

Aus der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I
der Universität Würzburg
Direktor: Univ.-Professor Dr. med. Stefan Frantz

Prognostische Wertigkeit der Herzfrequenz in Abhängigkeit von
implantierten Devices bei akuter Herzinsuffizienz:
Ergebnisse des prospektiven AHF-Registers Würzburg

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde an der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Sascha Ottmar Münsterer

aus Starnberg

Würzburg, Januar 2022

Referent: Univ.-Professor Dr. med. Stefan Störk

Korreferent: Univ.-Professor Dr. Rüdiger Pryss

Dekan: Univ.-Professor Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 22. September 2022

Der Promovend ist Arzt

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Hintergrund und Zielsetzung der vorliegenden Arbeit	1
1.2	Herzinsuffizienz – Stand der Forschung	3
1.2.1	Definition	3
1.2.2	Epidemiologie und Prognose	5
1.2.3	Ätiologie	7
1.2.4	Symptome und klinische Zeichen	8
1.2.5	Diagnostik	10
1.3	Cardiovascular implantable electronic devices	11
1.3.1	Hintergrund	11
1.3.2	Art des CIED	11
1.3.2.1	RV-Stimulation	12
1.3.2.2	ICD	12
1.3.2.3	CRT	13
1.3.3	Schrittmachermodus des CIED	14
1.3.3.1	VVI	15
1.3.3.2	DDD	16
1.3.3.3	R-Modus	16
1.3.4	Zusammenfassung	18
1.4	Herzfrequenz bei Patienten mit akuter Herzinsuffizienz	19
1.4.1	Herzfrequenz bei Klinikaufnahme	19
1.4.2	Herzfrequenz während der Hospitalisierung	20
1.4.3	Herzfrequenz bei Entlassung	20
2	Material und Methoden	21
2.1	Ethik- und Tierversuchsvotum	21
2.2	Studiendesign	21
2.2.1	Ein- und Ausschlusskriterien	21
2.2.2	Patientenrekrutierung und -registrierung	22
2.3	Studienkollektiv	22
2.4	Studienablauf	24
2.5	Datenerfassung und Datenbank	25
2.6	Qualitätssicherung	25
2.6.1	Vitalparameter	26
2.6.2	Elektrokardiogramm	26
2.6.3	Charlson Comorbidity Index	26
2.7	Statistische Auswertung	27
2.7.1	Datenanalyse	27

3	Ergebnisse	29
3.1	Patientenkollektiv	29
3.1.1	Allgemeine Charakteristika	29
3.1.2	Medizinische Vorgeschichte	32
3.1.3	Ereignisse	36
3.2	Cardiovascular implantable electronic devices	37
3.2.1	Vorhandensein eines CIED	37
3.2.1.1	Patientencharakteristika	37
3.2.1.2	Elektrokardiografische Parameter	41
3.2.1.3	Klinischer Verlauf und prognostische Wertigkeit	43
3.2.2	Art des CIED	47
3.2.2.1	Patientencharakteristika	47
3.2.2.2	Elektrokardiografische Parameter	49
3.2.2.3	Klinischer Verlauf und prognostische Wertigkeit	50
3.2.3	Schrittmachermodus des CIED	52
3.2.3.1	Patientencharakteristika	52
3.2.3.2	Elektrokardiografische Parameter	56
3.2.3.3	Klinischer Verlauf und prognostische Wertigkeit	58
3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse	60
3.3	Einflussfaktor Herz- und Pulsfrequenz	62
3.3.1	Herz- und Pulsfrequenz bei Klinikaufnahme	64
3.3.1.1	Patientencharakteristika	64
3.3.1.2	Prognostische Bedeutung der Herzfrequenz bei Klinikaufnahme	64
3.3.2	Pulsfrequenz während des stationären Aufenthaltes	69
3.3.3	Pulsfrequenz bei Entlassung	77
3.3.3.1	Patientencharakteristika	78
3.3.3.2	Prognostische Bedeutung der Pulsfrequenz bei Entlassung	82
3.3.4	Zusammenfassung der Ergebnisse	86
4	Diskussion	89
4.1	Das Patientenkollektiv des AHF-Registers	89
4.2	Cardiovascular implantable electronic device	90
4.2.1	Vorhandensein eines CIED	90
4.2.2	Einfluss der CIED-Art	91
4.2.3	Einfluss des Schrittmachermodus	93
4.3	Herzfrequenz	95
4.3.1	Herzfrequenz bei Klinikaufnahme	95
4.3.2	Pulsfrequenz während der Hospitalisierung	98
4.3.3	Pulsfrequenz bei Entlassung	99
4.4	Limitationen und Stärken der Studie	100
4.5	Forschungsausblick	102
5	Zusammenfassung	104
6	Literaturverzeichnis	105
I	Abkürzungsverzeichnis	
II	Abbildungsverzeichnis	
III	Tabellenverzeichnis	
IV	Danksagung	
V	Lebenslauf	
VI	Eigene Veröffentlichungen und Kongressteilnahmen	

