeschränkten EF \leq 35 % und einer QRS-Dauer $<$ 130 ms bzw. $<$ 120 ms nicht von einer CRT-Implantation profitieren. In IMPROVE-HF (Registry to Improve the Use of Evidence-Based Heart Failure Therapies in the Outpatient Setting) [96] konnte 2014 erneut eine reduzierte 24-Monats-Mortalität im gleichen Maße für Männer und Frauen bewiesen werden.

Zusammengefasst ist die CRT ein Meilenstein in der Therapie der Herzinsuffizienz und stellt heute einen festen Bestandteil in der klinischen Versorgung herzinsuffizienter Patienten dar.

1.2.3 Indikationen

Die Indikationsstellung für eine CRT-Implantation wird nach wie vor intensiv untersucht, besonders im Hinblick auf die hohe Rate an Non-Respondern (bis zu 40 % [97]). So konnten bisher eine ischämische Ätiologie der Herzinsuffizienz, Fehlen einer mechanischen Dyssynchronie, größere Myokardvernarbungen, Vorhandensein eines RSB (Rechtsschenkelblock) und eine QRS-Dauer < 130 ms als negative Prädiktoren für den Erfolg der CRT identifiziert werden [28,94,98]. Tabelle 3 fasst die aktuellen Indikationen nach den ESC-Leitlinien zusammen.

Tabelle 3: Indikationen zur CRT-Implantation gemäß ESC-Leitlinien

Erkrankung	Empfehlung gemäß ESC-Leitlinien 2013 und 2016 [10,99]
Patienten im Sinusrhythmus	
Herzinsuffizienz, QRS \geq 150 ms, LSB ¹ , LVEF \leq 35 %	Klasse I, Level A
Herzinsuffizienz, QRS \geq 150 ms, kein LSB, LVEF \leq 35 %	Klasse IIa, Level B
Herzinsuffizienz, QRS 130-149 ms, LSB, LVEF \leq 35 %	Klasse I, Level B
Herzinsuffizienz, QRS 130-149 ms, kein LSB, LVEF \leq 35 %	Klasse IIb, Level B
NYHA III – IV, VHF ² , LVEF \leq 35 %, QRS \geq 130 ms	Klasse IIa, Level B
Herzinsuffizienz mit Indikationen für ventrikuläres Pacing und höhergradigem AV-Block ³ , unabhängig von NYHA-Klasse	Klasse I, Level A
ICD-Patienten mit progredienter Herzinsuffizienz und hohem RV ⁴ -Pacing (Upgrade)	Klasse IIb, Level B
QRS-Dauer < 130 ms: CRT kontraindiziert	Klasse III, Level A
Patienten mit permanentem VHF	
Herzinsuffizienz, QRS \geq 120 ms, EF \leq 35 %, NYHA III/IV trotz optimaler medikamentöser Therapie; falls BiV-Pacing ⁵ zu gering AV-Knoten-Ablation zusätzlich	Klasse IIa, Level B

¹ LSB = Linksschenkelblock

² VHF = Vorhofflimmern

³ AV-Block = atrioventrikulärer Block

⁴ RV = rechter Ventrikel

⁵ BiV-Pacing = Biventrikuläres Pacing

Bisher gibt es erst vereinzelte Untersuchungen zum Vergleich zwischen CRT-P und CRT-D. Nur in zwei größeren Studien (REVERSE und COMPANION) wurde überhaupt zwischen den beiden Devices unterschieden [100], allerdings nicht mit dem Ziel des direkten Vergleichs. Bei stabiler Herzinsuffizienz, einer Lebenserwartung von mindestens einem Jahr, ischämischer Genese und Fehlen von Begleiterkrankungen wird von der ESC und DGK (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie) eher eine CRT-D-Implantation favorisiert [49,99].

1.2.4 Implantation der Elektroden

Die Implantation der Elektroden erfolgt über einen transvenösen Zugang, bevorzugt über die V.cephalica oder V.subclavia [101].

Wird ein CRT-Device implantiert, erfolgt zunächst die Platzierung der RV-Elektrode [102], während die RA-Elektrode (rechtsatriale Elektrode) meist erst nach der LV-Elektrode eingeführt wird [14]. Für deren Platzierung muss der Koronarsinus (CS) lokalisiert und sondiert werden, meist direkt oder über einen Over-the-wire-Führungskatheter [103]. In den ESC-Leitlinien von 2013 wird eine Positionierung der Elektrode im Bereich der spätesten intrinsischen Aktivierung empfohlen, apikale Positionen sollten vermieden werden [99,104]. Die Verankerung der LV-Elektrode erfolgt nach Entfernung des Führungsdrahtes passiv [14]. Für alle 3 Elektroden muss eine Messung der Sondenparameter nach Entfernen des Führungsdrahtes erfolgen. Tabelle 4 gibt den messtechnischen Erwartungshorizont der Elektroden an.

Tabelle 4: Intraoperative Messwerte der RA-, RV- und LV-Elektrode

Parameter	Optimal	Akzeptabel
Sensing RA	$\geq 2,5 \text{ mV}$	1 – 2,5 mV
Reizschwelle RA	$\leq 1 \text{ V}$	$\leq 1,5 \text{ V}$
Sensing RV	$\geq 8 \text{ mV}$	$\geq 4 \text{ mV}$
Reizschwelle RV	$\leq 0,5 \text{ V}$	$\leq 1 \text{ V}$
Reizschwelle LV	$\leq 2 \text{ V}$	2-3 V
Impedanz (RA, RV und LV)	300 – 1500 Ohm	

Modifiziert nach [14]

Durch die epikardiale Lage der LV-Elektrode ist deren Fixation erschwert, was zu einer höheren Reizschwelle (akzeptiert werden Werte bis zu 2-3 Volt [14]) und größeren Fluktuationen derselbigen führt [105]. Zusätzlich zur Messung der Sondenparameter muss eine unerwünschte extrakardiale Mitstimulation in Form einer Stimulation des Nervus phrenikus (PNS) durch Stimulation mit 10 Volt/0.5 ms ausgeschlossen werden [14,106]. Im Falle einer intraoperativ auftretenden PNS kann die mechanische oder elektrische (via Änderung des Strompfades bei multipolaren Sonden) Umpositionierung der LV-Sonde erforderlich werden.

Das Aggregat wird dann in der Mehrzahl der Fälle links subpektoral implantiert [107].

1.2.5 Perioperative Komplikationen

Bei der Implantation eines CRT-Aggregates muss in 10-16 % der Fälle mit peri- oder postoperativen Komplikationen gerechnet werden [85,108–114], wohingegen die perioperative Letalität mit unter 1% sehr niedrig liegt [114–117]. Die möglichen Komplikationen umfassen die gleichen Probleme, die bereits von Schrittmacher- und ICD-Implantationen bekannt sind:

- Perforation mit Perikardtamponade (1 %) [118]
- Hämato- und Pneumothorax (1 %) [109,114,119,120]
- Elektrodendislokationen und -defekte (2-5 %) [112,121–125]
- Infektion (0,7 – 3 %) [108,126–128]
- Hämatome (5-10 %) [99,122,129,130]
- Apoplex oder Transitorische Ischämische Attacke (TIA) (0,1 %) [116]
- Myokardinfarkt (< 0,1 %) [125]
- Wundheilungsstörungen

Durch die aufwändigere Implantation ist das Komplikationsrisiko bei CRT insgesamt höher als bei einer Schrittmacher- oder ICD-Implantation [131,132]. Insbesondere können bei der CRT-Implantation weitere spezifische Komplikationen auftreten, bedingt durch das Einbringen der linksventrikulären Elektrode in den Koronarsinus:

- Koronarsinusdissektion oder -perforation mit/ohne Perikardtamponade (1,3 – 3,5 %) [114,120,122]
- Komplikationen bzgl. der LV-Sonde (5-10 %) [117,133]

In nur etwa 2-4 % der Fälle ist eine transvenöse Platzierung der LV-Elektrode im Koronarsinus aufgrund der auftretenden Komplikationen nicht möglich [85,111].

1.2.6 Elektrodenprobleme im Verlauf

Elektrodenprobleme stellen im Rahmen der kardialen Resynchronisationstherapie die häufigste Komplikation sowohl akut [134] als auch im Rahmen des Follow-Up dar [123,135] und erfordern bei etwa 5-10 % der Patienten eine operative Revision [85,120]. Nach einer Analyse des Deutschen Herzschrittmacher- und Defibrillator-Registers waren Sondenprobleme für über die Hälfte der Revisionseingriffe in den Jahren 2015 bis 2017 ursächlich [135]. Dabei ist die LV-Elektrode deutlich häufiger betroffen als die RA- und RV-Elektroden [122]. Oftmals gehen Änderungen der Sondenparameter (Reizschwellenanstieg, Änderung der Impedanz) den klinischen Anzeichen voraus [136]. Isolationsdefekte können sich durch eine verminderte Impedanz (insbesondere Werte < 300 Ohm [137]), Over- oder Undersensing oder Stimulationsverlust bemerkbar machen. Bei einem Sondenbruch, der sich durch einen Anstieg der Impedanz auf Werte > 1500 Ohm zeigen kann [137], kann es im Falle eines CRT-D auch zu inadäquaten Schockabgaben kommen [121,138]. Besonders problematisch sind Mikro- und Makrodislokationen, die zu einem Anstieg der Impedanz [137], Erhöhung der LV-Reizschwelle (bis zu 30 % der CRT-Patienten [139]), Captureverlust (9 % bei CRT-D-Patienten [140]) oder einer unerwünschten Stimulation des N.phrenikus führen können.

1.2.7 Stimulation des Nervus phrenikus (PNS)

Bis zu ein Drittel der CRT-Patienten leidet im Laufe der Behandlung an einer unerwünschten Stimulation des Nervus phrenikus (PNS) [141,142], die teils zu intolerablen Zwerchfellkontraktionen führt [143]. Dies ist auf die anatomisch enge Lagebeziehung zwischen dem Koronarvenensinus und dem linken Nervus phrenikus zurückzuführen. Dabei zeigt der genaue Verlauf des Nerven große individuelle Unterschiede [144–148].

Um diese unerwünschte extrakardiale Stimulation zu vermeiden, ist intraoperativ eine Bestimmung der LV-Stimulationsschwelle und Phrenikusreizschwelle mit 10 V bei 0,5 ms unerlässlich [149]. Eine PNS zeigt sich hierbei bei bis zu 30 % der Patienten [150], lässt sich aber oftmals durch die Wahl eines anderen Strompfades (bei 85 % der Patienten zumindest eine Programmieroption ohne induzierbare PNS [151,152]),

Umpositionieren der LV-Elektrode in eine andere geeignete Vene oder durch Verschieben der Elektrode im Gefäß beseitigen. Nach Studienlage fand sich ein höheres Risiko bei programmierter LVTip – RVCoil- Konfiguration [142], während die LVTip – LVRing-Konfiguration günstiger zu sein scheint [146,153]. Bezüglich der Elektrodenplatzierung zeigte sich die höchste PNS-Inzidenz bei apikaler und mittig-lateraler Position [154], außerdem sollte ein möglichst großer Abstand zur RV-Elektrode eingehalten werden [149]. Ebenso wurden weibliches Patientengeschlecht [155], Untergewicht [109] und eine geringere Erfahrung des Operateurs [112] bzw. eine niedrige Anzahl an Implantationen pro Jahr in der durchführenden Klinik [109] als Risikofaktoren für eine erhöhte PNS-Inzidenz identifiziert. Sollte trotz Ausschöpfung aller Optionen weiterhin eine PNS unter High-Output-Stimulation auftreten, wird die Elektrodenposition mit dem größten Abstand zwischen LV-Reizschwelle und Phrenikusreizschwelle gewählt [149]. In nur etwa 5 % der Fälle ist letztendlich eine laterale LV-Platzierung aufgrund nicht beherrschbarer PNS nicht möglich [91,143].

Trotz sorgfältiger intraoperativer Testung tritt eine PNS bei 10-15 % der Patienten [152,154] erstmals im postoperativen Verlauf auf, denn bei vielen Patienten kommt es erst in aufrechter Körperposition oder in Linksseitenlage zu einer extrakardialen Stimulation [141,145]. Eine postoperativ neu auftretende PNS kann aber auch ein erster Hinweis auf eine Dislokation der LV-Elektrode sein, die bei bis zu 10 % der Patienten vorkommt [77]. Zunächst erfolgt ein Behandlungsversuch durch „electronic repositioning“ (Wahl eines anderen Strompfads) [142]. Bei etwa 2-5 % aller Patienten ist allerdings ein Revisionseingriff nötig, um die PNS zu beherrschen [141,149,154].

1.3 Zielsetzung

Probleme mit der LV-Elektrode (Alteration der funktionellen Sondenparameter und Dislokationen) und die unerwünschte Phrenikusstimulation stellen somit die häufigsten Komplikationen nach einer CRT-Implantation dar [77,132], erfordern bei bis zu 2% sogar ein Abschalten des CRT-Devices [141,152] und limitieren damit den Therapieerfolg beträchtlich.

Wie bereits aufgeführt, sind unterschiedliche Risikofaktoren für das Auftreten von postoperativen Sondenkomplikationen bekannt. Bis dato wurde allerdings der Einfluss der intraoperativen Atemphysiologie noch nicht untersucht. Während früher

eine linksanteriore Thorakotomie bzw. später ein thorakoskopisches Vorgehen zur epikardialen Platzierung der Elektroden nötig waren und eine Intubationsnarkose erforderten [156], reduzierte die Entwicklung transvenöser Elektrodensysteme auch den Anästhesiebedarf. So bestätigten Tung et al. bereits 1995, dass eine nicht-thorakoskopische ICD-Implantation auch ohne Generalanästhesie durchgeführt werden kann [157]. Pinosky et al. [158] konstatierten 1996 für ICD-Implantationen unter Lokalanästhesie eine geringere perioperative Komplikationsrate und eine kürzere Verweildauer im Krankenhaus und Schmitt et al. [159] ergänzten eine kürzere Operationsdauer im Vergleich zur Generalanästhesie. Diese Ergebnisse konnten auch für CRT-Patienten bestätigt werden [160–162].

Heute sind im klinischen Alltag zwei Vorgehensweisen üblich: entweder eine Lokalanästhesie mit ggf. Analgosedierung und Spontanatmung (SA) oder eine Intubationsnarkose mit kontrollierter mechanischer Beatmung (CMV) [163,164]. In Abhängigkeit von der Anästhesieform ist dabei kein Unterschied hinsichtlich Mortalität und postoperativem Outcome zu beobachten [161,165,166].

Allerdings könnte sich ein Wechsel zwischen intra- und postoperativer Atemphysiologie auf die postoperative Sondenfunktion bzw. das Auftreten einer PNS auswirken. Die LV-Sonde ist dabei aufgrund ihrer epikardialen Lage für eine Fehlfunktion (z.B. durch Mikrodislokation) sowie ihrer anatomischen Nähe zum linken N. phrenikus in besonderem Maße gefährdet.

Wird die Implantation unter Lokalanästhesie durchgeführt, atmet der Patient weiterhin spontan. Während der Inspiration wird durch die Erweiterung des Thorax ein subatmosphärischer alveolärer Druck aufgebaut, der einen Gasfluss in die Lunge zum Druckausgleich bewirkt [167]. Der Großteil der Atemarbeit wird durch das Zwerchfell geleistet, das sich dabei um bis zu 12 cm zwischen In- und Expiration verschiebt [168]. In Intubationsnarkose ist hingegen aufgrund der Reduktion des Atemantriebs und Ausfalls der Schutzreflexe im Bereich der Atemwege eine kontrollierte mechanische Beatmung (CMV) notwendig [169]. Die Atemarbeit wird hierbei von einer mechanischen Einheit übernommen, im Gegensatz zur Spontanatmung werden Lunge und Thoraxwand mittels erzeugtem supraatmosphärischen Druck passiv gedehnt [167].

Abbildung 7 stellt die intrathorakalen Druckverhältnisse bei SA und CMV gegenüber.

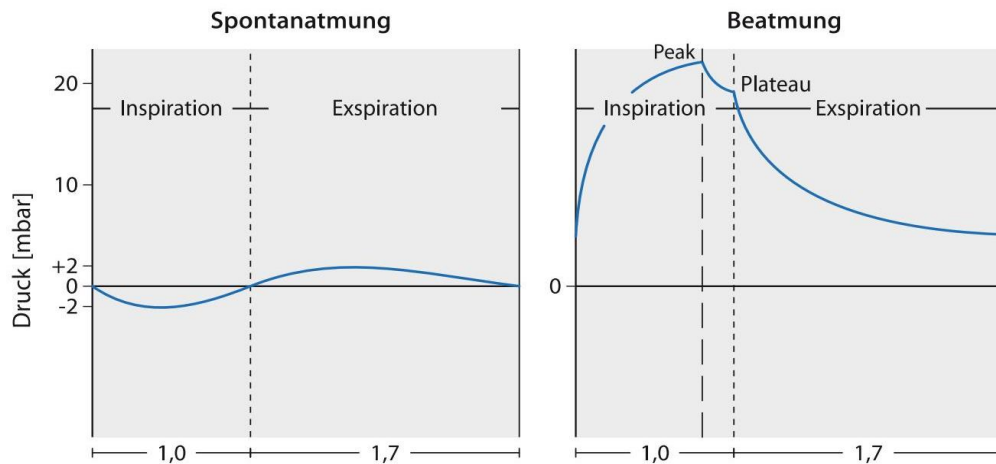


Abbildung 7: Vergleich Atemwegsdruck Spontanatmung vs. Kontrollierte mechanische Beatmung [167]

Ein weiterer Unterschied liegt neben den veränderten intrathorakalen Druckverhältnissen in der überwiegenden Bewegung der ventralen Diaphragmaanteile unter mechanischer Beatmung, während bei aktiver Atmung auch die dorsalen Anteile an der Bewegung teilnehmen (Abbildung 8) [167,170].