1 Einleitung

1.1 Hintergrund und Zielsetzung der vorliegenden Arbeit

Lange Zeit wurde die Herzinsuffizienz nicht als eigenständige Erkrankung, sondern mehr als „Phänomen“ in der Kardiologie betrachtet. Mittlerweile rückt sie jedoch in den Industrieländern, und somit sehr gut entwickelten Ländern dieser Welt, immer weiter in den Fokus der Medizin. Prävalenz und Inzidenz haben in den letzten Dekaden stark zugenommen. Obwohl die Mortalität durch eine bessere Diagnostik und Therapie zurückgegangen ist, sind die Folgen der Erkrankung schwerwiegend und die Überlebenswahrscheinlichkeiten schlecht (1). Sichtbar wird der maligne Charakter einer Herzinsuffizienz dadurch, dass sie eine schlechtere 5-Jahres-Überlebensrate aufweist als die meisten soliden Tumoren (2). Durch aufschlussreichere Diagnostik und verbesserte konservative, aber auch interventionelle Therapieoptionen konnte die Mortalität in den letzten Jahren zwar gesenkt werden, allerdings stieg gleichzeitig die Prävalenz und Inzidenz indirekt proportional an. Zusätzlich spielt hier das Bewusstsein und die Erkenntnis über die Erkrankung und dazu auch die alternde Bevölkerung im Allgemeinen eine wichtige Rolle (3). Die steigende Prävalenz der Erkrankung bringt gleichermaßen eine steigende finanzielle Belastung des Gesundheitssystems mit sich. Es wird geschätzt, dass es sich bei der Herzinsuffizienz um die am stärksten wachsende kardiovaskuläre Erkrankung handelt und somit ein dringendes Bedürfnis besteht, die Diagnostik und Behandlung zu optimieren. Im Jahr 2012 betragen die Kosten für Herzinsuffizienz in Amerika noch 20,9 Milliarden US-Dollar und werden im Jahr 2030 schätzungsweise auf 53,1 Milliarden US-Dollar ansteigen (4). Aber auch Deutschland ist durch die hohen Kosten der Erkrankung belastet, wie das statistische Bundesamt bereits verkündete. So stehen die Kosten für Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems mit etwa 46 Milliarden Euro pro Jahr an erster Stelle, gefolgt von psychischen Erkrankungen, aber auch Muskel-Skelett-Erkrankungen und bösartigen Neubildungen. Doch besonders hier wird deutlich, wie groß der Anteil der Kosten allein für Herzinsuffizienz ist, da diese mit mehr als 5 Milliarden Euro pro Jahr mehr als 10 % der Kosten in der Gruppe der Herz-Kreislauf-Erkrankungen ausmacht, wie man folgender Abbildung (Abb.) entnehmen kann (5).

Einleitung

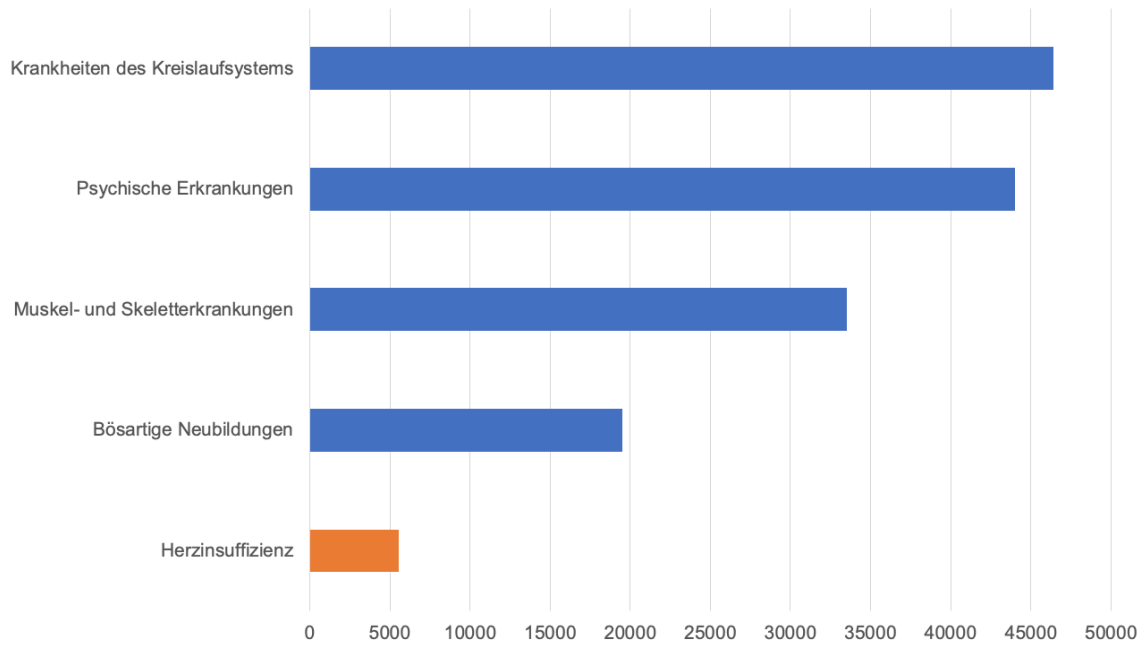


Abb. 1: Krankheitskosten verschiedener Krankheitsgruppen in Deutschland pro Jahr [in Millionen Euro, aufgetragen auf Abszisse]

Wichtig ist auch die Unterscheidung zwischen einer akut auftretenden und einer chronisch vorhandenen Herzschwäche. So zeigt die akute Herzinsuffizienz eine mehr als doppelt so hohe Sterblichkeit wie die chronische Herzinsuffizienz (6). Von einer akuten Herzinsuffizienz wird gesprochen, wenn es innerhalb von 48 Stunden zu einem rapiden Neueinsetzen oder zu sich verschlechternden Symptomen und Zeichen bei bekannter Herzinsuffizienz kommt. Hierbei stellt die Dekompensation bei bekannter Herzinsuffizienz den mengenmäßig größeren Anteil dar, weil im Jahr 2010 die Hälfte aller Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz stationär behandelt werden mussten und über 14 % hiervon aufgrund einer akuten Dekompensation einer chronischen Herzinsuffizienz (7). Um das Ausmaß der Schwere und der möglichen Verschlechterung dieser Erkrankung aufzuzeigen, sollte erwähnt werden, dass die Herzinsuffizienz im Jahr 2017 die häufigste Einzeldiagnose für Krankenhauseinweisungen war und vermutlich, aufgrund des steigenden Lebensalters der Gesellschaft, auch bleiben wird (8).

Ziel dieser Arbeit ist es, die Bedeutung der beiden Kenngrößen Herzfrequenz und *cardiovascular implantable electronic device* (CIED) im Hinblick auf den intrahospitalen Verlauf und die prognostische Relevanz bei Patienten mit akuter Herzinsuffizienz zu untersuchen. Besonderes Augenmerk liegt hierbei auf dem Einfluss der Herzfrequenz während der Indexhospitalisierung in Zusammenschau mit dem Vorhandensein von verschiedenen Typen von implantierten kardialen Geräten. Im Fokus steht die Frage, ob der chronotropen Inkompetenz, welche gehäuft bei chronischer Herzinsuffizienz zu

finden ist, eine besondere Beachtung zukommen sollte. Zusätzlich ist zu klären, ob eine Optimierung der Behandlung von Patienten mit akuter Herzinsuffizienz und Vorhandensein eines CIED notwendig ist.