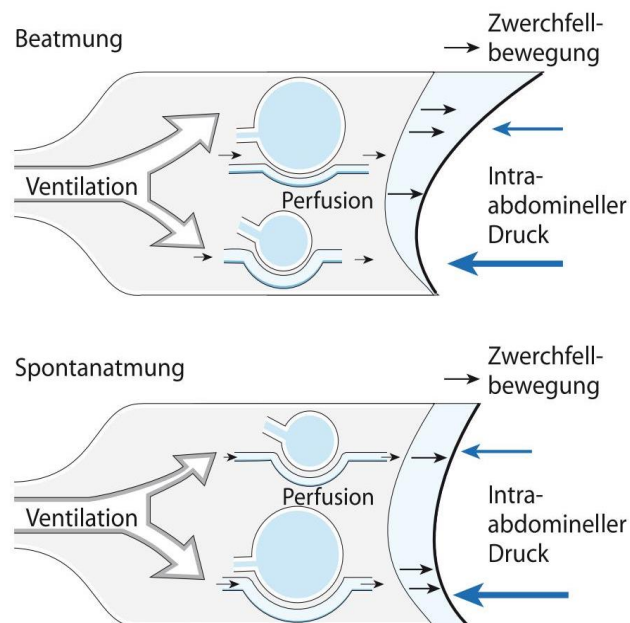


Abbildung 8: Darstellung Zwerchfellexkursion bei kontrollierter mechanischer Beatmung vs. Spontanatmung [167]

Außerdem führen Beatmung und Vollnarkose zu einer Abnahme der FRC (funktionelle Residualkapazität) um bis zu 20%, was zu einer Verschlechterung des Perfusions-Ventilations-Verhältnisses führt. Um dieser entgegenzuwirken, wird zum Einen das Atemhubvolumen gesteigert, zum Anderen kommt oft eine Beatmung mit positivem endexpiratorischen Atemwegsdruck (PEEP) zum Einsatz, d.h. auch in Expiration wird ein supraatmosphärischer Druck aufrechterhalten, sodass ein zusätzliches Restvolumen in der Lunge verbleibt und damit einem endexpiratorischen Kollaps der Alveolen entgegengewirkt wird [167].

Der erhöhte intrathorakale Druck bewirkt zudem hämodynamische Veränderungen: der venöse Rückstrom nimmt ab, was zu einer verminderten rechtsatrialen Füllung und einer Reduktion der rechtsventrikulären Vorlast führt, während die Nachlast steigt. Auch linksatriale und linksventrikuläre Füllung werden verringert, wodurch das Herzzeitvolumen (HZV) und auch der arterielle Blutdruck sinken. Durch die Kompression der Vorhöfe und Kammern kommt es nicht nur zu einer verminderten Ventrikelfüllung, sondern auch zu einer eingeschränkten Kontraktilität des Myokards [163,167]. Alle genannten atemphysiologischen und hämodynamischen Veränderungen können dabei in Abhängigkeit vom Körpergewicht in unterschiedlicher Intensität auftreten.

Die vorliegende Studie untersucht, ob die intraoperativ zugrunde liegende Atemphysiologie (SA vs. CMV mit konsekutiver Veränderung der intrathorakalen Druckverhältnisse, Diaphragmabewegungen und Hämodynamik) die postoperative Funktion der linksventrikulären Sonde bzw. das Auftreten von unerwünschten Ereignissen (UE) beeinflusst. Dazu wurden die funktionellen Parameter (FLP) der LV-Sonde (Reizschwelle und Impedanz) sowohl intraoperativ als auch in zwei postoperativen Kontrollen gemessen und postoperativ auftretende unerwünschte Ereignisse (UE = Reizschwellenanstieg, Capture-Verlust, Dislokation, PNS) im Follow-Up untersucht. Zusätzlich wurde der Einfluss des jeweiligen Body Mass Index (BMI) des Patienten mitberücksichtigt.

2 Patientengut, Material und Methode

2.1 Patientenkollektiv und Studiendesign

Die nicht-randomisierte, retrospektive multizentrische Studie wurde in zwei Kliniken durchgeführt: im Helios Klinikum München West und im Rotkreuzklinikum München. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität München genehmigt (No. 17-325) und im Deutschen Register Klinischer Studien in Freiburg registriert (No. DRKS00012406). Im Zeitraum von 10/2009 bis 05/2016 wurden patientenbezogene und messtechnische Daten im Rahmen der in dieser Zeit durchgeführten CRT-Implantationen gesammelt. Die Datenanalyse erfolgte mittels retrospektiver Datenbankauswertung.

Patienten mit folgenden Kriterien wurden in die Studie eingeschlossen:

- Alter \geq 18 Jahre
- Leitliniengerechte Indikation zur CRT-Therapie
- Erfolgreiche Implantation eines CRT-P oder CRT-D-Aggregates

Ausschlusskriterien waren:

- Alter $<$ 18 Jahre
- Nicht platzierbare LV-Elektrode
- Nicht beherrschbare intraoperative PNS
- Fehlende Follow-Up-Daten nach Implantation

Nicht beherrschbare PNS wurde definiert als ubiquitäres Auftreten von PNS unter LV-Stimulation während der LV-Sonden-Implantation, was somit die Implantation der LV-Elektrode unmöglich machte.

Eine schriftliche Einverständniserklärung aller Patienten lag vor.

2.2 Präoperative Diagnostik

Bei allen Patienten wurden zum Zeitpunkt der Aufnahme eine ausführliche Anamnese und folgende patientenbezogene Daten erhoben:

- Alter
- Größe und Gewicht zur Berechnung des BMI (Body-Mass-Index)

- Indikation zur CRT-Implantation (ischämische, dilatative, hypertrophe oder arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie oder Kanalopathie)
- Kardiologische Begleiterkrankungen (z.B. Vorhofflimmern, AV-Block, Hypertonus oder KHK)
- Antiarrhythmische Medikation
- NYHA-Klasse

Zusätzlich erhielt jeder Patient vor Implantation ein 12-Kanal-EKG sowie eine Echokardiographie mit Bestimmung der LVEF und des linksventrikulären enddiastolischen Durchmessers (LVEDD).

2.3 CRT Implantation: Technik

Die CRT-Implantation erfolgte nicht randomisiert entweder in Intubationsnarkose mit CMV und ggf. medikamentöser Muskelrelaxation oder unter Lokalanästhesie mit Analgosedierung in SA. Der operative Eingriff wurde in beiden Zentren von erfahrenen Operateuren durchgeführt. Nach rechts- oder linksseitiger infraclaviculärer Hautinzision erfolgte der venöse Gefäßzugang via Präparation und Inzision der V. cephalica oder durch Punktion der V. subclavia. Über Seldinger-Technik wurden handelsübliche Schleusen zur Platzierung der intrakardialen Sonden im Gefäßbett positioniert. Die Platzierung der RA- (im hohen rechten Atrium oder im rechten Vorhofohr), RV- (apikal/septal) und LV-Sonde erfolgte unter radiologischer und elektrischer Kontrolle (Beurteilung der Sondenparameter) gemäß der Leitlinienempfehlungen. Die LV-Sonde wurde nach Sondierung des ostialen Koronarvenensinus durch eine zuvor eingewechselte handelsübliche lange Führungsschleuse - so möglich - in einer posterioren oder lateralen Koronarsinusvene in „over the wire“-Technik platziert. Im Falle eines intraoperativen Auftretens von PNS (bei 10 V/0.5 ms) erfolgte die anatomische Umpositionierung oder elektronische Umprogrammierung der Sonde, bis keine PNS mehr auftrat. Nach erfolgreicher Sondenplatzierung wurden die Schleusen in „splitting“-Technik entfernt sowie die Sonden mit Nahtmaterial in Standardtechnik fixiert. Daraufhin folgte die Konnektion der Sonden mit dem Aggregat sowie die Platzierung des Aggregats vorzugsweise subkutan oder submuskulär nach vorangegangener Präparation der Aggregattasche. Abschließend wurde ein schichtweiser Wundverschluss durchgeführt.

Die Sondenparameter wie Sensing, Impedanz und Reizschwelle wurden intraoperativ getestet und ebenso wie der programmierte Strompfad dokumentiert. Gerätetyp (CRT-D oder CRT-P), Anästhesieform (Analgesiedierung mit SA oder Intubationsnarkose mit CMV), OP-Dauer und etwaige perioperative Komplikationen wurden ebenfalls festgehalten.

2.4 Nachsorgeuntersuchungen

Folgende Parameter wurden im Rahmen des ersten Follow-Ups (FU-I) noch während des Krankenhausaufenthaltes bzw. bei einem erneuten ambulanten Follow-Up (FU-II) nach 1-3 Monaten dokumentiert:

- FLP aller Elektroden (Wahrnehmung, Reizschwelle und Impedanz)
- Auftreten unerwünschter Ereignisse (UE) wie Sondendysfunktion oder Sondendislokation, PNS, notwendige LV-Revisionen
- ATP oder Schockabgaben bei CRT-D Aggregaten
- Anteil der biventrikulären Stimulation in Prozent
- Programmierter Strompfad

2.5 Dokumentation der Daten

Alle patientenbezogenen und prozeduralen Daten wurden routinemäßig im klinischen Informationssystem (KIS) des jeweiligen Zentrums dokumentiert und gespeichert. Die Sammlung der benötigten Daten aus dem Zeitraum 10/2009 bis 05/2016 erfolgte zur statistischen Analyse durch Übertrag in eine zu diesem Zweck angelegte zentrale Datenbank.

2.6 Statistische Analyse

Im Rahmen der deskriptiven Statistik werden die Daten als Mittelwert \pm Standardabweichung, Absolutwert oder Prozentwert angegeben.

Um auch einen subklinischen Effekt der intraoperativen Atemphysiologie (SA vs. CMV) auf die FLP zu identifizieren, wurde der Deltawert aus den jeweiligen Reizschwellenwerten bzw. der Impedanz zwischen Baseline (CRT-Implantation) und FU-I bzw. Baseline und FU-II gebildet. Anschließend wurde eine Kovarianzanalyse (ANCOVA) unter Einbezug der jeweiligen Deltawerte durchgeführt. Dabei wurden die jeweiligen FLP während Baseline und die BMI-Klasse gemeinsam berücksichtigt. Ein BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$ wurde als übergewichtig deklariert. Die p-Werte der Einflussfaktoren

wurden angegeben, ein p-Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant gewertet. Die graphische Darstellung der gebildeten Deltawerte wurde als Boxplot ausgegeben, unterteilt nach Atemphysiologie (SA vs. CMV) und BMI (\leq bzw. $> 30 \text{ kg/m}^2$).

Die Inzidenz der UE in Abhängigkeit von der intraoperativen Atemphysiologie wurde mit Hilfe eines logistischen Regressionsmodells untersucht. Für die Überprüfung der statistischen Signifikanz wurde der Wald-Test angewandt. Die graphische Darstellung erfolgte hier durch Balkendiagramme, ebenfalls unterteilt nach Atemphysiologie (SA vs. CMV) und BMI (\leq bzw. $> 30 \text{ kg/m}^2$).

Mittels Wilcoxon Rangsummentest für kontinuierliche Daten und exaktem Fisher Test für kategoriale Variablen wurde die Homogenität zwischen den beiden Vergleichsgruppen (SA vs. CMV) zum Ausgangszeitpunkt überprüft.

3 Ergebnisse

3.1 Allgemeine Patientenübersicht

Im Zeitraum zwischen 10/2009 und 05/2016 wurden in den beiden Kliniken 198 Patienten einer CRT-Implantation unterzogen. Bei 33 dieser Patienten waren im KIS keine vollständigen Datensätze während Baseline oder FU-I dokumentiert, sodass letztlich 165 Patienten mit einem mittleren Alter von 70 ± 10 Jahren und einem BMI von 26 ± 5 kg/m² in die statistische Analyse eingeschlossen werden konnten. Die Patientencharakteristika in Abhängigkeit der jeweiligen Gruppe (SA vs. CMV) werden in Tabelle 5 dargestellt. Einzig die Geschlechterverteilung zeigte sich signifikant unterschiedlich ($p = 0,027$), alle anderen Parameter zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Tabelle 5: Patientencharakteristika

	Gesamt	SA	CMV	p-Wert
Patienten (n)	165	92	73	-
Geschlecht m/w (n)	125 / 40	76 / 16	49 / 24	0,027
Alter (Jahre)	70 ± 10	70 ± 10	70 ± 10	0,813
BMI (kg/m²)	26 ± 5	26 ± 5	26 ± 5	0,647
EF (%)	29 ± 11	29 ± 11	30 ± 10	0,905
LVEDD (mm)	58 ± 21	60 ± 24	58 ± 16	0,133
LSB (ms)	159 ± 48	156 ± 31	162 ± 61	0,264
Arterielle Hypertonie (n)	129	67	62	0,087
Persistierendes VHF (n)	48	31	17	0,169
KHK (n)	89	55	34	0,083
Primär/Sekundärprävention (n)	152 / 13	87 / 5	65 / 8	0,247

3.2 Prozedurale Daten

138 der Patienten erhielten ihr CRT-Aggregat im Helios Klinikum München West, 27 Patienten im Rotkreuzklinikum München. Bei $n = 4$ (2,4 %) der Patienten kam es intraoperativ initial zu PNS, das aber durch Umpositionierung der LV-Sonde oder Umprogrammieren des Strompfades beherrscht werden konnte, sodass bei allen Patienten die LV-Elektrode primär erfolgreich platziert werden konnte.

92 (56 %) der 165 Patienten erhielten ihr CRT-Device unter Lokalanästhesie mit Spontanatmung (SA), 73 Patienten (54 %) in Intubationsnarkose mit kontrollierter mechanischer Beatmung (CMV). Tabelle 6 fasst die prozeduralen Daten zusammen.

Tabelle 6: Prozedurale Daten

	Gesamt	SA	CMV	p-Wert
Anästhesieart (n)	165	92	73	-
CRT-D / CRT-P (n)	144 / 21	81 / 11	63 / 10	0,815
OP-Dauer (min)	151 ± 55	147 ± 55	157 ± 54	0,406

3.3 Intraoperative Sondenparameter

Tabelle 7 zeigt die intraoperativ (Baseline) gemessenen Sondenparameter aller 3 implantierten Elektroden. Eine Datenerhebung war zu diesem Zeitpunkt für jeden der 165 Patienten möglich. Die LV-Impedanzwerte bewegten sich in einem Bereich von 300 bis 1701 Ohm, die LV-Reizschwellen zwischen 0,3 und 3,125 V/0,5 ms.

Tabelle 7: Intraoperative Sondenparameter (Baseline)

Elektrode	Sensing (in mV)	Reizschwelle (in V/0,5 ms)	Impedanz (in Ohm)
RA	2,74 ± 1,52	0,91 ± 0,64	261,62 ± 144,49
RV	12,99 ± 5,74	0,76 ± 0,33	621,02 ± 189,90
LV	13,00 ± 7,88	1,25 ± 0,74	882,86 ± 300,48

3.4 Sondenparameter im Follow-Up

Das FU-I erfolgte 3 ± 5 Tage nach Implantation. Zu diesem Zeitpunkt konnten für alle 165 Patienten die FLP und eventuell auftretende UE dokumentiert werden. Tabelle 8 fasst die in FU-I gemessenen Elektrodenparameter aller implantierten Elektroden zusammen.

Tabelle 8: Sondenparameter in FU-I

Elektrode	Sensing (in mV)	Reizschwelle (in V/0,5 ms)	Impedanz (in Ohm)
RA	2,29 ± 1,35	0,82 ± 0,74	415,39 ± 80,10
RV	10,71 ± 3,08	0,78 ± 0,52	495,11 ± 144,53
LV		1,58 ± 1,14	669,33 ± 242,54

Das FU-II erfolgte 36 ± 53 Tagen nach Device-Implantation. Bei 40 (24 %) der 165 in die Studie eingeschlossenen Patienten waren im jeweiligen KIS keine Daten zur 2.

Nachkontrolle hinterlegt, da die ambulante Nachsorge andernorts erfolgte. Aus Tabelle 9 werden die in FU-II gemessenen Elektrodenparameter ersichtlich.

Tabelle 9: Sondenparameter in FU-II

Elektrode	Sensing (in mV)	Reizschwelle (in V/0,5 ms)	Impedanz (in Ohm)
RA	2,39 ± 1,67	0,96 ± 1,22	417,34 ± 94,27
RV	11,09 ± 3,04	0,81 ± 0,56	488,68 ± 106,64
LV		1,39 ± 0,95	732,93 ± 293,13

3.5 Einfluss der intraoperativen Atemphysiologie auf die FLP

Insgesamt stieg bei 12 (7,3%) der 165 Patienten die LV-Reizschwelle im Verlauf um mehr als 1,5 Volt im Vergleich zum Ausgangswert an.

Bei 8 der 165 Patienten (4,8 %) war ein Anstieg der LV-Reizschwelle um > 1,5 V in FU-I im Vergleich zur Baseline zu dokumentieren. Für 4 dieser Patienten waren im KIS keine Daten zu FU-II hinterlegt, bei 3 Patienten sank die Reizschwelle wieder. Nur einer der Patienten wies auch in FU-II eine LV-Reizschwelle > 1,5 V höher als noch während Baseline auf. Ferner zeigte sich während FU-II bei 4 weiteren Patienten ein LV-Reizschwellen-Anstieg um > 1,5 V, somit hatten insgesamt 5 der 165 Patienten (3 %) in FU-II eine im Vergleich zur Baseline um mehr als 1,5 Volt erhöhte LV-Reizschwelle.

Im Vergleich mit dem Ausgangswert ließ sich bei 16 Patienten (10 %) ein Anstieg der LV-Impedanz in FU-I um > 100 Ohm beobachten, bei 108 Patienten (65 %) ein Abfall um mehr als 100 Ohm, bei 41 Patienten (25 %) blieben die Werte konstant. Die Impedanzen lagen in einem Bereich zwischen 310 und 2075 Ohm.

In FU-II wurden LV-Impedanzwerte zwischen 330 und 2850 Ohm gemessen. Bei 29 Patienten (18 %) stieg der Wert im Vergleich zur Baseline um mehr als 100 Ohm an, bei 63 (38 %) fiel er um mehr als 100 Ohm ab, beim Rest der Patienten blieb die LV-Impedanz innerhalb dieser Bandbreite konstant.

5 Patienten (3 %) zeigten initial LV-Impedanzen von mehr als 1500 Ohm (1503 – 1701 Ohm), bei jedem davon normalisierten sich die Werte im Verlauf. Nur ein Patient (0,6 %) fiel nach anfangs normalen Werten in FU-I und auch FU-II neben

Auftreten von PNS auch durch stark erhöhte LV-Impedanzen auf und musste sich letztendlich auch einem Revisionseingriff unterziehen.

Unter Anwendung des ANCOVA-Modells ließen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Deltawerte der FLP zwischen Baseline und FU-I bzw. Baseline und FU-II finden. Die p-Werte der LV-Reizschwelle zwischen Baseline und FU-I betrugen 0,777 im Hinblick auf die intraoperative Atemphysiologie und 0,242 unter gleichzeitiger Berücksichtigung des BMI. Zwischen Baseline und FU-II lagen die p-Werte bei 0,359 (bezogen auf Atemphysiologie) und 0,141 (unter Mitberücksichtigung des BMI).