1.2 Herzinsuffizienz – Stand der Forschung

1.2.1 Definition

Von einer Herzinsuffizienz wird gesprochen, wenn das Herz aus funktionellen und/oder strukturellen Gründen nicht mehr in der Lage ist, das aufkommende Blutangebot aus der oberen und unteren Hohlvene in den Lungen- und Körperkreislauf auszuwerfen und die Organperfusion sicherzustellen. Die Einteilung in chronische und akute Herzinsuffizienz wird anhand der Zeit und Dauer der Verschlechterung gemessen. So verschlechtern sich bei einer akuten, neu auftretenden (*de novo*) oder aber akut dekompensierten Herzinsuffizienz die Symptome und Zeichen innerhalb von 48 Stunden mit anschließender Therapiebedürftigkeit, wohingegen die chronische Herzinsuffizienz über längere Zeit vom Körper kompensiert wird und einen schleichenden Verlauf aufweist.

Zur Einteilung des sehr heterogenen Patientenkollektivs wurde von der *European Society of Cardiology (ESC)* neben den Klassifizierungsstufen HFpEF (*heart failure with preserved ejection fraction*) und HFrEF (*heart failure with reduced ejection fraction*) noch die Zwischenstufe HFmrEF (*heart failure with mildly reduced ejection fraction*) eingeführt, welche sich alle an der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) orientieren (vgl. Abbildung 2).

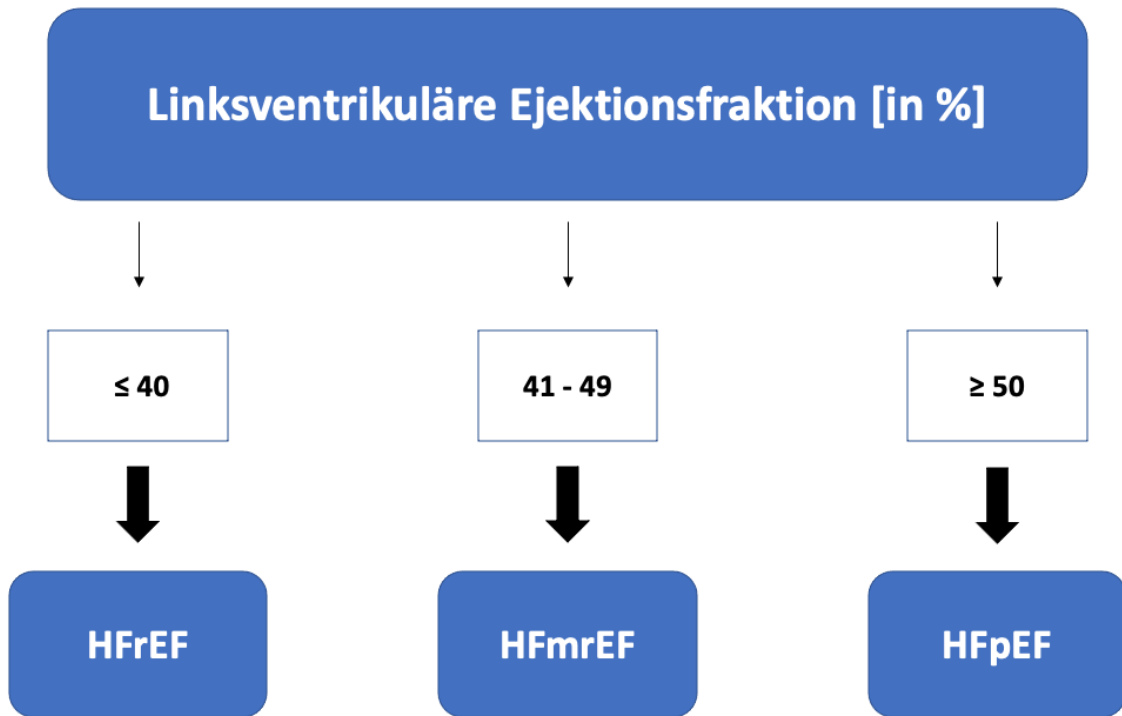


Abb. 2: Einteilung der Patienten in die Herzinsuffizienz-Gruppen anhand der gemessenen LVEF