Für das Delta der Impedanzwerte zwischen Baseline und FU-I lagen die p-Werte bei 0,362 (bezogen auf Atemphysiologie) und 0,490 (unter Mitberücksichtigung des BMI), zwischen Baseline und FU-II bei 0,934 (bezogen auf Atemphysiologie) und 0,048 (unter Mitberücksichtigung des BMI). Abbildung 9 zeigt die Boxplots, die die unterschiedlichen Deltawerte der FLP demonstrieren.

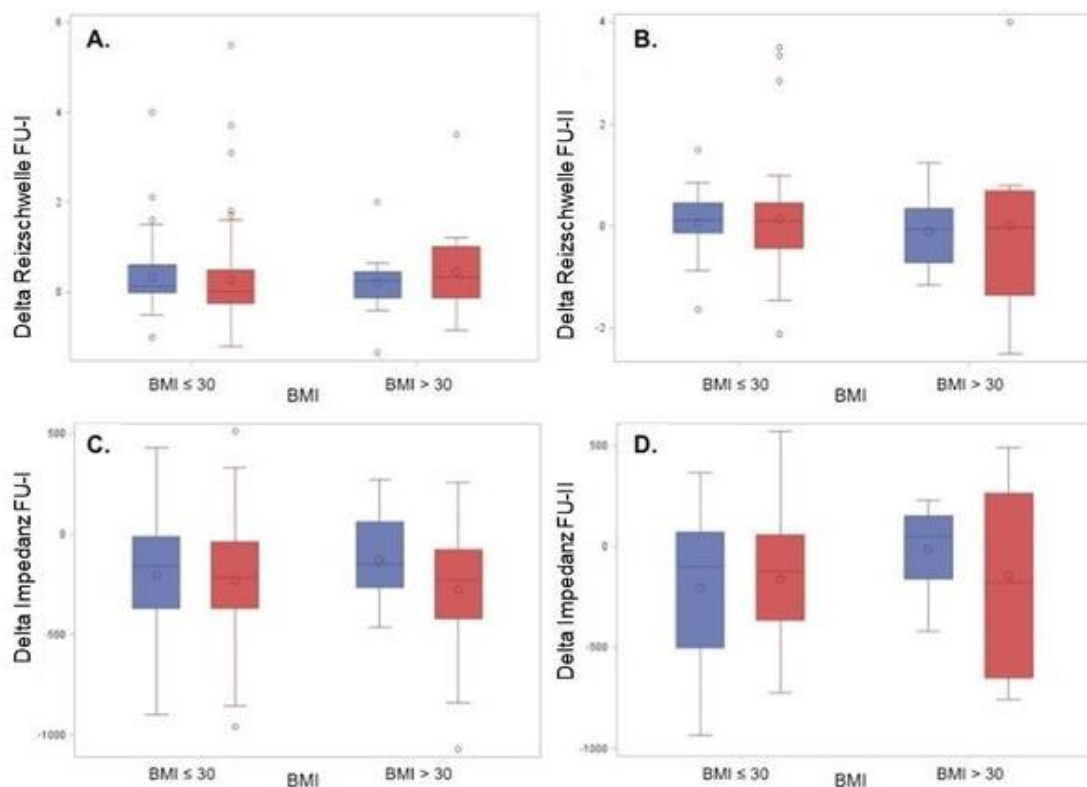


Abbildung 9: Deltawerte der Reizschwelle (A/B) und Impedanz (C/D) der LV-Elektrode als Funktion der intraoperativen Atemphysiologie (links/blau = CMV, rechts/rot = SA) und unter Berücksichtigung des BMI.

3.6 Einfluss der intraoperativen Atemphysiologie auf UE

Im Rahmen des Follow-Up kam es bei insgesamt 36 (22 %) der Patienten zu UE in Form einer LV-Sondendysfunktion, -dislokation oder einer PNS. Bei 26 (15 %) der Patienten trat postoperativ erstmalig eine PNS auf, 16 davon aus der SA-Gruppe, 10 aus der CMV-Gruppe. Bei 5 (3 % aller Patienten) dieser 26 Patienten machte dies eine Repositionierung der LV-Elektrode notwendig. Bei weiteren 10 (6 %) Patienten erforderte eine LV-Sonden-Dysfunktion (Dislokation oder Capture-Verlust) eine Revision. Somit mussten sich insgesamt 15 (9 %) der 165 Patienten einem Revisionseingriff unterziehen. Abbildung 10 zeigt den Anteil der Revisionseingriffe grafisch auf.

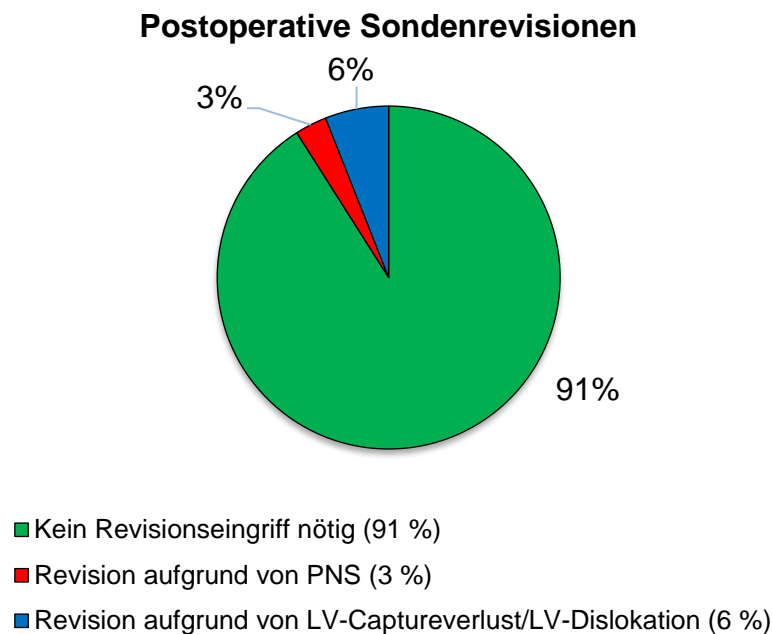


Abbildung 10: Sondenrevision im postoperativen Verlauf

Die Inzidenz der UE stand dabei weder mit der jeweiligen intraoperativen Atemphysiologie ($p=0,53$) noch mit einem BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$ ($p=0,33$) in Verbindung. Zwar zeigte sich eine Tendenz zu einer höheren Komplikationsrate in der CMV-Gruppe bei Patienten mit einem BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$, dieser war jedoch nicht statistisch signifikant. Abbildung 11 zeigt den Einfluss der intraoperativen Atemphysiologie und des BMI auf das Auftreten von UE.

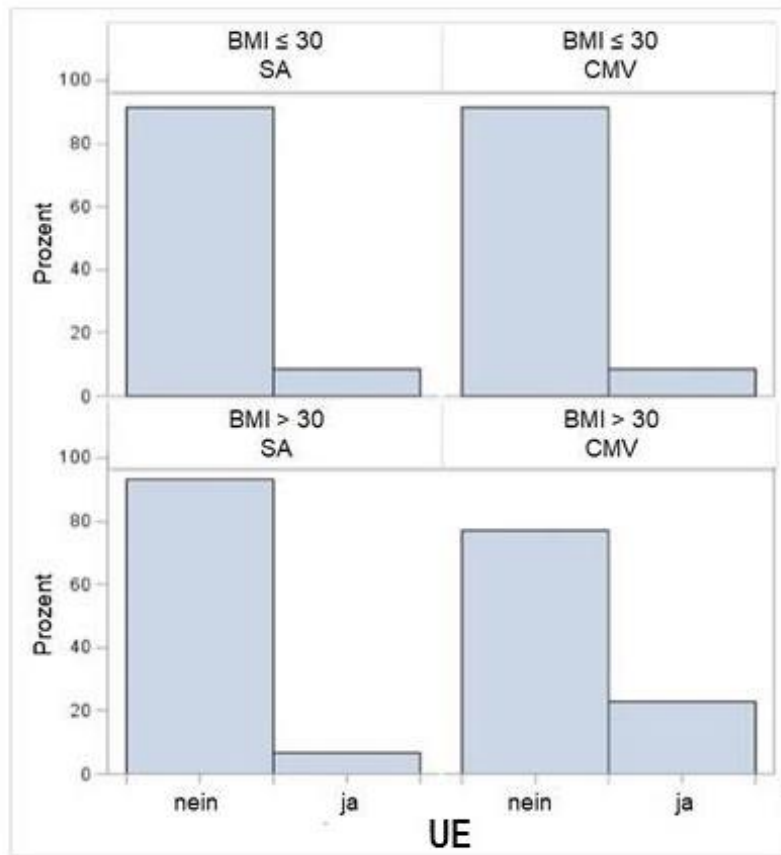


Abbildung 11: Einfluss der intraoperativen Atemphysiologie (CMV vs. SA) und des BMI auf das Auftreten postoperativer UE.

4 Diskussion

In dieser retrospektiven multizentrischen Studie wurde die Auswirkung der intraoperativen Atemphysiologie (SA versus CMV) auf die postoperative Funktion der linksventrikulären Elektrode bzw. das Auftreten von postoperativen UE (in Form von LV-Sonden-Dysfunktion bzw. PNS) im Rahmen der kardialen Resynchronisationstherapie untersucht. Die Analyse erfolgte dabei auch unter Berücksichtigung des Körpergewichts (BMI) des Patienten.

Dabei fanden sich folgende Ergebnisse:

1. Bei 12 (7,3%) Patienten konnte im Beobachtungszeitraum ein LV-Reizschwellenanstieg um mehr als 1,5 V konstatiert werden.
2. Bei 36 (22%) der Patienten traten im Beobachtungszeitraum unerwünschte Ereignisse in Form einer neuauftretenden PNS oder der Notwendigkeit einer LV-Sondenrevision auf.
3. Die Art der intraoperativen Ventilation (SA vs. CMV) hatte dabei keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Entwicklung der messbaren Sondenparameter im Beobachtungszeitraum.
4. Ebenso hatte die intraoperative Atemphysiologie keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das postoperative Auftreten von UE.
5. Dies war auch der Fall unter Berücksichtigung des BMI (\leq vs. $>$ 30 kg/m²).

4.1 Einfluss der intraoperativen Atemphysiologie auf die FLP

Bis dato wurde nicht untersucht, in welcher Form sich die intraoperative Atemphysiologie auf die postoperative Funktion der linksventrikulären Sonde im Rahmen der CRT auswirkt. Die bei Intubationsnarkose nötige kontrollierte Überdruckbeatmung führt außer zu hämodynamischen Veränderungen (verringertes venöser Rückstrom, Abnahme der Vorlast, erhöhte rechtsventrikuläre Nachlast, verringerte linksventrikuläre Nachlast, Abfall des Herzzeitvolumens, verminderte myokardiale Kontraktilität [171]) zu einem erhöhten Pleuradruck [167] und zu einem veränderten Bewegungsmuster des Diaphragmas, insbesondere zu einer verminderten Exkursion der dorsalen Anteile [170]. Alle diese Effekte können die naheliegenden kardialen Strukturen, insbesondere den linken Ventrikel und damit den Implantationsort der LV-Elektrode, wie auch den N. phrenikus in seinem Verlauf

zwischen Perikard und Pleura parietalis beeinflussen. Da die genannten Effekte der Generalanästhesie und mechanischen Beatmung auf Druckverhältnisse und Diaphragmabewegungen reversibel sind, unterscheiden sich die intraoperativen Sondenmesswerte der LV-Elektrode (Impedanz und Reizschwelle) und auch die PNS-Reizschwelle möglicherweise von den postoperativen Werten unter Spontanatmung. Somit könnte die Wahl der intraoperativen Atemphysiologie (SA vs. CMV) einen entscheidenden Einfluss auf die postoperative Sondenfunktion nehmen.

4.1.1 Postoperative Impedanzänderungen der LV-Sonde

Die postoperativen Impedanzwerte können dabei wichtige Hinweise auf Sondenprobleme geben. Stark verminderte Werte < 300 Ohm deuten auf einen möglichen Isolationsdefekt der Elektrode hin, stark erhöhte Werte > 1500 Ohm sollten an einen Leiterbruch oder ein Konnektionsproblem denken lassen [137]. Insbesondere in Verbindung mit einer gleichzeitigen Erhöhung der LV-Reizschwelle kann ein Impedanzanstieg der erste Hinweis auf eine Mikrodislokation der Sonde sein [14,137]. Sehr niedrige Impedanzwerte hingegen erfordern einen höheren Stromfluss und reduzieren damit die Batterielaufzeit [172]. Jedoch ist zu berücksichtigen, dass die intraoperativen Impedanzwerte nicht zuverlässig den individuellen Langzeitverlauf vorher sagen lassen, bei etwa der Hälfte der Patienten zeigen sich Änderungen um mehr als 100 Ohm im Verlauf, ohne dass es zu Elektrodenproblemen kommt [173]. Schuchert et al. konnten zeigen, dass selbst für identische Sonden des gleichen Herstellers und korrekter Platzierung die Spannweite der individuellen LV-Impedanz bei über 700 Ohm lag [172]. Auch in der vorliegenden Studie zeigte sich die Entwicklung der Impedanzwerte variabel: 10 % der Patienten zeigten in FU-I einen Anstieg um mehr als 100 Ohm, 65 % einen Abfall um mehr als 100 Ohm. Vergleicht man FU-II mit den intraoperativen Werten, so stieg die Impedanz bei 18 % der Patienten und fiel bei 38 % ab. Nur ein einziger Patient zeigte im Verlauf deutlich erhöhte Werte, dieser fiel außerdem durch PNS und eine erhöhte Reizschwelle auf und musste im Verlauf revidiert werden. Auch in anderen Studien ließen die LV-Impedanzen wenig Rückschlüsse auf die Elektrodenfunktion zu. Albertsen et al. beobachteten zwar einen signifikanten Abfall der LV-Impedanz im ersten Monat, danach stabilisierten sich die Werte jedoch wieder [174], auch bei Alonso et al. sanken die Werte im Follow-Up [175]. Steffel et al. [176] konnten zeigen, dass sich selbst erhöhte Impedanzwerte intraoperativ in den meisten Fällen

wieder normalisieren (wie auch in unserer Studie), außerdem ließ sich kein Zusammenhang zwischen Impedanzerhöhungen und Geschlecht oder Grunderkrankung der Patienten finden. Auch bei Kawata et al. zeigte sich kein Zusammenhang zwischen Änderungen der Impedanz und Patientengeschlecht [177].

Die Ergebnisse unserer Studie zeigen, dass die intraoperative Atemphysiologie keinen Einfluss auf die linksventrikulären Impedanzen hat, auch unter Berücksichtigung des jeweiligen Patienten-BMIs ließen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit einem BMI < vs. > 30 finden. Auch die Patienten, die sich im Verlauf einem Revisionseingriff unterziehen mussten, zeigten bis auf einen Patienten durchwegs normale LV-Impedanzwerte. Dies unterstreicht, dass normale Impedanzwerte nicht immer auch eine volle Funktionsfähigkeit der Elektroden anzeigen [178,179]. Wichtiger als die Impedanzwerte ist für die Beurteilung der Elektrodenfunktion im Follow-Up also die Reizschwelle.

4.1.2 Postoperativer Anstieg der linksventrikulären Reizschwelle

Ein Anstieg der linksventrikulären Reizschwelle kann in Folge zu einem Verlust der Stimulationsantwort (Capture Verlust), einem erhöhten Risiko für das Auftreten eines PNS sowie zu einer Abnahme der Lebensdauer der Batterie führen [180]. In einer Langzeitstudie mussten in einem Zeitraum von 5 Jahren 23 % der implantierten CRT-D-Aggregate aufgrund einer leeren Batterie entfernt bzw. ersetzt werden [180]. Zusätzlich konnte in MADIT-CRT gezeigt werden, dass hohe LV-Reizschwellenwerte mit einem geringeren Reverse Remodelling und einer höheren Mortalität einhergehen [181]. Außerdem scheinen hohe LV-Reizschwellenwerte das Risiko für ventrikuläre Arrhythmien zu erhöhen [182,183]. Im Gegensatz zu rechtsventrikulären Elektroden ist ein LV-Reizschwellenanstieg aber nicht unbedingt immer Zeichen einer Dislokation [184]. Da die LV-Elektrode epikardial platziert wird und weniger fest verankert werden kann als RV- und RA-Elektrode, müssen höhere Reizschwellenwerte als bei der RV-Elektrode [184] und größere Schwankungen der Reizschwelle [105] akzeptiert werden.

In der vorliegenden Studie fand sich bei insgesamt 12 Patienten (7,3 %) im Verlauf ein Anstieg der LV-Reizschwelle um mehr als 1,5 Volt im Vergleich zum Ausgangswert (8 Patienten in FU-I, 4 weitere in FU-II). Bei n =4 der Patienten mit Reizschwellenerhöhung in FU-I konnten in FU-II keine Daten erhoben werden,

sodass eine Erhöhung lediglich durch eine myokardiale Verletzungsreaktion direkt nach Implantation mit anschließender Normalisierung (wie sie sich möglicherweise bei 3 der 8 in FU-I auffälligen Patienten zeigte) nicht auszuschließen ist.

Je nach Grenzwert variieren die publizierten Zahlen zum postoperativen Reizschwellenanstieg stark. Dabei wurde ein Reizschwellenanstieg bei 10 % der Patienten [105,185] über 15% in einer kleinen Studie mit 93 Patienten [184] bis hin zu 30 % bei Gurevitz et al. [139] beobachtet. Auch bei Steffel et al. entwickelten 34 % der Patienten im Verlauf hohe Reizschwellen [176]. In einer 8-jährigen Single-Center-Studie [110] an 402 Patienten war sogar bei 50 % der Patienten im Laufe der Zeit ein LV-Reizschwellenanstieg zu verzeichnen, der allerdings nur bei 1,2 % der Patienten so hoch war, dass er eine Revision erforderlich machte.

Die in der vorliegenden Studie vergleichsweise niedrige Rate an deutlichen LV-Reizschwellenanstiegen (insgesamt 7,3 %) ist möglicherweise dadurch bedingt, dass der diesbezügliche Beobachtungszeitraum in der hier vorgelegten Studie mit einem FU-II nach 36 ± 53 Tagen relativ kurz war. Borleffs et al. [186] hingegen konnten zeigen, dass eine Revision aufgrund eines Reizschwellenanstiegs im Mittel jedoch erst nach 180 Tagen notwendig wird. Somit kann ein potentieller Anstieg der linksventrikulären Reizschwelle nach dem FU-II in unserem Patientenkollektiv nicht beurteilt werden.

Bezüglich möglicher Prädiktoren für einen postoperativen Reizschwellenanstieg wurde bisher publiziert, dass das Patientengeschlecht, die jeweilige Grunderkrankung oder die initialen LV-Volumina keinen Einfluss zu haben scheinen (Iuliano et al.) [185], dies bestätigten auch Steffel et al. [176].