Wie in Abbildung 2 zu sehen ist, werden Patienten mit einer LVEF von ≥ 50 % in die Klasse HFpEF eingeteilt und haben somit eine gut erhaltene Auswurfleistung aus dem linken Ventrikel. Hierbei wird auch von einer diastolischen Herzinsuffizienz gesprochen, da das Problem nicht in der Kontraktion und somit Auswurfphase des Herzens liegt, sondern hierbei die Relaxation der Ventrikel in der Diastole pathologisch verringert ist und hierdurch das Schlagvolumen abnimmt, was anschließend zu einem Vor- und Rückwärtsversagen führen kann. Diese diastolische Herzschwäche weist, im Gegensatz zur zweiten großen Gruppe, der Patienten mit HFrEF oder auch systolische Herzinsuffizienz genannt, eine etwas bessere Langzeit-Prognose auf (9, 10). Neben den beiden großen Hauptgruppen wurde für die Einteilung der Patienten eine weitere Klasse definiert, welche einen zuvor vorhandenen Graubereich decken soll und als HFmrEF bezeichnet wird. Hierbei handelt es sich um den Bereich von 41 bis 49 % LVEF und beschreibt eine heterogene Kohorte, welche schwer einer der beiden großen Gruppen zugeordnet werden kann (11).

Neben dieser Einteilung bezüglich des Herzinsuffizienztyps kann die Herzschwäche auch anhand ihres Auftretens eingeteilt werden. So spricht man von einer akuten Herzinsuffizienz, wenn es durch heterogene Ätiologien zu einer plötzlichen Verschlechterung oder raschen Entwicklung von potenziell lebensbedrohlichen Zuständen kommt. Hierbei muss eine weitere Einteilung vorgenommen werden. Die

Mehrheit der Patienten mit akuter Herzinsuffizienz stellt sich mit einer akuten Verschlechterung einer bekannten, möglicherweise bereits behandelten, Herzschwäche vor. Dies wird als akut dekompensierte Herzinsuffizienz bezeichnet. Ein kleinerer Teil der Population stellt sich allerdings plötzlich und ohne vorbekannte Schwächung des Herzens vor. Hierbei spricht man von einer neu aufgetretenen Herzinsuffizienz (12).

1.2.2 Epidemiologie und Prognose

Die Herzinsuffizienz, welche im Volksmund auch als Herzschwäche bezeichnet wird, ist eine mit dem Alter progrediente und mit einer schwerwiegenden Morbidität und hohen Mortalität verbundene Erkrankung. Mit steigender Altersgruppe nimmt auch die Prävalenz der Herzinsuffizienz stark zu (13). So beträgt die Prävalenz in Staaten der westlichen Welt in der Altersgruppe der 55- bis 64-jährigen Patienten weniger als 1 %, in der Gruppe der 65- bis 74-jährigen Patienten bereits knapp 3 % und bei den Patienten, welche bereits ein Alter von über 75 Jahren erreicht haben, mehr als 6 % (13, 14). Hieraus ergibt sich für die Herzinsuffizienz eine Prävalenz von weltweit über 23 Millionen Menschen, wovon bereits 6 Millionen auf die *United States of America* verteilt sind und dort jedes Jahr etwa 550.000 Menschen neu an dem Leiden erkranken (15). Man geht davon aus, dass etwa 1 bis 2 % der Bevölkerung in Industriestaaten an Herzinsuffizienz leiden (3). In Deutschland wurde die Prävalenz unter den Erwachsenen mit circa 6 % bestimmt (16). Die Lebenszeitprävalenz für Herzinsuffizienz beträgt etwa 20 %, was das Ausmaß und den Einfluss auf die Gesamtbevölkerung eines Landes darlegt. Vereinfacht ausgedrückt bedeutet dies, dass etwa jede fünfte Person im Verlauf ihres Lebens an einer Herzinsuffizienz erkranken und ein Teil auch an dieser versterben wird (1).

Doch nicht nur die Morbidität, sondern auch die Mortalität in der Bevölkerung ist erschreckend hoch und macht deutlich, wie wichtig die Forschung in diesem Teilgebiet der Kardiologie ist. So konnte gezeigt werden, dass insgesamt mehr Männer als Frauen jährlich die Diagnose „Herzinsuffizienz“ erhalten. Laut *Statistischem Bundesamt* gehört diese Erkrankung bei beiden Geschlechtern zu den fünf häufigsten Todesursachen in Deutschland, wie in Abbildung 3 und 4 aufgezeigt wird (13, 14). Zusätzlich ließ sich zeigen, dass die Herzinsuffizienz bei den Männern häufiger vertreten ist, Frauen allerdings, prozentual gesehen, häufiger daran versterben (17).