Die vorliegende Studie zeigt nun, dass auch die intraoperative Atemphysiologie (SA vs. CMV) keinen signifikanten Einfluss auf die linksventrikuläre Reizschwelle im Beobachtungszeitraum nimmt. Somit scheint die intraoperative Bestimmung der Sondenparameter und PNS-Reizschwelle auch bei veränderten intrathorakalen Druckverhältnissen und veränderter Atemmechanik zuverlässig zu sein und sich wenig von den postoperativen Werten unter Spontanatmung zu unterscheiden. Auch unter Berücksichtigung des jeweiligen Patienten-BMI fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen. Dies deckt sich mit

den Ergebnissen von Seifert et al., die bereits 2010 publizierten, dass der BMI keine Auswirkung auf die LV-Reizschwelle hat [146].

4.2 Einfluss der intraoperativen Atemphysiologie auf UE

Elektrodenprobleme nach einer CRT-Implantation besitzen immer noch eine große klinische Relevanz [135]. Dies ist insofern kritisch, da die korrekte Platzierung und Funktion der LV-Elektrode einen unverzichtbaren Teil der kardialen Resynchronisationstherapie darstellt.

In der vorliegenden Studie kam es im Beobachtungszeitraum bei 22 % der Patienten (36 von 165) trotz leitliniengerechter Implantation zu einem Auftreten unerwünschter Ereignisse bezüglich der LV-Elektrode (Sondendysfunktion oder -dislokation, PNS). In der Literatur gehen die Angaben zur Komplikationsrate weit auseinander, bedingt durch unterschiedlich lange Beobachtungszeiträume, uneinheitliche Definitionen von „Komplikationen“ und meist andere primäre und sekundäre Endpunkte der Studien. Zudem wird oftmals keine Unterscheidung zwischen peri- und postoperativen UE getroffen. So wird in einer kleinen Studie an 57 CRT-D-Patienten von 10,5 % Komplikationen perioperativ berichtet [187], ebenso in CARE-HF [111]. Werden auch postoperative UE mitberücksichtigt, liegen die Zahlen meist höher. Während Ahsan et al. in einer Single-Center-Studie 10 % Komplikationen innerhalb von 3 Monaten beobachteten [110], traten in CARE-HF innerhalb von 30 Tagen bei 15,6 % der Patienten Komplikationen auf [111]. In RAFT stieg die Rate an UE bei CRT-D-Patienten von 13,3 % in 30 Tagen auf 20 % über einen längeren Zeitraum [91]. Ähnliche Zahlen wurden in DANPACE publiziert (17,8 % Komplikationen bei CRT-D-Patienten) [109]. In einer Substudie des TRUST-CRT-Trial (Triple-Site Versus Standard Cardiac Resynchronization Trial) war sogar ein Anstieg der Komplikationsrate von 20% innerhalb der ersten 30 Tage auf 30% innerhalb eines Jahres zu verzeichnen [188]. In Echo-CRT wurde von 13,6 % UE berichtet, allerdings wurden hier nur Elektrodenprobleme, nicht etwa beispielsweise Infektionen oder eine PNS bewertet [94]. In REVERSE gab es innerhalb von 12 Monaten 16 % Komplikationen – hier wurden allerdings nur solche UE gewertet, die ein Abschalten des Devices oder einen Revisionseingriff nötig machten, kleinere Komplikationen wie eine durch Umprogrammieren beherrschbare PNS wurden nicht mit eingerechnet [85]. Wir definierten UE hingegen auch als eine ohne Revisionseingriff beherrschbare

PNS, daher die höhere Gesamtkomplikationsrate von 22 %. Eine Revision hingegen war nur bei 9 % unserer Patienten nötig.

Die Komplikationsrate wird dabei von vielen Faktoren beeinflusst. So wurde in DANPACE [109] und auch einer Analyse von 18.922 in der National Cardiovascular Data Registry eingeschlossenen CRT-D-Patienten Untergewicht als Risikofaktor für eine höhere Hospitalisierungsrate und eine erhöhte Mortalität identifiziert [189]. Übergewicht scheint kein Risikofaktor für ein vermindertes Ansprechen auf die kardiale Resynchronisationstherapie oder eine höhere Rate an Komplikationen darzustellen [187]. Auch Seifert et al. fanden keinen Einfluss des BMI auf das Auftreten von PNS [146]. In einer japanischen Studie an 247 Patienten [190] zeigten die übergewichtigen Studienteilnehmer ($\text{BMI} > 24 \text{ kg/m}^2$) sogar eine höhere Rate an CRT-Respondern und ein vermehrtes Reverse Remodeling, während Untergewicht mit einem erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko assoziiert war. In unserer Studie fand sich zwar ein Trend für vermehrt auftretende UE bei Patienten mit CMV und einem $\text{BMI} > 30$, dieser Unterschied zeigte sich statistisch allerdings nicht signifikant.

Weitere bekannte Risikofaktoren für das Auftreten von Komplikationen stellen eine geringe Erfahrung des Operateurs [112] und ein Implantationszentrum mit einer niedrigen Anzahl an CRT-Implantationen pro Jahr [109] dar. In einer retrospektiven amerikanischen Studie wurde außerdem ein höheres Patientenalter als Risikofaktor für das Auftreten periprozeduraler Komplikationen identifiziert [191]. Der Einfluss des Geschlechts wird hingegen kontrovers diskutiert. Während Kawata et al. [192] ein höheres Elektrodendislokationsrisiko bei Frauen sowohl bei ICD- als auch CRT-Devices feststellten und auch in einer großen US-Kohortenstudie [155] und einer multizentrischen europäischen Analyse [193] Frauen eine deutlich höhere Komplikationsrate aufwiesen, konnten Schwierz et al. [149] keinen Einfluss des Geschlechts auf das Auftreten unerwünschter Ereignisse wie PNS finden. In IMPROVE-HF [96] wurde gezeigt, dass Frauen und Männer gleichermaßen von einer CRT-Implantation hinsichtlich Morbidität und Mortalität profitieren, dies bestätigten auch Nevzorov et al. in einer retrospektiven Analyse, obwohl auch dort ein höheres Komplikationsrisiko für Frauen gefunden wurde [194]. In einer großen retrospektiven Analyse von 43.730 Patienten zeigte sich für die Patientinnen sogar eine geringere Mortalität und Hospitalisierungsrate [195]. Problematisch ist die Unterrepräsentation

von Frauen in allen größeren Studien, auch bei uns waren es nur 24 % (40 von 165 Patienten).

Ein vermehrtes Auftreten von UE lässt sich außerdem bei Upgrades bestehender Schrittmacher/ICDs beobachten [109,196,197]. Zudem legen publizierte Zahlen des schwedischen Schrittmacher-Registers nahe, dass die Komplikationsrate bei CRT-D-Implantationen höher liegt als bei CRT-P [123]. Auch bei Schuchter et al. traten Elektrodenprobleme häufiger bei CRT-D als bei CRT-P auf [140]. In der vorliegenden Studie war der Anteil der CRT-D-Patienten mit 144 (87 %) sehr groß, was möglicherweise eine der Ursachen der relativ hohen Komplikationsrate von 22 % ist.

4.2.1 PNS

Die postoperative PNS-Inzidenz liegt trotz sorgfältiger intraoperativer Testung in der vorliegenden Studie mit 15 % (26 Patienten) in einem ähnlichen Bereich wie in anderen Studien.

Biffi et al. [150] berichteten von 12,9 % betroffenen Patienten, Gurevitz et al. von 12 % [139]. In der EffaceQ – Studie [198] zeigten in einer dreimonatigen Nachbeobachtungsphase 22,6 % der 283 Patienten eine neu aufgetretene PNS trotz intraoperativer Testung. Eine kleinere retrospektive Studie an 139 Patienten liegt mit 14,4 % der Patienten mit PNS postoperativ im selben Bereich wie unsere Studie [199]. Auch über einen längeren Follow-Up-Zeitraum über 5 Jahre resultieren mit 22 % ähnliche Werte [200]. In der ERACE-Studie (Electronic Repositioning With Acuity and Easytrak Leads study) [142] fand sich sogar eine insgesamt niedrigere PNS-Inzidenz intraoperativ (19 %) gegenüber den Nachkontrollen postoperativ (25,6 %) und nach etwa 4 Monaten (24,6 %). Bei Seifert et al. [146] lag die Zahl mit einem Drittel der Patienten innerhalb des ersten Monats sogar noch höher. Gerade innerhalb der ersten 30 Tage nach Implantation tritt häufig eine Phrenikusstimulation erstmals auf, bedingt durch die veränderte Körperposition nach Operation [142], eine Änderung der Leitungseigenschaften durch einen postoperativen Perikarderguss [201], eine sinkende Phrenikus-Reizschwelle [202] bzw. steigende LV-Reizschwelle [141,145]. Biffi et al. konnten zeigen, dass ein Abstand von mehr als 3 Volt zwischen LV- und PNS-Reizschwelle intraoperativ die Wahrscheinlichkeit für eine PNS postoperativ erniedrigt [150]. Aber auch eine Makro- oder Mikrodislokation der LV-

Sonde kann zu einer neuauftretenden PNS führen [201]. Eine erst spät auftretende PNS ohne zugrundeliegende Dislokation der LV-Elektrode könnte außerdem auf eine durch das langfristige Reverse Remodeling bedingte Veränderung der anatomischen Beziehung zwischen linkem N.phrenikus und Koronarsinus zurückzuführen sein, insbesondere bei Patienten, die besonders gut auf die CRT ansprechen [199].

Die Vergleichbarkeit der Ergebnisse wird oftmals erschwert durch die uneinheitliche Unterscheidung in den Studien zwischen bereits intraoperativ auslösbarer, aber beherrschbarer, und postoperativ erstmalig aufgetretener PNS. So lässt sich intraoperativ bei deutlich mehr Patienten (20 – 65 %) [142,149,150,198,203] eine Phrenikusstimulation auslösen, problematischerweise häufig bei Platzierung der LV-Elektrode genau an den Stellen, die für ein optimales Reverse Remodeling am günstigsten wären [141]. Durch elektronisches Umprogrammieren kann eine PNS dann aber oftmals beherrscht werden, ohne die LV-Elektrode an einer weniger geeigneten Stelle platzieren zu müssen und damit eine höhere Dislokationsgefahr oder ein vermindertes Ansprechen auf die kardiale Resynchronisationstherapie zu riskieren [141,202]. In der Efface-phrenic-stim-Studie ließ sich bei 85 % der PNS-Patienten zumindest ein Strompfad ohne induzierbare PNS finden [151]. Bei Klein et al. [151] zeigte sich die höchste PNS-Inzidenz in der Standardkonfiguration (LV-tip zu RV-coil), dies bestätigte auch ERACE [142].

In der vorliegenden Studie wurden bei Implantation konsequent die LV-Position oder der Strompfad solange verändert, bis keine PNS mehr auslösbar war, dies erklärt die im Vergleich mit der Literatur eher niedrige postoperative PNS-Inzidenz von 15 %.

Außerdem konnten Biffi et al. [154] und auch Randhawa et al. [144] eine erhöhte PNS-Inzidenz bei einer mittig-lateralen/-posterioren oder apikalen Platzierung aufzeigen, weswegen die ESC in ihren Leitlinien von 2013 von einer apikalen Platzierung abrät [99]. Die konsequent leitliniengerecht durchgeführte Platzierung der LV-Elektrode im lateralen oder posterioren Bereich trägt zur relativ niedrigen PNS-Rate in unserem Patientenkollektiv bei.

4.2.2 Notwendigkeit einer LV-Elektrodenrevision

Nicht nur bei intraoperativ, sondern auch bei postoperativ neu aufgetretener PNS spielt das elektronische Umprogrammieren eine große Rolle, denn dadurch lässt sich die Zahl der nötigen operativen LV-Elektroden-Revisionen relativ gering halten.

In der vorliegenden Studie mussten sich nur 3 % aller Patienten (20 % aller PNS-Patienten) einer Revision aufgrund nicht-beherrschbarer PNS unterziehen (33 % aller Revisionseingriffe). In 80 % der PNS-Fälle war kein operativer Eingriff erforderlich. Auch Alonso et al. [175] fanden in einer 6-jährigen Studie eine Revisionsrate wegen PNS von 3%, ebenso Albertsen et al. [174]. In der randomisierten, prospektiven ERACE-Studie [142] waren es sogar nur 2 % der Patienten, ebenso bei Jastrzebski et al. [202] und Gurevitz et al. [139]. Auch bei Knight et al. [204] trat über einen mehrjährigen Beobachtungszeitraum nur bei 2 % der Patienten nach 138 ± 158 Tagen eine nicht durch Umprogrammieren beherrschbare PNS auf, in REVERSE (2008) war in einem Zeitraum von 12 Monaten nur bei 2,3 % der Patienten eine Revision wegen PNS nötig [85], in CARE-HF bei 1,7 % [111], bei Biffi et al. 1,6 % [154], bei Borleffs et al. waren es sogar nur 1,3 % [186]. Durch einen sorgfältigen intraoperativen Ausschluss einer PNS und die Wahl eines geeigneten Strompfades – wenn nötig mit Umprogrammieren des Devices in den Nachkontrollen bei neu aufgetretener PNS - scheint sich die Zahl der nötigen Revisionseingriffe aufgrund einer PNS minimieren zu lassen. Mehr Möglichkeiten zur elektronischen Umprogrammierung und damit Beseitigung einer PNS ohne operative Revision bieten neuere quadripolare Elektroden. Eine Metaanalyse ergab eine bemerkenswerte Verringerung der PNS-Inzidenz um 76 % [205]. Durch die deutlich höhere Anzahl an programmierbaren Strompfaden können eine niedrigere LV-Reizschwelle, eine höhere PNS-Reizschwelle, weniger Dislokationen, seltenere PNS und damit auch eine geringere Anzahl an Revisionseingriffen erreicht werden [152,198,206–210], was insbesondere aufgrund der variablen, individuell unterschiedlichen anatomischen Verhältnisse eine große Bedeutung hat [144,148].

Insgesamt war in der vorliegenden Studie bei 9 % (15 von 165) der Patienten eine LV-Elektrodenrevision erforderlich, denn eine Revision der LV-Sonde kann nicht nur wegen intolerabler PNS nötig werden, sondern auch aufgrund von Defekten der LV-Elektrode (Captureverlust, Reizschwellenanstieg) oder einer Dislokation der LV-Sonde. Auch in unserem Patientenkollektiv waren 10 der insgesamt 15 Revisionseingriffe (6% aller Patienten) einer LV-Dislokation geschuldet. Vergleichbar zeigten sich die Ergebnisse von Palmisano et al. mit 3,7 % LV-Dislokationen innerhalb eines Jahres [132] ebenso wie die Analyse von 193 CRT-Patienten des Universitätsspitals Zürich, bei denen sich im 1. Jahr nach Implantation eine LV-

Dislokationsrate von 3,6 % fand [176]. In RAFT mussten innerhalb von 30 Tagen 7 % der LV-Elektroden aufgrund einer Dislokation revidiert werden [91].

Der Anteil der Revisionseingriffe zeigt in den letzten Jahren einen eher abnehmenden Trend, bedingt durch technische Weiterentwicklungen insbesondere der Elektroden und eine Optimierung der operativen Strategien zur bestmöglichen Implantation der LV-Elektrode. 2001 berichteten Alonso et al. [175] noch von einer Revisionsrate von 25 % in einem Zeitraum von 6 Jahren, die aber bereits innerhalb der Studie von Jahr zu Jahr abnahm. Auch die 12%-ige Revisionsrate in MIRACLE 2003 [77] könnte darauf zurückzuführen sein. Champagne et al. [203] konnten dagegen 2011 bereits eine deutlich niedrigere Rate von nur 6,6 % aufweisen. Weitere Studien publizierten ebenfalls ähnliche Ergebnisse wie in unserem Patientenkollektiv. So waren in einer kleineren polnischen Studie an 122 Patienten 8 % Revisionseingriffe innerhalb der ersten 30 Tage nötig [133], Borleffs et al. berichteten bei knapp 600 Patienten von einer Revisionsrate von 7 % [186], ebenso wie in RAFT 7% [91]. Auch in REVERSE [85] war in einem Zeitraum von 12 Monaten bei 8 % der Patienten eine Reoperation nötig, größtenteils aufgrund einer Dislokation der LV-Elektrode (7 % aller CRT-Patienten) und auch Knight et al. [204] berichteten von einer nötigen LV-Revision bei 8% der eingeschlossenen 443 Patienten, bei Albertsen et al. waren sogar 10% der Patienten betroffen [174]. In einer größeren multizentrischen Studie in den USA [211] lag die Zahl mit 4,9 % etwas niedriger. Die Zahl der LV-Dislokationen und damit auch der Revisionseingriffe hängt wohl vor allem auch von der Dauer der Follow-Up-Zeit ab und variiert zwischen 1% innerhalb der ersten 30 Tage (in CARE-HF [111]) über 4 % innerhalb der ersten 3 Monate [113,212] bis hin zu 10 % nach einem Jahr [213]. Unsere Revisionsrate von 9% (15 Patienten) reiht sich also gut in die bereits publizierten Daten ein.

Zur Langzeitfunktion der LV-Elektroden liegen wenige Daten vor, da die meisten Studien andere primäre Endpunkte und einen zu kurzen Nachbeobachtungszeitraum von nur 3 - 12 Monaten haben. Borleffs et al. [186] konnten einen Anstieg der nötigen Revisionseingriffe von 6 % innerhalb eines Jahres bis auf 8,6 % nach 5 Jahren zeigen, von denen dann die Hälfte der Fälle auf einen Capture-Verlust der LV-Elektrode zurückzuführen war. Dieser wird über einen längeren Beobachtungszeitraum durch einen Funktionsverlust der Elektrode häufiger, so waren bei Azizi et al. nach zwei Jahren nur noch 80 % der LV-Elektroden

funktionsfähig [113]. In REVERSE [214] führte diese Tatsache zu einer Rate von 12 % LV-Elektroden-Komplikationen nach 5 Jahren Follow-Up, eine bedeutend höhere Zahl als noch im ersten Jahr nach Implantation (7 % nötige Revisionseingriffe aufgrund LV-Dislokation innerhalb der ersten 12 Monate [85]). Ebenso zeigte sich in einer koreanischen Studie ein Anstieg der Revisionseingriffe von 6,3 % nach einem halben Jahr auf 9,4 % nach 2 Jahren [215]. Auch eine 2019 veröffentlichte deutsche retrospektive Analyse bestätigte dies, über einen Zeitraum von 5 Jahren war in 10,2 % der Fälle ein Revisionseingriff nötig, während die Rate innerhalb der ersten 6 Monate nur bei 5,4 % lag [216]. In einer multizentrischen Studie über eine Dauer von 8 Jahren trat über die Hälfte der Elektrodenprobleme erst nach 7 Jahren auf [179]. Da die 2. Nachkontrolle des Patientenkollektivs der vorliegenden Studie bereits nach 36 ± 53 Tagen erfolgte, lässt sich ein möglicher Anstieg der Fehlfunktionen im späteren Verlauf nicht beurteilen.