Einleitung

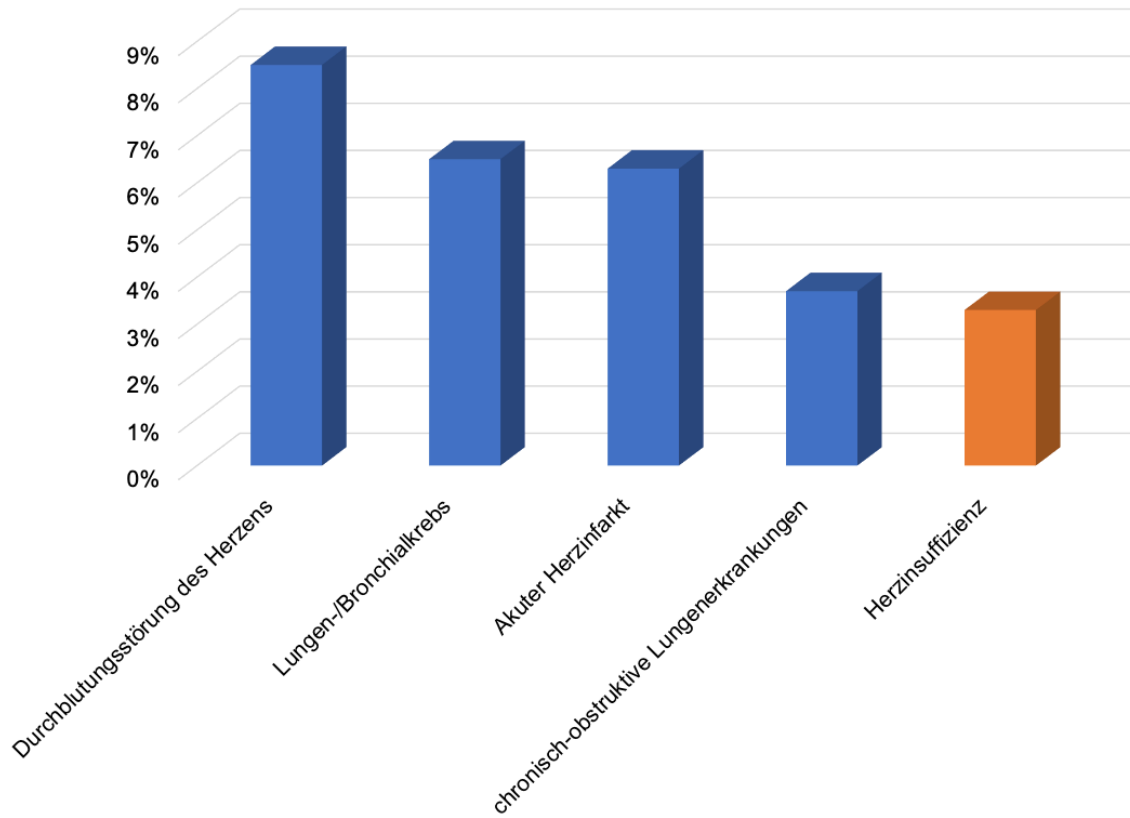


Abb. 3: Die fünf häufigsten Todesursachen bei Männern in Deutschland im Jahr 2016