Probleme mit der LV-Elektrode, insbesondere Dislokationen, stellen also nach wie vor postoperativ ein großes Problem dar, auch mehrere Jahre nach der CRT-Implantation. Trotz alledem ist die langfristige Funktionsfähigkeit der CRT-Devices relativ gut, über einen Zeitraum von 4 Jahren trat bei Knight et al. bei nur 5 % der eingeschlossenen 443 Patienten ein kompletter Funktionsverlust auf [204].

Zusammenfassend ergänzen unsere Resultate die Erkenntnisse über bereits bekannte Risikofaktoren für das Auftreten einer postoperativen Sondendysfunktion bzw. UE nach stattgehabter CRT-Implantation. Dabei konnte die wichtige Frage adressiert werden, inwiefern das gewählte intraoperative Atemwegsmanagement hier eine Rolle spielt. Es konnte gezeigt werden, dass die veränderte intraoperative Atemphysiologie - auch unter Berücksichtigung des BMI - durch eine CMV weder die FLP der LV-Sonde beeinträchtigt noch das Auftreten von UE begünstigt. Die Auswahl der Anästhesie und der damit zusammenhängenden intraoperativen Ventilation kann sich also nach dem individuellen Patienten, seinen Komorbiditäten und seinem kardiovaskulären Risikoprofil richten.

4.3 Limitationen der Studie

Die vorliegende nicht-randomisierte retrospektive Studie weist einige Limitationen auf:

1. Die vorliegende Studie war eine retrospektive Analyse, in der keine randomisierte Zuteilung der Patienten zur Implantation in Lokalanästhesie oder Generalanästhesie mit mechanischer Beatmung getroffen wurde. Weitere prospektive randomisierte Studien sind erforderlich, um den Einfluss von Störfaktoren zu minimieren.
2. Bei 40 Patienten konnten keine Daten zu FU-II erhoben werden, was die Aussagekraft der Statistik vermindert.
3. Mit 165 in die Analyse eingeschlossenen Patienten ist die Studie relativ klein, eine Überprüfung der gefundenen Ergebnisse an einem größeren Patientenkollektiv wäre wünschenswert. Insbesondere Frauen waren mit einem Anteil von nur 24 % unterrepräsentiert.
4. Es wurde keine Unterscheidung bezüglich der verwendeten Elektrodensysteme verschiedener Hersteller getroffen, welche sich in ihrer Stabilität und der daraus resultierenden Komplikationsrate unterscheiden können.

Trotz der diversen Einschränkungen lassen sich die gefundenen Ergebnisse auf die Praxis übertragen, denn das Patientenkollektiv repräsentiert in seiner Verteilung unter anderem bezüglich Alter und Vorerkrankungen die typische CRT-Population. Durch die multizentrische Durchführung der Studie ließen sich Einflüsse auf die Auswahl der Anästhesieart durch interne Klinikstandards minimieren.

5 Zusammenfassung

Dies ist die erste klinische retrospektive multizentrische Studie, die den Einfluss der intraoperativen Atemphysiologie (SA oder CMV) auf die postoperative Funktion der linksventrikulären Elektrode und das Auftreten von LV-Sonden-spezifischen Komplikationen (Sondendysfunktion, -dislokation und PNS) und dadurch nötige Revisionseingriffe untersuchte. Dabei zeigte sich, dass - trotz einer Änderung der intrathorakalen Druckverhältnisse und Hämodynamik im Rahmen einer CMV - die intraoperative Atemphysiologie keine Auswirkung auf die postoperative Funktion der LV-Sonde hat. Auch unter Berücksichtigung des jeweiligen Patienten-BMIs ließen sich hier keine Unterschiede zwischen normal- und übergewichtigen Patienten finden.

Somit können die beiden aktuell bei CRT-Implantationen eingesetzten Anästhesieformen (reine Analgosedierung mit Spontanatmung oder Generalanästhesie mit mechanischer Beatmung) im Hinblick auf diese Fragestellung als gleichwertig angesehen werden.

6 Anhang

6.1 Abkürzungsverzeichnis

ARVC	Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie
ATP	Antitachykardes Pacing
AV-Block	Atrioventrikulärer Block
BiV-Pacing	Biventrikuläres Pacing
BLOCK-HF	Biventricular Versus Right Ventricular Pacing in Heart Failure Patients With Atrioventricular Block
BMI	Body Mass Index
bzw.	beziehungsweise
CARE-HF	Cardiac Resynchronization in Heart Failure
CMV	Kontrollierte mechanische Beatmung
COMPANION	Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure
CRT	Kardiale Resynchronisationstherapie
CRT-D	Kardiale Resynchronisationstherapie mit integriertem Defibrillator
CRT-P	Kardiale Resynchronisationstherapie mit Schrittmacherfunktion
CS	Koronarsinus
d.h.	das heißt
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
DEFINITE	Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
Echo-CRT	Echocardiography Guided Cardiac Resynchronization Therapy
EF	Ejektionsfraktion
Efface-Q	Effectiveness and Reliability of Selected Site Pacing for Avoidance of Phrenic Nerve Stimulation in CRT Patients with Quadripolar LV Leads
EKG	Elektrokardiogramm
ERACE	Electronic Repositioning With Acuity and Easytrak Leads study
ESC	European Society of Cardiology
FLP	Funktionelle Sondenparameter (Reizschwelle und Impedanz)
FRC	Funktionelle Residualkapazität
FU	Follow Up
ggf.	gegebenenfalls
HCM	Hypertrophe Kardiomyopathie
HF	Heart Failure = Herzinsuffizienz

HFpEF	Heart failure with preserved ejection fraction
HFmrEF	Heart failure with mid-range ejection fraction
HFrfEF	Heart failure with reduced ejection fraction
HZV	Herzzeitvolumen
ICD	Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
ICM	Ischämische Kardiomyopathie
IMPROVE-HF	Registry to Improve the Use of Evidence-Based Heart Failure Therapies in the Outpatient Setting
kg	Kilogramm
KHK	Koronare Herzkrankheit
KIS	Klinisches Informationssystem
LESSER-EARTH	The Evaluation of Resynchronization Therapy for Heart Failure
LSB	Linksschenkelblock
LV	Linker Ventrikel
LVEDD	Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
m	Meter
MADIT	Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial
MADIT-CRT	Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial With Cardiac Resynchronization Therapy
MIRACLE	Multicenter In Sync Randomized Clinical Evaluation
Mio	Million
ml	Milliliter
ms	Millisekunden
MUSTIC	Multisite Stimulation in Cardiomyopathy
MUSTT	Multicenter Unsustained Tachycardia Trial
mV	Millivolt
NYHA	New York Heart Association
PARADIGM-HF	Prospective Comparison of angiotensin receptor-neprilysin-inhibitor (ARNI) with an angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure trial
PEEP	Positiv endexpiratorischer Beatmungsdruck
pg	Pikogramm
PNS	Phrenikusstimulation
RA	Rechter Vorhof

RAFT	Resynchronization for Ambulatory Heart Failure Trial
REVERSE	REsynchronization reVERses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction trial
RSB	Rechtsschenkelblock
RV	Rechter Ventrikel
SA	Spontanatmung
SCD	Sudden Cardiac Death = plötzlicher Herztod
SCD-HeFT	Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial
SM	Schrittmacher
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TNF	Tumornekrosefaktor
TRUST-CRT	Triple-Site Versus Standard Cardiac Resynchronization Trial
UE	Unerwünschte Ereignisse
V	Volt
VHF	Vorhofflimmern
VT	Ventrikuläre Tachykardie
VTA	Ventrikuläre Tachyarrythmie
v.a.	vor allem
z.B.	zum Beispiel

6.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ineffektive Kontraktion des LV durch intraventrikuläre Asynchronie [34]	9
Abbildung 2: CRT-Implantationen pro 1 Million Einwohner in Europa 2005-2011 [49]	11
Abbildung 3: CRT-Implantationen pro 1 Million Einwohner 2011 nach Ländern (Europa) [49]	11
Abbildung 4: CRT-Implantationen pro 1 Million Einwohner 2015 [50]	12
Abbildung 5: Platzierungsorte der 3 eingebrachten Elektroden (rot: RV, grün: RA, blau: LV) [53]	13
Abbildung 6: Wiederherstellung der Synchronie durch CRT [34]	13
Abbildung 7: Vergleich Atemwegsdruck Spontanatmung vs. Kontrollierte mechanische Beatmung [167]	23
Abbildung 8: Darstellung Zwerchfellexkursion bei kontrollierter mechanischer Beatmung vs. Spontanatmung [167].....	23
Abbildung 9: Deltawerte der Reizschwelle (A/B) und Impedanz (C/D) der LV-Elektrode als Funktion der intraoperativen Atemphysiologie (links/blau = CMV, rechts/rot = SA) und des BMI.....	32
Abbildung 10: Sondenrevision im postoperativen Verlauf.....	33
Abbildung 11: Einfluss der intraoperativen Atemphysiologie (CMV vs. SA) und des BMI auf das Auftreten postoperativer UE.	34

6.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ursachen der Herzinsuffizienz, übersetzt und modifiziert nach [10] und [13].....	7
Tabelle 2: Übersicht über die wichtigsten CRT-Studien und jeweiligen Ergebnisse	15
Tabelle 3: Indikationen zur CRT-Implantation gemäß ESC-Leitlinien.....	17
Tabelle 4: Intraoperative Messwerte der RA-, RV- und LV-Elektrode	18
Tabelle 5: Patientencharakteristika.....	29
Tabelle 6: Prozedurale Daten.....	30
Tabelle 7: Intraoperative Sondenparameter (Baseline).....	30
Tabelle 8: Sondenparameter in FU-I.....	30
Tabelle 9: Sondenparameter in FU-II.....	31

7 Literaturverzeichnis

1. Roger VL. Epidemiology of heart failure. *Circ Res.* 2013;113(6):646–59. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.113.300268. PubMed PMID: 23989710.
2. ElMaghawry M, Farouk M. REVERSE 5-year follow up: CRT impact persists. *Glob Cardiol Sci Pract.* 2014;2014(3):245–8. doi: 10.5339/gcsp.2014.39. PubMed PMID: 25763376.
3. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart.* 2007;93(9):1137–46. doi: 10.1136/hrt.2003.025270. PubMed PMID: 17699180.
4. Störk S, Handrock R, Jacob J, Walker J, Calado F, Lahoz R, et al. Epidemiology of heart failure in Germany: A retrospective database study. *Clin Res Cardiol.* 2017;106(11):913–22. doi: 10.1007/s00392-017-1137-7. PubMed PMID: 28748265.
5. Ho KK, Anderson KM, Kannel WB, Grossman W, Levy D. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. *Circulation.* 1993;88(1):107–15. doi: 10.1161/01.CIR.88.1.107.
6. Kannel WB. Incidence and epidemiology of heart failure. *Heart Fail Rev.* 2000;5(2):167–73. doi: 10.1023/A:1009884820941. PubMed PMID: 16228142.
7. Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Suresh V, Poole-Wilson PA, et al. Survival of patients with a new diagnosis of heart failure: A population based study. *Heart.* 2000;83(5):505–10. PubMed PMID: 10768897.
8. Mosterd A, Cost B, Hoes AW, Bruijne MC de, Deckers JW, Hofman A, et al. The prognosis of heart failure in the general population: The Rotterdam Study. *Eur Heart J.* 2001;22(15):1318–27. doi: 10.1053/eurhj.2000.2533. PubMed PMID: 11465964.
9. Tanai E, Frantz S. Pathophysiology of Heart Failure. *Compr Physiol.* 2015;6(1):187–214. doi: 10.1002/cphy.c140055. PubMed PMID: 26756631.
10. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128. PubMed PMID: 27206819.

11. Angermann CE, Ertl G. Akute Herzinsuffizienz - eine Sache für sich. *Dtsch Med Wochenschr.* 2015;140(6):395–401. doi: 10.1055/s-0041-100708. PubMed PMID: 25774728.
12. Hoppe UC, Erdmann E. Chronische Herzinsuffizienz. In: Erdmann E, editor. *Klinische Kardiologie: Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der herznahen Gefäße ; mit 185 Tabellen und 98 Übersichten ; [Therapie evidenzbasiert]*. 8th ed. Heidelberg: Springer; 2011. p. 123–79.
13. Cowie MR, Poole-Wilson PA. Pathophysiology of Heart Failure. In: Rosendorff C, editor. *Essential Cardiology: Principles and Practice*. 3rd ed. New York, NY: Springer New York; 2013. p. 327–45.
14. Butter C, Minden H-H. Kardiale Resynchronisationstherapie (CRT): Von den Grundlagen zur erfolgreichen Implantation ; mit 10 Tabellen. Heidelberg: Steinkopff; 2008. 162 p.
15. Mazurek JA, Jessup M. Understanding Heart Failure. *Card Electrophysiol Clin.* 2015;7(4):557–75. doi: 10.1016/j.ccep.2015.08.001. PubMed PMID: 26596802.
16. Schirone L, Forte M, Palmerio S, Yee D, Nocella C, Angelini F, et al. A Review of the Molecular Mechanisms Underlying the Development and Progression of Cardiac Remodeling. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:3920195. doi: 10.1155/2017/3920195. PubMed PMID: 28751931.
17. Takano H, Hasegawa H, Nagai T, Komuro I. Implication of cardiac remodeling in heart failure: Mechanisms and therapeutic strategies. *Intern. Med.* 2003;42(6):465–9. PubMed PMID: 12857042.
18. Spragg DD, Kass DA. Pathobiology of left ventricular dyssynchrony and resynchronization. *Prog Cardiovasc Dis.* 2006;49(1):26–41. doi: 10.1016/j.pcad.2006.05.001. PubMed PMID: 16867848.
19. Rahm A-K, Lugenbiel P, Schweizer PA, Katus HA, Thomas D. Role of ion channels in heart failure and channelopathies. *Biophys Rev.* 2018;10(4):1097–106. doi: 10.1007/s12551-018-0442-3. PubMed PMID: 30019205.
20. Marín-García J, Akhmedov AT. Mitochondrial dynamics and cell death in heart failure. *Heart Fail Rev.* 2016;21(2):123–36. doi: 10.1007/s10741-016-9530-2. PubMed PMID: 26872674.
21. Mann DL, Bristow MR. Mechanisms and models in heart failure: the biomechanical model and beyond. *Circulation.* 2005;111(21):2837–49. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.500546. PubMed PMID: 15927992.

22. Stienen GJM. Pathomechanisms in heart failure: The contractile connection. *J Muscle Res Cell Motil.* 2015;36(1):47–60. doi: 10.1007/s10974-014-9395-8. PubMed PMID: 25376563.
23. Segura AM, Frazier OH, Buja LM. Fibrosis and heart failure. *Heart Fail Rev.* 2014;19(2):173–85. doi: 10.1007/s10741-012-9365-4. PubMed PMID: 23124941.
24. Burchfield JS, Xie M, Hill JA. Pathological ventricular remodeling: Mechanisms: part 1 of 2. *Circulation.* 2013;128(4):388–400. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001878. PubMed PMID: 23877061.
25. Sartiani L, Stillitano F, Cerbai E, Mugelli A. Electrophysiologic changes in heart failure: Focus on pacemaker channels. *Can J Physiol Pharmacol.* 2009;87(2):84–90. doi: 10.1139/Y08-109. PubMed PMID: 19234571.
26. Ghio S, Constantin C, Klersy C, Serio A, Fontana A, Campana C, et al. Interventricular and intraventricular dyssynchrony are common in heart failure patients, regardless of QRS duration. *Eur Heart J.* 2004;25(7):571–8. doi: 10.1016/j.ehj.2003.09.030. PubMed PMID: 15120054.
27. Trappe H-J. Kardiale Resynchronisationstherapie. *Kardiologe.* 2008;2(5):407–16.
28. Linde C, Ellenbogen K, McAlister FA. Cardiac resynchronization therapy (CRT): clinical trials, guidelines, and target populations. *Heart Rhythm.* 2012;9(8 Suppl):S3-S13. doi: 10.1016/j.hrthm.2012.04.026.
29. Stahlberg M, Lund LH, Zabarovskaja S, Gadler F, Braunschweig F, Linde C. Cardiac resynchronization therapy: a breakthrough in heart failure management. *J Intern Med.* 2012;272(4):330–43. doi: 10.1111/j.1365-2796.2012.02580.x. PubMed PMID: 22882554.
30. Vardas PE, Auricchio A, Blanc J-J, Daubert J-C, Drexler H, Ector H, et al. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. The Task Force for Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association. *Europace.* 2007;9(10):959–98. doi: 10.1093/europace/eum189. PubMed PMID: 17726043.
31. Volkmann H, Bergmann C, Walter M. Cardiac resynchronization therapy: who is suitable? Who requires an additional ICD as a backup? *Z Kardiol.* 2005;94 Suppl 4:4–64. doi: 10.1007/s00392-005-1414-8. PubMed PMID: 16416067.

32. Ciampi Q, Petruzzello B, Della Porta M, Caputo S, Manganiello V, Astarita C, et al. Effect of intraventricular dyssynchrony on diastolic function and exercise tolerance in patients with heart failure. *Eur J Echocardiogr.* 2009;10(8):907–13. doi: 10.1093/ejechocard/jep094. PubMed PMID: 19602490.
33. Surkova E, Badano LP, Bellu R, Aruta P, Sambugaro F, Romeo G, et al. Left bundle branch block: From cardiac mechanics to clinical and diagnostic challenges. *Europace.* 2017;19(8):1251–71. doi: 10.1093/europace/eux061. PubMed PMID: 28444180.
34. Weber H, editor. *Herzinsuffizienz: Vom Symptom zum Therapie-Erfolg.* Edition Ärzteswoche. Wien: Springer; 2008. 211 p.
35. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2012;33(14):1787–847. doi: 10.1093/eurheartj/ehs104. PubMed PMID: 22611136.
36. Mozaffarian D, Anker SD, Anand I, Linker DT, Sullivan MD, Cleland JGF, et al. Prediction of mode of death in heart failure: the Seattle Heart Failure Model. *Circulation.* 2007;116(4):392–8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.687103. PubMed PMID: 17620506.
37. Mehta PA, Dubrey SW, McIntyre HF, Walker DM, Hardman SMC, Sutton GC, et al. Mode of death in patients with newly diagnosed heart failure in the general population. *Eur J Heart Fail.* 2008;10(11):1108–16. doi: 10.1016/j.ejheart.2008.09.004. PubMed PMID: 18838295.
38. Böhm M, Young R, Jhund PS, Solomon SD, Gong J, Lefkowitz MP, et al. Systolic blood pressure, cardiovascular outcomes and efficacy and safety of sacubitril/valsartan (LCZ696) in patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction: Results from PARADIGM-HF. *Eur Heart J.* 2017;38(15):1132–43. doi: 10.1093/eurheartj/ehw570. PubMed PMID: 28158398.
39. Israel CW, Ekosso-Ejangue L, Sheta MK. Device therapy of chronic heart failure: Update 2015. *Herz.* 2015;40(8):1121-32; quiz 1133-4. doi: 10.1007/s00059-015-4375-3. PubMed PMID: 26631395.