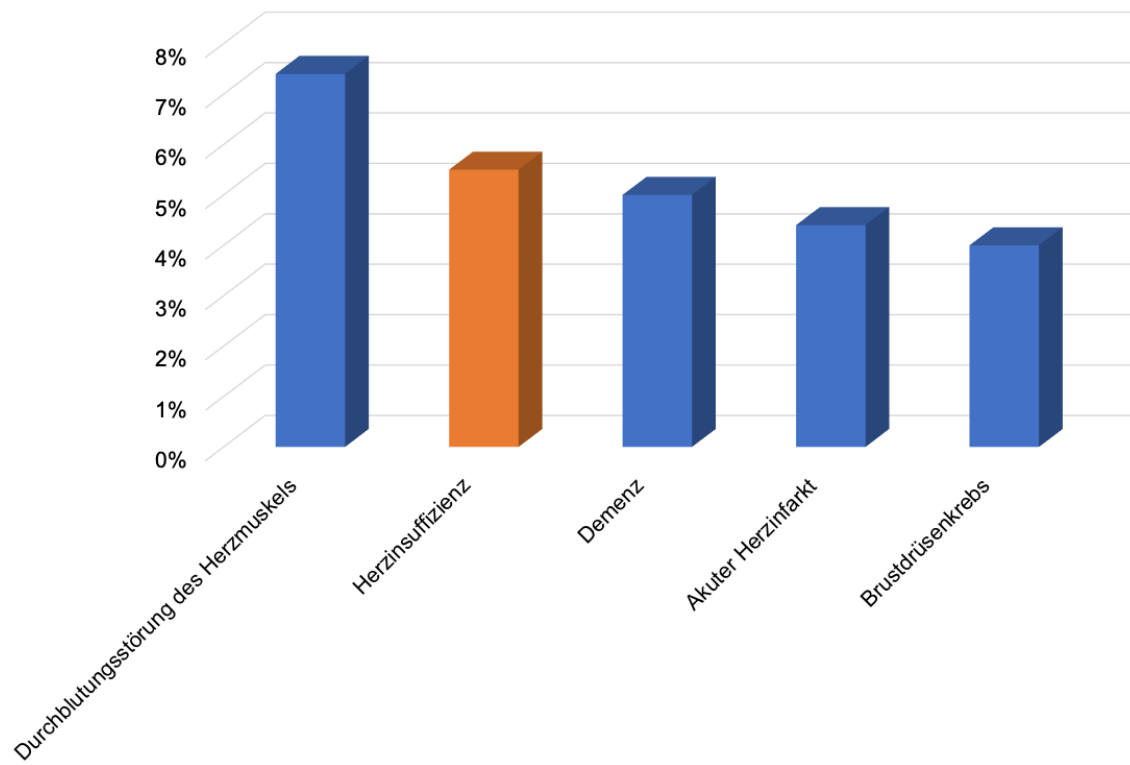


Abb. 4: Die fünf häufigsten Todesursachen bei Frauen in Deutschland im Jahr 2016

Der Anteil an Patienten, der aufgrund einer akuten Herzinsuffizienz in die Klinik eingeliefert wird und intrahospital verstirbt, liegt zwischen 5 und 14 %, bei einer mittleren Aufenthaltsdauer in der Klinik von vier bis elf Tagen (12, 18, 19). Beim weiteren Vergleich der beiden Formen zeigt sich, dass 17 % der Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz innerhalb eines Jahres entweder rehospitalisiert werden oder versterben und diese Quote beim Vorliegen einer akuten Herzinsuffizienz auf mehr als das Doppelte ansteigt (20).

1.2.3 Ätiologie

Die Liste an ursächlichen Faktoren für eine Herzinsuffizienz ist lang und muss differenziert betrachtet werden. So haben Patienten mit einer HFrEF das Problem einer Pumpschwäche, welche besonders durch eine bestehende und sich verschlechternde koronare Herzkrankheit, eine Kardiomyopathie, eine Myokarditis, Insuffizienz- und/oder Stenosevitien oder eine arterielle Hypertonie ausgelöst werden kann. Demgegenüber steht die HFpEF, über welche zum derzeitigen Zeitpunkt noch wesentlich weniger Informationen zur Verfügung stehen (21). Hier werden als hauptsächliche Ätiologien die arterielle Hypertonie und genetisch determinierte, oft restriktive Kardiomyopathien, beschrieben. Seltener Ursachen stellen eine konstriktive Perikarditis oder eine Herzbeutelamponade dar.

Die Faktoren, die bei einem Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz eine akute Verschlechterung der Herzleistung verursachen können, sind ebenfalls vielfältig. Sie lassen sich einteilen in kardiale Ursachen, Komorbiditäten, Patientenverhalten und Arzneimittelwirkungen. Tabelle (Tab.) 1 listet exemplarisch wichtige ursächliche Faktoren auf (22).