40. Carson P, Anand I, O'Connor C, Jaski B, Steinberg J, Lwin A, et al. Mode of death in advanced heart failure: the Comparison of Medical, Pacing, and Defibrillation Therapies in Heart Failure (COMPANION) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(12):2329–34. doi: 10.1016/j.jacc.2005.09.016. PubMed PMID: 16360067.
41. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, Josephson ME, Prystowsky EN, Hafley G. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N Engl J Med.* 1999;341(25):1882–90. doi: 10.1056/NEJM199912163412503. PubMed PMID: 10601507.
42. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes NAM, Anderson KP, et al. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2004;350(21):2151–8. doi: 10.1056/NEJMoa033088. PubMed PMID: 15152060.
43. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med.* 1996;335(26):1933–40. doi: 10.1056/NEJM199612263352601. PubMed PMID: 8960472.
44. Moss AJ, Daubert J, Zareba W. MADIT-II: Clinical implications. *Card Electrophysiol Rev.* 2002;6(4):463–5. doi: 10.1023/a:1021104929368. PubMed PMID: 12438829.
45. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2002;346(12):877–83. doi: 10.1056/NEJMoa013474. PubMed PMID: 11907286.
46. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med.* 2005;352(3):225–37. doi: 10.1056/NEJMoa043399. PubMed PMID: 15659722.
47. Stevenson WG, Chaitman BR, Ellenbogen KA, Epstein AE, Gross WL, Hayes DL, et al. Clinical assessment and management of patients with implanted cardioverter-defibrillators presenting to nonelectrophysiologists. *Circulation.*

- 2004;110(25):3866–9. doi: 10.1161/01.CIR.0000149716.03295.7C. PubMed PMID: 15611390.
48. Sandersleben A, Dietrich PJ, Wappler F. Implantable cardioverter-defibrillators, indications, function and anesthesiological aspects. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 2001;36(10):608–18. doi: 10.1055/s-2001-17674. PubMed PMID: 11592020.
49. Schrittmacher- und kardiale Resynchronisationstherapie. ESC pocket guidelines. Grünwald: Börm Bruckmeier; 2015. 52 p. ger.
50. Raatikainen MJP, Arnar DO, Merkely B, Camm AJ, Hindricks G. Access to and clinical use of cardiac implantable electronic devices and interventional electrophysiological procedures in the European Society of Cardiology Countries: 2016 Report from the European Heart Rhythm Association. *Europace.* 2016;18 Suppl 3:iii1-iii79. doi: 10.1093/europace/euw244. PubMed PMID: 27496955.
51. Abdelhadi R, Adelstein E, Voigt A, Gorcsan J, Saba S. Measures of left ventricular dyssynchrony and the correlation to clinical and echocardiographic response after cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol.* 2008;102(5):598–601. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.04.038. PubMed PMID: 18721519.
52. Vatankulu MA, Goktekin O, Kaya MG, Ayhan S, Kucukdurmaz Z, Sutton R, et al. Effect of long-term resynchronization therapy on left ventricular remodeling in pacemaker patients upgraded to biventricular devices. *Am J Cardiol.* 2009;103(9):1280–4. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.01.023. PubMed PMID: 19406272.
53. Albatat M, Bergsland J, Arevalo H, Odland HH, Bose P, Halvorsen PS, et al. Technological and Clinical Challenges in Lead Placement for Cardiac Rhythm Management Devices. *Ann Biomed Eng.* 2020;48(1):26–46. doi: 10.1007/s10439-019-02376-0. PubMed PMID: 31576502.
54. Schaer B, Frey S, Sticherling C, Osswald S, Reichlin T, Kuhne M. Persistent improvement of ejection fraction in patients with a cardiac resynchronisation therapy defibrillator correlates with fewer appropriate ICD interventions and lower mortality. *Swiss Med Wkly.* 2016;146:w14300. doi: 10.4414/smw.2016.14300. PubMed PMID: 27045533.

55. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med*. 2009;361(14):1329–38. doi: 10.1056/NEJMoa0906431. PubMed PMID: 19723701.
56. Fantoni C, Raffa S, Regoli F, Giraldi F, La Rovere MT, Prentice J, et al. Cardiac resynchronization therapy improves heart rate profile and heart rate variability of patients with moderate to severe heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(10):1875–82. doi: 10.1016/j.jacc.2005.06.081. PubMed PMID: 16286175.
57. Auricchio A, Prinzen FW. Update on the pathophysiological basics of cardiac resynchronization therapy. *Europace*. 2008;10(7):797–800. doi: 10.1093/europace/eun127. PubMed PMID: 18482999.
58. Solomon SD, Foster E, Bourgoun M, Shah A, Vioria E, Brown MW, et al. Effect of cardiac resynchronization therapy on reverse remodeling and relation to outcome: multicenter automatic defibrillator implantation trial: cardiac resynchronization therapy. *Circulation*. 2010;122(10):985–92. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.955039. PubMed PMID: 20733097.
59. Mihos CG, Santana O, Yucel E, Capoulade R, Upadhyay GA, Orencole MP, et al. The effects of cardiac resynchronization therapy on left ventricular and mitral valve geometry and secondary mitral regurgitation in patients with left bundle branch block. *Echocardiography*. 2019;36(8):1450–8. doi: 10.1111/echo.14444. PubMed PMID: 31424113.
60. Bordachar P, Lafitte S, Reuter S, Sanders P, Jais P, Haissaguerre M, et al. Echocardiographic parameters of ventricular dyssynchrony validation in patients with heart failure using sequential biventricular pacing. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(11):2157–65. doi: 10.1016/j.jacc.2004.08.065. PubMed PMID: 15582313.
61. Sebag FA, Martins RP, Defaye P, Hidden-Lucet F, Mabo P, Daubert J-C, et al. Reverse electrical remodeling by cardiac resynchronization therapy: Prevalence and clinical impact. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012;23(11):1219–27. doi: 10.1111/j.1540-8167.2012.02376.x. PubMed PMID: 22697464.
62. Toussaint J-F, Lavergne T, Kerrou K, Froissart M, Ollitrault J, Darondel J-M, et al. Basal asynchrony and resynchronization with biventricular pacing predict

- long-term improvement of LV function in heart failure patients. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2003;26(9):1815–23. PubMed PMID: 12930495.
63. Ghio S, Freemantle N, Scelsi L, Serio A, Magrini G, Pasotti M, et al. Long-term left ventricular reverse remodelling with cardiac resynchronization therapy: results from the CARE-HF trial. *Eur J Heart Fail.* 2009;11(5):480–8. doi: 10.1093/eurjhf/hfp034. PubMed PMID: 19287017.
64. Cleland JGF, Calvert MJ, Verboven Y, Freemantle N. Effects of cardiac resynchronization therapy on long-term quality of life: an analysis from the CArdiac Resynchronisation-Heart Failure (CARE-HF) study. *Am Heart J.* 2009;157(3):457–66. doi: 10.1016/j.ahj.2008.11.006. PubMed PMID: 19249415.
65. Braun MU, Rauwolf T, Zerm T, Schulze M, Schnabel A, Strasser RH. Long term biventricular resynchronisation therapy in advanced heart failure: effect on neurohormones. *Heart.* 2005;91(5):601–5. doi: 10.1136/hrt.2003.030338. PubMed PMID: 15831642.
66. Orrego CM, Nasir N, Oliveira GH, Flores-Arredondo JH, Cordero-Reyes AM, Loebe M, et al. Cellular evidence of reverse cardiac remodeling induced by cardiac resynchronization therapy. *Congest Heart Fail.* 2011;17(3):140–6. doi: 10.1111/j.1751-7133.2011.00227.x. PubMed PMID: 21609388.
67. D'Ascia C, Cittadini A, Monti MG, Riccio G, Saccà L. Effects of biventricular pacing on interstitial remodelling, tumor necrosis factor-alpha expression, and apoptotic death in failing human myocardium. *Eur Heart J.* 2006;27(2):201–6. doi: 10.1093/eurheartj/ehi579. PubMed PMID: 16291773.
68. Di Biase L, Gasparini M, Lunati M, Santini M, Landolina M, Boriani G, et al. Antiarrhythmic effect of reverse ventricular remodeling induced by cardiac resynchronization therapy: the InSync ICD (Implantable Cardioverter-Defibrillator) Italian Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(18):1442–9. doi: 10.1016/j.jacc.2008.07.043. PubMed PMID: 19017510.
69. Barsheshet A, Wang PJ, Moss AJ, Solomon SD, Al-Ahmad A, McNitt S, et al. Reverse remodeling and the risk of ventricular tachyarrhythmias in the MADIT-CRT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy). *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(24):2416–23. doi: 10.1016/j.jacc.2010.12.041. PubMed PMID: 21658562.
70. Sun W-P, Li C-L, Guo J-C, Zhang L-X, Liu R, Zhang H-B, et al. Long-term efficacy of implantable cardiac resynchronization therapy plus defibrillator for

- primary prevention of sudden cardiac death in patients with mild heart failure: an updated meta-analysis. *Heart Fail Rev.* 2016. doi: 10.1007/s10741-016-9550-y. PubMed PMID: 27043219.
71. Rivero-Ayerza M, Theuns, Dominic A M J, Garcia-Garcia HM, Boersma E, Simoons M, Jordaens LJ. Effects of cardiac resynchronization therapy on overall mortality and mode of death: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J.* 2006;27(22):2682–8. doi: 10.1093/eurheartj/ehl203. PubMed PMID: 16966347.
72. Naqvi SY, Jawaid A, Vermilye K, Biering-Sørensen T, Goldenberg I, Zareba W, et al. Left Ventricular Reverse Remodeling in Cardiac Resynchronization Therapy and Long-Term Outcomes. *JACC Clin Electrophysiol.* 2019;5(9):1001–10. doi: 10.1016/j.jacep.2019.07.012. PubMed PMID: 31537327.
73. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, Walker S, Varma C, Linde C, et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med.* 2001;344(12):873–80. doi: 10.1056/NEJM200103223441202. PubMed PMID: 11259720.
74. Linde C, Leclercq C, Rex S, Garrigue S, Lavergne T, Cazeau S, et al. Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the MUltisite STimulation in cardiomyopathy (MUSTIC) study. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(1):111–8. PubMed PMID: 12103264.
75. Linde C, Braunschweig F, Gadler F, Bailleul C, Daubert J-C. 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.* 2003;91(9):1090–5. PubMed PMID: 12714152.
76. St John Sutton, Martin G, Plappert T, Abraham WT, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, et al. Effect of cardiac resynchronization therapy on left ventricular size and function in chronic heart failure. *Circulation.* 2003;107(15):1985–90. doi: 10.1161/01.CIR.0000065226.24159.E9. PubMed PMID: 12668512.
77. Young JB, Abraham WT, Smith AL, Leon AR, Lieberman R, Wilkoff B, et al. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. *JAMA.* 2003;289(20):2685–94. doi: 10.1001/jama.289.20.2685. PubMed PMID: 12771115.

78. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, Marco T de, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2004;350(21):2140–50. doi: 10.1056/NEJMoa032423. PubMed PMID: 15152059.
79. Saxon LA, Bristow MR, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, Marco T de, et al. Predictors of sudden cardiac death and appropriate shock in the Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Trial. *Circulation*. 2006;114(25):2766–72. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.642892. PubMed PMID: 17159063.
80. Marco T de, Wolfel E, Feldman AM, Lowes B, Higginbotham MB, Ghali JK, et al. Impact of cardiac resynchronization therapy on exercise performance, functional capacity, and quality of life in systolic heart failure with QRS prolongation: COMPANION trial sub-study. *J Card Fail*. 2008;14(1):9–18. doi: 10.1016/j.cardfail.2007.08.003. PubMed PMID: 18226768.
81. Lindenfeld J, Feldman AM, Saxon L, Boehmer J, Carson P, Ghali JK, et al. Effects of cardiac resynchronization therapy with or without a defibrillator on survival and hospitalizations in patients with New York Heart Association class IV heart failure. *Circulation*. 2007;115(2):204–12. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.629261. PubMed PMID: 17190867.
82. Anand IS, Carson P, Galle E, Song R, Boehmer J, Ghali JK, et al. 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(7):969–77. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.793273. PubMed PMID: 19204305.
83. Cleland JGF, Daubert J-C, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352(15):1539–49. doi: 10.1056/NEJMoa050496. PubMed PMID: 15753115.
84. Cleland JGF, Freemantle N, Erdmann E, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L, et al. Long-term mortality with cardiac resynchronization therapy in the Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(6):628–34. doi: 10.1093/eurjhf/hfs055. PubMed PMID: 22552183.

85. Linde C, Abraham WT, Gold MR, St John Sutton M, Ghio S, Daubert C. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(23):1834–43. doi: 10.1016/j.jacc.2008.08.027. PubMed PMID: 19038680.
86. St John Sutton M, Cerkevnik J, Borlaug BA, Daubert C, Gold MR, Ghio S, et al. Effects of Cardiac Resynchronization Therapy on Cardiac Remodeling and Contractile Function: Results From Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction (REVERSE). *J Am Heart Assoc.* 2015;4(9):e002054. doi: 10.1161/JAHA.115.002054. PubMed PMID: 26363005.
87. Perkiomaki JS, Ruwald A-C, Kutyla V, Ruwald MH, McNitt S, Polonsky B, et al. Risk factors and the effect of cardiac resynchronization therapy on cardiac and non-cardiac mortality in MADIT-CRT. *Europace.* 2015;17(12):1816–22. doi: 10.1093/europace/euv201. PubMed PMID: 26071234.
88. Goldenberg I, Kutyla V, Klein HU, Cannom DS, Brown MW, Dan A, et al. Survival with cardiac-resynchronization therapy in mild heart failure. *N Engl J Med.* 2014;370(18):1694–701. doi: 10.1056/NEJMoa1401426. PubMed PMID: 24678999.
89. Herscovici R, Kutyla V, Barsheshet A, Solomon S, McNitt S, Polonsky B, et al. Early intervention and long-term outcome with cardiac resynchronization therapy in patients without a history of advanced heart failure symptoms. *Eur J Heart Fail.* 2015;17(9):964–70. doi: 10.1002/ejhf.281. PubMed PMID: 25921965.
90. Goldenberg I, Hall WJ, Beck CA, Moss AJ, Barsheshet A, McNitt S, et al. Reduction of the risk of recurring heart failure events with cardiac resynchronization therapy: MADIT-CRT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial With Cardiac Resynchronization Therapy). *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(7):729–37. doi: 10.1016/j.jacc.2011.04.024. PubMed PMID: 21816309.
91. Tang ASL, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Connolly S, et al. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med.* 2010;363(25):2385–95. doi: 10.1056/NEJMoa1009540. PubMed PMID: 21073365.
92. Gillis AM, Kerr CR, Philippon F, Newton G, Talajic M, Froeschl M, et al. Impact of cardiac resynchronization therapy on hospitalizations in the Resynchronization-

- Defibrillation for Ambulatory Heart Failure trial. *Circulation*. 2014;129(20):2021–30. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000417. PubMed PMID: 24610807.
93. Curtis AB, Worley SJ, Chung ES, Li P, Christman SA, St John Sutton M. Improvement in Clinical Outcomes With Biventricular Versus Right Ventricular Pacing: The BLOCK HF Study. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(18):2148–57. doi: 10.1016/j.jacc.2016.02.051. PubMed PMID: 27151347.
94. Ruschitzka F, Abraham WT, Singh JP, Bax JJ, Borer JS, Brugada J, et al. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex. *N Engl J Med*. 2013;369(15):1395–405. doi: 10.1056/NEJMoa1306687. PubMed PMID: 23998714.
95. Thibault B, Harel F, Ducharme A, White M, Ellenbogen KA, Frasure-Smith N, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and a QRS complex <120 milliseconds: the Evaluation of Resynchronization Therapy for Heart Failure (LESSER-EARTH) trial. *Circulation*. 2013;127(8):873–81. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.001239. PubMed PMID: 23388213.
96. Wilcox JE, Fonarow GC, Zhang Y, Albert NM, Curtis AB, Gheorghiade M, et al. Clinical effectiveness of cardiac resynchronization and implantable cardioverter-defibrillator therapy in men and women with heart failure: findings from IMPROVE HF. *Circ Heart Fail*. 2014;7(1):146–53. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000789. PubMed PMID: 24178311.
97. Houmsse M, Daoud G. Cardiac resynchronization therapy pacemaker: Critical appraisal of the adaptive CRT-P device. *MDER*. 2016:19. doi: 10.2147/MDER.S77940.
98. Knappe D, Pouleur A-C, Shah AM, Cheng S, Uno H, Hall WJ, et al. Dyssynchrony, contractile function, and response to cardiac resynchronization therapy. *Circ Heart Fail*. 2011;4(4):433–40. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.962902. PubMed PMID: 21602574.
99. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt O-A, et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J*. 2013;34(29):2281–329. doi: 10.1093/eurheartj/ehs150. PubMed PMID: 23801822.

100. Witt CT, Kronborg MB, Nohr EA, Mortensen PT, Gerdes C, Jensen HK, et al. Adding the implantable cardioverter-defibrillator to cardiac resynchronization therapy is associated with improved long-term survival in ischaemic, but not in non-ischaemic cardiomyopathy. *Europace*. 2016;18(3):413–9. doi: 10.1093/europace/euv212. PubMed PMID: 26378089.
101. Wolpert C. Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator. In: Lewalter T, Lüderitz B, editors. *Herzrhythmusstörungen: Diagnostik und Therapie*. 6th ed. Heidelberg: Springer; 2010. p. 180–200.
102. Nagele H, Behrens S, Azizi M. What can happen during coronary sinus lead implantation: dislocation, perforation and other catastrophes. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol*. 2007;18(4):243–9. doi: 10.1007/s00399-007-0587-4. PubMed PMID: 18084798.
103. Stierle U, Hartmann F, Wiegand U. Interventionelle Therapieverfahren. In: Stierle U, Hartmann F, editors. *Klinikleitfaden Kardiologie*. 5th ed. München: Elsevier Urban & Fischer; 2014. p. 631–85.
104. Ypenburg C, van Bommel RJ, Delgado V, Mollema SA, Bleeker GB, Boersma E, et al. Optimal left ventricular lead position predicts reverse remodeling and survival after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(17):1402–9. doi: 10.1016/j.jacc.2008.06.046. PubMed PMID: 18940531.
105. Burri H, Gerritse B, Davenport L, Demas M, Sticherling C. Fluctuation of left ventricular thresholds and required safety margin for left ventricular pacing with cardiac resynchronization therapy. *Europace*. 2009;11(7):931–6. doi: 10.1093/europace/eup105. PubMed PMID: 19435738.
106. Marine JE, Brinker JA. Techniques of pacemaker implantation and removal. In: Ellenbogen KA, Kaszala K, editors. *Cardiac pacing and ICDs*. Chichester, West Sussex, U.K.: Wiley Blackwell; 2014. p. 150–210.
107. Kowalski C, Zwißler B. Anästhesie in der Chirurgie des Herzens und der herznahen Gefäße. In: Rossaint R, Werner C, Zwißler B, editors. *Die Anästhesiologie: Allgemeine und spezielle Anästhesiologie, Schmerztherapie und Intensivmedizin*. 3rd ed. Berlin, Heidelberg: Springer; 2012. p. 917–53.
108. Bogale N, Priori S, Cleland JGF, Brugada J, Linde C, Auricchio A, et al. The European CRT Survey: 1 year (9-15 months) follow-up results. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(1):61–73. doi: 10.1093/eurjhf/hfr158. PubMed PMID: 22179034.

109. Kirkfeldt RE, Johansen JB, Nohr EA, Jorgensen OD, Nielsen JC. Complications after cardiac implantable electronic device implantations: an analysis of a complete, nationwide cohort in Denmark. *Eur Heart J*. 2014;35(18):1186–94. doi: 10.1093/eurheartj/eh511. PubMed PMID: 24347317.
110. Ahsan SY, Saberwal B, Lambiase PD, Chaubey S, Segal OR, Gopalamurugan AB, et al. An 8-year single-centre experience of cardiac resynchronisation therapy: procedural success, early and late complications, and left ventricular lead performance. *Europace*. 2013;15(5):711–7. doi: 10.1093/europace/eus401. PubMed PMID: 23315159.
111. Gras D, Bocker D, Lunati M, Wellens HJJ, Calvert M, Freemantle N, et al. Implantation of cardiac resynchronization therapy systems in the CARE-HF trial: procedural success rate and safety. *Europace*. 2007;9(7):516–22. doi: 10.1093/europace/eum080. PubMed PMID: 17540662.
112. Pakarinen S, Oikarinen L, Toivonen L. Short-term implantation-related complications of cardiac rhythm management device therapy: a retrospective single-centre 1-year survey. *Europace*. 2010;12(1):103–8. doi: 10.1093/europace/eup361. PubMed PMID: 19914920.
113. Azizi M, Castel MA, Behrens S, Rodiger W, Nagele H. Experience with coronary sinus lead implantations for cardiac resynchronization therapy in 244 patients. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol*. 2006;17(1):13–8. doi: 10.1007/s00399-006-0502-4. PubMed PMID: 16547655.
114. Dickstein K, Normand C, Auricchio A, Bogale N, Cleland JG, Gitt AK, et al. CRT Survey II: A European Society of Cardiology survey of cardiac resynchronisation therapy in 11 088 patients—who is doing what to whom and how? *Eur J Heart Fail*. 2018;20(6):1039–51. doi: 10.1002/ejhf.1142. PubMed PMID: 29457358.
115. Leon AR, Abraham WT, Curtis AB, Daubert JP, Fisher WG, Gurley J, et al. Safety of transvenous cardiac resynchronization system implantation in patients with chronic heart failure: combined results of over 2,000 patients from a multicenter study program. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(12):2348–56. doi: 10.1016/j.jacc.2005.08.031. PubMed PMID: 16360070.
116. Dodson JA, Reynolds MR, Bao H, Al-Khatib SM, Peterson ED, Kremers MS, et al. Developing a risk model for in-hospital adverse events following implantable cardioverter-defibrillator implantation: a report from the NCDR

- (National Cardiovascular Data Registry). *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(8):788–96. doi: 10.1016/j.jacc.2013.09.079. PubMed PMID: 24333491.
117. McAlister FA, Ezekowitz JA, Wiebe N, Rowe B, Spooner C, Crumley E, et al. Systematic review: cardiac resynchronization in patients with symptomatic heart failure. *Ann Intern Med*. 2004;141(5):381–90. PubMed PMID: 15353430.
118. Hsu JC, Varosy PD, Bao H, Dewland TA, Curtis JP, Marcus GM. Cardiac perforation from implantable cardioverter-defibrillator lead placement: insights from the national cardiovascular data registry. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013;6(5):582–90. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000299. PubMed PMID: 24002030.
119. Kirkfeldt RE, Johansen JB, Nohr EA, Moller M, Arnsbo P, Nielsen JC. Risk factors for lead complications in cardiac pacing: a population-based cohort study of 28,860 Danish patients. *Heart Rhythm*. 2011;8(10):1622–8. doi: 10.1016/j.hrthm.2011.04.014. PubMed PMID: 21699827.
120. Essebag V, Joza J, Birnie DH, Sapp JL, Sterns LD, Philippon F, et al. Incidence, predictors, and procedural results of upgrade to resynchronization therapy: the RAFT upgrade substudy. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015;8(1):152–8. doi: 10.1161/CIRCEP.114.001997. PubMed PMID: 25417892.
121. Borek PP, Wilkoff BL. Pacemaker and ICD leads: strategies for long-term management. *J Interv Card Electrophysiol*. 2008;23(1):59–72. doi: 10.1007/s10840-008-9249-7. PubMed PMID: 18392929.
122. van Rees JB, Bie MK de, Thijssen J, Borleffs CJW, SchaliJ MJ, van Erven L. Implantation-related complications of implantable cardioverter-defibrillators and cardiac resynchronization therapy devices: a systematic review of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(10):995–1000. doi: 10.1016/j.jacc.2011.06.007. PubMed PMID: 21867832.
123. Gadler F, Valzania C, Linde C. Current use of implantable electrical devices in Sweden: data from the Swedish pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator registry. *Europace*. 2015;17(1):69–77. doi: 10.1093/europace/euu233. PubMed PMID: 25336667.
124. Ghani A, Delnoy PPHM, Ramdat Misier AR, Smit JJJ, Adiyaman A, Ottervanger JP, et al. Incidence of lead dislodgement, malfunction and perforation during the first year following device implantation. *Neth Heart J*. 2014;22(6):286–91. doi: 10.1007/s12471-014-0556-6. PubMed PMID: 24807834.

125. Kremers MS, Hammill SC, Berul CI, Koutras C, Curtis JS, Wang Y, et al. The National ICD Registry Report: version 2.1 including leads and pediatrics for years 2010 and 2011. *Heart Rhythm*. 2013;10(4):e59-65. doi: 10.1016/j.hrthm.2013.01.035. PubMed PMID: 23403056.
126. Prutkin JM, Reynolds MR, Bao H, Curtis JP, Al-Khatib SM, Aggarwal S, et al. Rates of and factors associated with infection in 200 909 Medicare implantable cardioverter-defibrillator implants: results from the National Cardiovascular Data Registry. *Circulation*. 2014;130(13):1037–43. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009081. PubMed PMID: 25081281.
127. Bie MK de, van Rees JB, Thijssen J, Borleffs CJW, Trines SA, Cannegieter SC, et al. Cardiac device infections are associated with a significant mortality risk. *Heart Rhythm*. 2012;9(4):494–8. doi: 10.1016/j.hrthm.2011.10.034. PubMed PMID: 22056722.
128. Ann HW, Ahn JY, Jeon YD, Jung IY, Jeong SJ, Joung B, et al. Incidence of and risk factors for infectious complications in patients with cardiac device implantation. *Int J Infect Dis*. 2015;36:9–14. doi: 10.1016/j.ijid.2015.05.011. PubMed PMID: 25980618.
129. Klug D, Balde M, Pavin D, Hidden-Lucet F, Clementy J, Sadoul N, et al. Risk factors related to infections of implanted pacemakers and cardioverter-defibrillators: results of a large prospective study. *Circulation*. 2007;116(12):1349–55. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.678664. PubMed PMID: 17724263.
130. Sridhar ARM, Yarlagadda V, Kanmanthareddy A, Parasa S, Maybrook R, Dawn B, et al. Incidence, predictors and outcomes of hematoma after ICD implantation: An analysis of a nationwide database of 85,276 patients. *Indian Pacing Electrophysiol J*. 2016;16(5):159–64. doi: 10.1016/j.ipej.2016.10.005. PubMed PMID: 27979375.
131. Lee DS, Krahn AD, Healey JS, Birnie D, Crystal E, Dorian P, et al. Evaluation of early complications related to De Novo cardioverter defibrillator implantation insights from the Ontario ICD database. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(8):774–82. doi: 10.1016/j.jacc.2009.11.029. PubMed PMID: 20170816.
132. Palmisano P, Accogli M, Zaccaria M, Luzzi G, Nacci F, Anaclerio M, et al. Rate, causes, and impact on patient outcome of implantable device complications requiring surgical revision: large population survey from two

- centres in Italy. *Europace*. 2013;15(4):531–40. doi: 10.1093/europace/eus337. PubMed PMID: 23407627.
133. Sterlinski M, Maciag A, Kowalik I, Lewandowski M, Zajac D, Syska P, et al. Success rate of transvenous left ventricular lead implantation for cardiac resynchronisation therapy - recent experience of a single centre. *Kardiol Pol*. 2010;68(8):903–9. PubMed PMID: 20730721.
134. Cheng A, Wang Y, Curtis JP, Varosy PD. Acute lead dislodgements and in-hospital mortality in patients enrolled in the national cardiovascular data registry implantable cardioverter defibrillator registry. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(20):1651–6. doi: 10.1016/j.jacc.2010.06.037. PubMed PMID: 21050975.
135. Markewitz A. Jahresbericht 2017 des Deutschen Herzschrittmacher- und Defibrillator-Registers – Teil 1: Herzschrittmacher : Fachgruppe Herzschrittmacher und Defibrillatoren beim IQTIG – Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol*. 2019;30(4):377–88. doi: 10.1007/s00399-019-00647-w. PubMed PMID: 31705260.
136. Israel CW, Sheta MK. ICD leads. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol*. 2015;26(2):94–104. doi: 10.1007/s00399-015-0375-5. PubMed PMID: 26036679.
137. Morschhäuser D, Fischer W. Praxis der Herzschrittmacher-Nachsorge: Grundlagen, Funktionen, Kontrolle, Optimierung, Troubleshooting. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2011. ger.
138. Aizawa Y, Negishi M, Kashimura S, Nakajima K, Kunitomi A, Katsumata Y, et al. Predictive factors of lead failure in patients implanted with cardiac devices. *Int J Cardiol*. 2015;199:277–81. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.07.055. PubMed PMID: 26218183.
139. Gurevitz O, Nof E, Carasso S, Luria D, Bar-Lev D, Tanami N, et al. Programmable multiple pacing configurations help to overcome high left ventricular pacing thresholds and avoid phrenic nerve stimulation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2005;28(12):1255–9. doi: 10.1111/j.1540-8159.2005.00265.x. PubMed PMID: 16403156.
140. Schuchert A, Muto C, Maounis T, Frank R, Boulogne E, Polauck A, et al. Lead complications, device infections, and clinical outcomes in the first year after implantation of cardiac resynchronization therapy-defibrillator and cardiac

- resynchronization therapy-pacemaker. *Europace*. 2013;15(1):71–6.
doi: 10.1093/europace/eus247. PubMed PMID: 22927665.
141. Biffi M, Moschini C, Bertini M, Saporito D, Ziacchi M, Diemberger I, et al. Phrenic stimulation: a challenge for cardiac resynchronization therapy. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009;2(4):402–10. doi: 10.1161/CIRCEP.108.836254. PubMed PMID: 19808496.
142. Goetze S, Defaye P, Bauer A, Merkel M, Bizeau O, Treusch S, et al. Phrenic nerve stimulation in CRT patients and benefits of electronic lead repositioning: the ERACE trial. *J Interv Card Electrophysiol*. 2013;38(1):1–9.
doi: 10.1007/s10840-013-9811-9. PubMed PMID: 23868567.
143. Stockburger M. Strategies to avoid complications and to solve technical problems during the implantation of CRT and CRT-D systems. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol*. 2006;17 Suppl 1:7. doi: 10.1007/s00399-006-1104-x. PubMed PMID: 16598618.
144. Randhawa A, Sahni D, Aggarwal A, Rohit MK, Sehgal S, Reddy YM. Study of spatial relationship of phrenic nerves with cardiac structures relevant to electrophysiologic interventions. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2014;37(11):1477–84. doi: 10.1111/pace.12458. PubMed PMID: 25040654.
145. Leon AR, Delurgio DB, Mera F. Practical approach to implanting left ventricular pacing leads for cardiac resynchronization. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005;16(1):100–5. doi: 10.1046/j.1540-8167.2005.04600.x. PubMed PMID: 15673400.
146. Seifert M, Schau T, Moeller V, Neuss M, Meyhoefer J, Butter C. Influence of pacing configurations, body mass index, and position of coronary sinus lead on frequency of phrenic nerve stimulation and pacing thresholds under cardiac resynchronization therapy. *Europace*. 2010;12(7):961–7.
doi: 10.1093/europace/euq119. PubMed PMID: 20444725.
147. Moubarak G, Bouzeman A, Ollitrault J, Anselme F, Cazeau S. Phrenic nerve stimulation in cardiac resynchronization therapy. *J Interv Card Electrophysiol*. 2014;41(1):15–21. doi: 10.1007/s10840-014-9917-8. PubMed PMID: 24934757.
148. Sanchez-Quintana D, Ho SY, Climent V, Murillo M, Cabrera JA. Anatomic evaluation of the left phrenic nerve relevant to epicardial and endocardial catheter ablation: implications for phrenic nerve injury. *Heart Rhythm*. 2009;6(6):764–8. doi: 10.1016/j.hrthm.2009.02.029. PubMed PMID: 19427272.

149. Schwierz T, Winter S, Pürerfellner H, Tomaselli F, Nesser H-J, Függer R. N.-phrenicus-Stimulation bei biventrikulären Schrittmachern. Stufenschema zum intraoperativen Vorgehen. *Chirurg*. 2007;78(11):1037–40. doi: 10.1007/s00104-007-1368-7. PubMed PMID: 17579820.
150. Biffi M, Bertini M, Ziacchi M, Gardini B, Mazzotti A, Massaro G, et al. Management of phrenic stimulation in CRT patients over the long term: still an unmet need ? *Pacing Clin Electrophysiol*. 2011;34(10):1201–8. doi: 10.1111/j.1540-8159.2011.03147.x. PubMed PMID: 21651592.
151. Klein N, Klein M, WEGLAGE H, Przibille O, Fischer S, Trappe H-J, et al. Clinical efficacy of left ventricular pacing vector programmability in cardiac resynchronization therapy defibrillator patients for management of phrenic nerve stimulation and/or elevated left ventricular pacing thresholds: insights from the Efface Phrenic Stim study. *Europace*. 2012;14(6):826–32. doi: 10.1093/europace/eur412. PubMed PMID: 22277645.
152. Forleo GB, Di Biase L, Panattoni G, Mantica M, Parisi Q, Martino A, et al. Improved implant and postoperative lead performance in CRT-D patients implanted with a quadripolar left ventricular lead. A 6-month follow-up analysis from a multicenter prospective comparative study. *J Interv Card Electrophysiol*. 2015;42(1):59–66. doi: 10.1007/s10840-014-9956-1. PubMed PMID: 25504267.
153. Minden H-H. Technische Innovationen und Limitationen im Bereich der Elektrotherapie. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol*. 2011;22(1):11–5. doi: 10.1007/s00399-011-0117-2. PubMed PMID: 21344233.
154. Biffi M, Exner DV, Crossley GH, Ramza B, Coutu B, Tomassoni G, et al. Occurrence of phrenic nerve stimulation in cardiac resynchronization therapy patients: the role of left ventricular lead type and placement site. *Europace*. 2013;15(1):77–82. doi: 10.1093/europace/eus237. PubMed PMID: 22848075.
155. Ranasinghe I, Parzynski CS, Freeman JV, Dreyer RP, Ross JS, Akar JG, et al. Long-Term Risk for Device-Related Complications and Reoperations After Implantable Cardioverter-Defibrillator Implantation: An Observational Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2016. doi: 10.7326/M15-2732. PubMed PMID: 27135392.
156. Schmid C. Leitfaden Erwachsenenherzchirurgie: Mit 15 Tabellen. 2nd ed. Darmstadt: Steinkopff; 2007. 205 p.

157. Tung RT, Bajaj AK. Safety of implantation of a cardioverter-defibrillator without general anesthesia in an electrophysiology laboratory. *Am J Cardiol.* 1995;75(14):908–12. PubMed PMID: 7732999.
158. Pinosky ML, Reeves ST, Fishman RL, Alpert CC, Dorman BH, Kratz JM. Intravenous sedation for placement of automatic implantable cardioverter-defibrillators. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1996;10(6):764–6. doi: 10.1016/S1053-0770(96)80202-3. PubMed PMID: 8910156.
159. Schmitt C, Alt E, Plewan A, Schomig A. Initial experience with implantation of internal cardioverter/defibrillators under local anaesthesia by electrophysiologists. *Eur Heart J.* 1996;17(11):1710–6. PubMed PMID: 8922920.
160. Theron P, Guha K, Mantziari L, Salahuddin S, Sharma R, Jaggar S. General anesthesia versus sedation for implantation of a biventricular pacing device for cardiac resynchronization therapy. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2014;28(2):280–4.
161. Pfau G, Schilling T, Kozian A, Lux A, Gotte A, Huth C, et al. Outcome after implantation of cardiac resynchronization/defibrillation systems in patients with congestive heart failure and left bundle-branch block. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2010;24(1):30–6. doi: 10.1053/j.jvca.2009.07.009. PubMed PMID: 19800818.
162. Kaya E, Südkamp H, Lortz J, Rassaf T, Jánosi RA. Feasibility and safety of using local anaesthesia with conscious sedation during complex cardiac implantable electronic device procedures. *Sci Rep.* 2018;8(1):7103. doi: 10.1038/s41598-018-25457-x. PubMed PMID: 29740019.
163. Sellmann T, Winterhalter M, Herold U, Kienbaum P. Implantation of cardioverter-defibrillators. How much anesthesia is necessary? *Anaesthesist.* 2010;59(6):507–18. doi: 10.1007/s00101-010-1737-3. PubMed PMID: 20458452.
164. Thomas SP, Thakkar J, Kovoov P, Thiagalingam A, Ross DL. Sedation for electrophysiological procedures. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2014;37(6):781–90. doi: 10.1111/pace.12370. PubMed PMID: 24697803.
165. Marquie C, Duchemin A, Klug D, Lamblin N, Mizon F, Cordova H, et al. Can we implant cardioverter defibrillator under minimal sedation? *Europace.* 2007;9(7):545–50. doi: 10.1093/europace/eum060. PubMed PMID: 17483529.
166. Theron P, Guha K, Mantziari L, Salahuddin S, Sharma R, Jaggar S. General anesthesia versus sedation for implantation of a biventricular pacing device for

- cardiac resynchronization therapy. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2014;28(2):280–4. doi: 10.1053/j.jvca.2013.07.008. PubMed PMID: 24295721.
167. Laux G. Lungenphysiologie und Beatmung in Narkose. In: Rossaint R, Werner C, Zwißler B, editors. *Die Anästhesiologie: Allgemeine und spezielle Anästhesiologie, Schmerztherapie und Intensivmedizin.* 3rd ed. Berlin, Heidelberg: Springer; 2012. p. 574–88.
168. Heck M, Fresenius M. *Klinikmanual Anästhesie.* Heidelberg: Springer; 2008. 453 p.
169. Krause H. Beatmungsverfahren und Narkosearten. In: Klöss T, editor. *Anästhesie: Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie ; 18 Formulare ; 117 Tabellen ; 24 Fälle "aus der Praxis".* 1st ed. München: Urban & Fischer; 2004. p. 99–105.
170. Kraye S, Rehder K, Vettermann J, Didier EP, Ritman EL. Position and motion of the human diaphragm during anesthesia-paralysis. *Anesthesiology.* 1989;70(6):891–8. PubMed PMID: 2729629.
171. Luecke T, Pelosi P. Clinical review: Positive end-expiratory pressure and cardiac output. *Crit Care.* 2005;9(6):607–21. doi: 10.1186/cc3877. PubMed PMID: 16356246.
172. Schuchert A, van Langen H, Michels K, Meinertz T. Niedrige Stimulationsimpedanz bei Herzschrittmacher-Patienten mit kardialen Erkrankungen. *Die Thera-Schrittmacher-Studiengruppe. Dtsch Med Wochenschr.* 1996;121(34-35):1046–9. doi: 10.1055/s-2008-1043105. PubMed PMID: 8829905.
173. Schuchert A, Schmidt W, Jakob M, Jung W, Karmann W, Kreuzer J, et al. Die intraoperativ gemessene Stimulationsimpedanz von Schrittmacherelektroden ist kein Prädiktor für ihren Langzeitverlauf. *Z Kardiol.* 1998;87(1):22–6. doi: 10.1007/s003920050150. PubMed PMID: 9531696.
174. Albertsen AE, Nielsen JC, Pedersen AK, Hansen PS, Jensen HK, Mortensen PT. Left ventricular lead performance in cardiac resynchronization therapy: Impact of lead localization and complications. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2005;28(6):483–8. doi: 10.1111/j.1540-8159.2005.40066.x. PubMed PMID: 15955178.
175. Alonso C, Leclercq C, d'Allonnes FR, Pavin D, Victor F, Mabo P, et al. Six year experience of transvenous left ventricular lead implantation for permanent

- biventricular pacing in patients with advanced heart failure: Technical aspects. *Heart*. 2001;86(4):405–10. PubMed PMID: 11559679.
176. Steffel J, Hurlimann A, Starck C, Krasniqi N, Schmidt S, Luscher TF, et al. Long-term performance of modern coronary sinus leads in cardiac resynchronization therapy. *Indian Pacing Electrophysiol J*. 2014;14(3):112–20. PubMed PMID: 24948850.
177. Kawata H, Mulpuru S, Phan H, Patel J, Gadiyaram V, Chen L, et al. Gender difference in coronary sinus anatomy and left ventricular lead pacing parameters in patients with cardiac resynchronization therapy. *Circ J*. 2013;77(6):1424–9. doi: 10.1253/circj.cj-12-1402. PubMed PMID: 23459446.
178. Hayes DL, Graham KJ, Irwin M, Vidaillet H, Disler G, Sweesy M, et al. A multicenter experience with a bipolar tined polyurethane ventricular lead. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 1992;15(7):1033–9. doi: 10.1111/j.1540-8159.1992.tb03097.x. PubMed PMID: 1378595.
179. Hauser RG, Hayes DL, Kallinen LM, Cannom DS, Epstein AE, Almquist AK, et al. Clinical experience with pacemaker pulse generators and transvenous leads: An 8-year prospective multicenter study. *Heart Rhythm*. 2007;4(2):154–60. doi: 10.1016/j.hrthm.2006.10.009. PubMed PMID: 17275749.
180. Landolina M, Curnis A, Morani G, Vado A, Ammendola E, D'onofrio A, et al. Longevity of implantable cardioverter-defibrillators for cardiac resynchronization therapy in current clinical practice: An analysis according to influencing factors, device generation, and manufacturer. *Europace*. 2015;17(8):1251–8. doi: 10.1093/europace/euv109. PubMed PMID: 25976906.
181. Pires LA, McNitt S, Solomon S, Goldenberg I, Zareba W, Moss AJ. Left ventricular pacing threshold and outcome in MADIT-CRT. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2014;25(9):1005–11. doi: 10.1111/jce.12448. PubMed PMID: 24786979.
182. Ferri-Certić J, Zavrl-Džananović D, Ležaić L, Žižek D. Impact of left ventricular pacing threshold on ventricular arrhythmia occurrence in cardiac resynchronization therapy. *J Cardiol*. 2019;74(4):353–9. doi: 10.1016/j.jjcc.2019.03.015. PubMed PMID: 30992169.
183. Kawamura M, Arai S, Yoshikawa K, Gokan T, Ogawa K, Ochi A, et al. Association left ventricular lead and ventricular arrhythmias after upgrade to cardiac resynchronization therapy in patients with implantable cardioverter

- defibrillators. *Clin Cardiol.* 2019;42(7):670–7. doi: 10.1002/clc.23192. PubMed PMID: 31056759.
184. Bulava A, Lukl J. Single-centre experience with coronary sinus lead stability and long-term pacing parameters. *Europace.* 2007;9(7):523–7. doi: 10.1093/europace/eum082. PubMed PMID: 17507356.
185. Iuliano A, Shopova G, Simone A de, Solimene F, Turco P, Marrazzo N, et al. Long-term performance of coronary sinus leads used for cardiac resynchronization therapy. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2007;30 Suppl 1:S47-9. doi: 10.1111/j.1540-8159.2007.00603.x. PubMed PMID: 17302716.
186. Borleffs CJW, van Bommel RJ, Molhoek SG, Leeuw JG de, Schalij MJ, van Erven L. Requirement for coronary sinus lead interventions and effectiveness of endovascular replacement during long-term follow-up after implantation of a resynchronization device. *Europace.* 2009;11(5):607–11. doi: 10.1093/europace/eun395. PubMed PMID: 19164363.
187. Venkataraman G, Mathur D, Joshi S, Strickberger A. Comparison of ICD implantation in obese and nonobese patients. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2014;37(4):481–5. doi: 10.1111/pace.12297. PubMed PMID: 24215359.
188. Lenarczyk R, Kowalski O, Sredniawa B, Pruszkowska-Skrzep P, Mazurek M, Jędrzejczyk-Patej E, et al. Implantation feasibility, procedure-related adverse events and lead performance during 1-year follow-up in patients undergoing triple-site cardiac resynchronization therapy: A substudy of TRUST CRT randomized trial. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2012;23(11):1228–36. doi: 10.1111/j.1540-8167.2012.02375.x. PubMed PMID: 22651239.
189. Echouffo-Tcheugui JB, Masoudi FA, Bao H, Curtis JP, Heidenreich PA, Fonarow GC. Body mass index and outcomes of cardiac resynchronization with implantable cardioverter-defibrillator therapy in older patients with heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(9):1093–102. doi: 10.1002/ejhf.1552. PubMed PMID: 31359595.
190. Cai C, Hua W, Ding L-G, Wang J, Chen K-P, Yang X-W, et al. Association of body mass index with cardiac reverse remodeling and long-term outcome in advanced heart failure patients with cardiac resynchronization therapy. *Circ J.* 2014;78(12):2899–907. PubMed PMID: 25345991.
191. Hosseini SM, Moazzami K, Rozen G, Vaid J, Saleh A, Heist KE, et al. Utilization and in-hospital complications of cardiac resynchronization therapy:

- Trends in the United States from 2003 to 2013. *Eur Heart J*. 2017;38(27):2122–8. doi: 10.1093/eurheartj/ehx100. PubMed PMID: 28329322.
192. Kawata H, Patel J, McGarry T, Joshi R, Krummen D, Feld G, et al. Obese female patients have higher rates of lead dislodgement after ICD or CRT-D implantation. *Int J Cardiol*. 2014;172(3):e522-4. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.01.076. PubMed PMID: 24502881.
193. Auricchio A, Gasparini M, Linde C, Dobreanu D, Cano Ó, Sterlinski M, et al. Sex-Related Procedural Aspects and Complications in CRT Survey II: A Multicenter European Experience in 11,088 Patients. *JACC Clin Electrophysiol*. 2019;5(9):1048–58. doi: 10.1016/j.jacep.2019.06.003. PubMed PMID: 31537334.
194. Nevzorov R, Porter A, Mostov S, Kazum S, Eisen A, Goldenberg G, et al. Gender-Related Differences in Outcomes of Patients with Cardiac Resynchronization Therapy. *Isr Med Assoc J*. 2018;20(5):311–5. PubMed PMID: 29761679.
195. Leyva F, Qiu T, Zegard A, McNulty D, Evison F, Ray D, et al. Sex-Specific Differences in Survival and Heart Failure Hospitalization After Cardiac Resynchronization Therapy With or Without Defibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(22):e013485. doi: 10.1161/JAHA.119.013485. PubMed PMID: 31718445.
196. Barra S, Providência R, Boveda S, Duehmke R, Narayanan K, Chow AW, et al. Device complications with addition of defibrillation to cardiac resynchronisation therapy for primary prevention. *Heart*. 2018;104(18):1529–35. doi: 10.1136/heartjnl-2017-312546. PubMed PMID: 29540431.
197. Biffi M, Ammendola E, Menardi E, Parisi Q, Narducci ML, Filippo P de, et al. Real-life outcome of implantable cardioverter-defibrillator and cardiac resynchronization defibrillator replacement/upgrade in a contemporary population: Observations from the multicentre DECODE registry. *Europace*. 2019;21(10):1527–36. doi: 10.1093/europace/euz166. PubMed PMID: 31209482.
198. OSWALD H, Asbach S, KÖBE J, WEGLAGE H, Schultze-Pitzke B, BRACHMANN J. Effectiveness and Reliability of Selected Site Pacing for Avoidance of Phrenic Nerve Stimulation in CRT Patients with Quadripolar LV Leads: The EffaceQ Study. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2015;38(8):942–50. doi: 10.1111/pace.12664.

199. Juliá J, López-Gil M, Fontenla A, Lozano Á, Villagraz L, Salguero R, et al. Super-response to cardiac resynchronization therapy may predict late phrenic nerve stimulation. *Europace*. 2018;20(9):1498–505. doi: 10.1093/europace/eux311. PubMed PMID: 29182757.
200. Bossard M, Sticherling C, Kühne M, Frey S, Osswald S, Schaer B. Outcome of patients with cardiac resynchronisation defibrillator therapy and a follow-up of at least five years after implant. *Swiss Med Wkly*. 2014;144:w13938. doi: 10.4414/smw.2014.13938. PubMed PMID: 24573612.
201. Butter C. Nachsorge der Resynchronisationstherapie. *Kardio up*. 2007;3(2):90–9. doi: 10.1055/s-2007-966630.
202. Jastrzebski M, Bacier B, Wojciechowska W, Czarnecka D. Left ventricular lead implantation at a phrenic stimulation site is safe and effective. *Europace*. 2011;13(4):520–5. doi: 10.1093/europace/euq505. PubMed PMID: 21242156.
203. Champagne J, Healey JS, Krahn AD, Philippon F, Gurevitz O, Swearingen A, et al. The effect of electronic repositioning on left ventricular pacing and phrenic nerve stimulation. *Europace*. 2011;13(3):409–15. doi: 10.1093/europace/euq499. PubMed PMID: 21273196.
204. Knight BP, Desai A, Coman J, Faddis M, Yong P. Long-term retention of cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(1):72–7. doi: 10.1016/j.jacc.2004.03.054. PubMed PMID: 15234410.
205. Turagam MK, Afzal MR, Iskander S, Madhu-Reddy, Di Biase L, Natale A, et al. A Meta-Analysis Of Quadripolar Versus Bipolar Left Ventricular Leads On Post-Procedural Outcomes. *J Atr Fibrillation*. 2016;9(2):1472. doi: 10.4022/jafib.1472. PubMed PMID: 27909543.
206. Crossley GH, Biffi M, Johnson B, Lin A, Gras D, Hussin A, et al. Performance of a novel left ventricular lead with short bipolar spacing for cardiac resynchronization therapy: primary results of the Attain Performa quadripolar left ventricular lead study. *Heart Rhythm*. 2015;12(4):751–8. doi: 10.1016/j.hrthm.2014.12.019. PubMed PMID: 25533587.
207. Behar JM, Bostock J, Zhu Li AP, Chin HMS, Jubb S, Lent E, et al. Cardiac Resynchronization Therapy Delivered Via a Multipolar Left Ventricular Lead is Associated with Reduced Mortality and Elimination of Phrenic Nerve Stimulation: Long-Term Follow-Up from a Multicenter Registry. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015;26(5):540–6. doi: 10.1111/jce.12625. PubMed PMID: 25631303.

208. Ohlow M-A, Lauer B, Brunelli M, Daralammouri Y, Geller C. The Use of a Quadripolar Left Ventricular Lead Increases Successful Implantation Rates in Patients with Phrenic Nerve Stimulation and/or High Pacing Thresholds Undergoing Cardiac Resynchronisation Therapy with Conventional Bipolar Leads. *Indian Pacing Electrophysiol J.* 2013;13(2):58–65. PubMed PMID: 23573059.
209. Boriani G, Connors S, Kalarus Z, Lemke B, Mullens W, Osca Asensi J, et al. Cardiac Resynchronization Therapy With a Quadripolar Electrode Lead Decreases Complications at 6 Months: Results of the MORE-CRT Randomized Trial. *JACC Clin Electrophysiol.* 2016;2(2):212–20. doi: 10.1016/j.jacep.2015.10.004. PubMed PMID: 29766873.
210. Rijal S, Wolfe J, Rattan R, Durrani A, Althouse AD, Marroquin OC, et al. Lead related complications in quadripolar versus bipolar left ventricular leads. *Indian Pacing Electrophysiol J.* 2017;17(1):3–7. doi: 10.1016/j.ipej.2016.10.008. PubMed PMID: 28401860.
211. Gupta N, Kiley ML, Anthony F, Young C, Brar S, Kwaku K. Multi-Center, Community-Based Cardiac Implantable Electronic Devices Registry: Population, Device Utilization, and Outcomes. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(3):e002798. doi: 10.1161/JAHA.115.002798. PubMed PMID: 26961369.
212. Da Costa A, Gate-Martinet A, Rouffange P, Cerisier A, Nadrouss A, Bisch L, et al. Anatomical factors involved in difficult cardiac resynchronization therapy procedure: A non-invasive study using dual-source 64-multi-slice computed tomography. *Europace.* 2012;14(6):833–40. doi: 10.1093/europace/eur350. PubMed PMID: 22117034.
213. Biffi M, Bertini M, Ziacchi M, Diemberger I, Martignani C, Boriani G. Left ventricular lead stabilization to retain cardiac resynchronization therapy at long term: when is it advisable? *Europace.* 2014;16(4):533–40. doi: 10.1093/europace/eut300. PubMed PMID: 24072448.
214. Linde C, Gold MR, Abraham WT, St John Sutton M, Ghio S, Cerkvenik J, et al. Long-term impact of cardiac resynchronization therapy in mild heart failure: 5-year results from the REsynchronization reVERses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction (REVERSE) study. *Eur Heart J.* 2013;34(33):2592–9. doi: 10.1093/eurheartj/eht160. PubMed PMID: 23641006.

215. Park S-J, Oh I-Y, Yoon C-H, Park H-E, Choi E-K, Nam G-B, et al. Long-term prognosis of left ventricular lead. *J Korean Med Sci.* 2010;25(10):1462–6. doi: 10.3346/jkms.2010.25.10.1462. PubMed PMID: 20890427.
216. Burger H, Pecha S, Hakmi S, Opalka B, Schoenburg M, Ziegelhoeffer T. Five-year follow-up of transvenous and epicardial left ventricular leads: Experience with more than 1000 leads. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2020;30(1):74–80. doi: 10.1093/icvts/ivz239. PubMed PMID: 31633187.

8 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen danken, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. Christian von Bary für die Überlassung des Themas, die ausgezeichnete Betreuung bei der Umsetzung der gesamten Arbeit und sein mir entgegengebrachtes Vertrauen.

Außerdem möchte ich mich bei Dr. Michael Fiek bedanken, der mir durch sehr gute Organisation ermöglicht hat, die benötigten Daten im Helios Klinikum München West rasch und unkompliziert zu erheben.

Meinen Eltern danke ich für ihre Geduld und Unterstützung während des gesamten Studiums und auch der Arbeit an dieser Dissertation.

9 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Victoria Laski
Geburtsdatum: 06.08.1993
Geburtsort: 94094 Rotthalmünster
Familienstand: Ledig
Nationalität: Deutsch
Konfession: Ev.-luth.

Schulausbildung

09/1999 – 07/2002: **Grundschule Kirchham**
09/2002 – 04/2011: **Wilhelm-Diess-Gymnasium Pocking**
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife (Note 1,2)

Hochschulstudium

10/2012 – 11/2019: **Universität Regensburg, Humanmedizin**
21.11.2019: Erhalt der Approbation als Ärztin
11/2019: **Dritter Abschnitt** der Ärztlichen Prüfung, Note **sehr gut**
10/2018: **Zweiter Abschnitt** der Ärztlichen Prüfung, Note **gut**
09/2014: **Erster Abschnitt** der Ärztlichen Prüfung, Note **gut**

Beruflicher Werdegang

04/2020-05/2020: **Assistenzärztin** im Krankenhaus Rotthalmünster
(Unfallchirurgische Abteilung)
Seit 06/2020: **Assistenzärztin** im Klinikum Seefeld
(Chirurgische Abteilung)