Tab. 1: Mögliche Ursachen und auslösende Faktoren einer akuten Herzinsuffizienz

Kardiale Ursachen	<ul style="list-style-type: none"> • Kardiale Ischämie/Myokardinfarkt • Tachy-/Bradyarrhythmie • Hypertensive Entgleisung • Klappenvitium • Myokarditis • Perikardtamponade
Komorbiditäten	<ul style="list-style-type: none"> • Niereninsuffizienz • Infektionen (Pneumonie, Sepsis) • Anämie • Lungenarterienembolie • Schilddrüsendysfunktion
Patientenverhalten	<ul style="list-style-type: none"> • Nichtadhärenz gegenüber Therapieempfehlungen • Substanzmissbrauch (z. B. nicht-steroidale Antiphlogistika, Alkohol, Stimulanzien)
Arzneimittelwirkungen	<ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (z. B. Glukokortikoide) • Negativ inotrope Substanzen (z. B. Diltiazem) • Kardiotoxische Chemotherapeutika

1.2.4 Symptome und klinische Zeichen

Die Symptome der Erkrankung sind vielfältig, allerdings häufig nicht spezifisch genug für eine sichere Diagnose, weshalb sie zum Stellen einer Verdachts- und Arbeitsdiagnose zwar geeignet sind, für eine sichere Diagnosestellung aber weitere, spezifischere Untersuchungen notwendig sind (23, 24). Dennoch kann bei Vorliegen mehrerer dieser Zeichen auf das Hauptproblem des Patienten geschlossen werden. So können bei der Entstehung der Herzinsuffizienz zwei Ursachen und jeweils zwei darauffolgende Pathologien unterschieden werden. Zuerst sollte unterschieden werden, welcher Teil des Herzens in der aktuellen Situation das Hauptproblem darstellt. So kann entweder die linke oder aber die rechte Herzhälfte vorwiegend betroffen sein. In den meisten Fällen beginnt die Pathologie „links“ und wirkt sich sekundär „rechts“ aus, so dass dann beide Seiten betroffen sind und von einer Globalinsuffizienz gesprochen wird. Ist vorwiegend das linke Herz betroffen, so ist bei einem Vorwärtsversagen der angeschlossene große Kreislauf, auch Körperkreislauf genannt, betroffen. Kommt es durch eine Schwächung des linken Herzens zu einem Rückwärtsversagen und somit zu

einem Blutstau vor dem linken Vorhof, staut sich das Blut in den Lungenkreislauf und es folgen pulmonale Stauungszeichen. Ist dahingegen das rechte Herz betroffen, so kommt es bei einem Vorwärtsversagen durch fehlenden Auswurf von Blut zu einer Minderperfusion der Lunge und bei einem Rückwärtsversagen zu einem Ansammeln von Blut in den Kapazitätsgefäßen des Körperkreislaufes und somit zu multiplen Pathologien, wie zum Beispiel (z. B.) in der Leber, den venösen Gefäßen oder den Nieren. Bei Auftreten der genannten Globalinsuffizienz treten all diese Symptome mehr oder minder gleichzeitig auf und gestalten hierdurch einen, für den Patienten, potenziell lebensbedrohlichen Zustand. Zur Veranschaulichung wurde diese Pathophysiologie in Tabelle 2 dargestellt (25).

Tab. 2: Symptome und klinische Zeichen der Herzinsuffizienz

	Vorwärtsversagen	Rückwärtsversagen
Linksherzinsuffizienz	≙ Low-Output <ul style="list-style-type: none"> • Leistungsminderung, Schwächegefühl • zerebrale Minderperfusion mit Verwirrung 	≙ Lungenstauung <ul style="list-style-type: none"> • Dyspnoe, Tachypnoe • Orthopnoe • Asthma cardiale • Lungenödem • Zyanose¹
Rechtsherzinsuffizienz	<ul style="list-style-type: none"> • Geringeres Blutvolumen in den Pulmonalarterien 	≙ Stauung in den Körperkreislauf <ul style="list-style-type: none"> • Venenstauung² • Gewichtszunahme und Ödeme bis zu Anasarka³ • Stauungsleber • Stauungsgastritis • Stauungsniere
Bei beiden Formen	<ul style="list-style-type: none"> • Nykturie⁴ • sympathikotone Überaktivität mit Tachykardie, Herzrhythmusstörungen und feuchtkalter Haut⁵ • Pleuraergüsse v.a. rechts betont⁶ 	

¹ durch pulmonale Diffusionsstörung und vermehrte periphere Sauerstoffausschöpfung

² v.a. Halsvenenstauung und Stauung der Venen am Zungengrund

³ gestautes Volumen folgt der Schwerkraft und sammelt sich zuerst kaudal symmetrisch an den Fußrücken und steigt dann über prätibial bis zu den Knien auf; eine Anasarka entspricht einer ödematösen Wasseransammlung am Stamm

⁴ gehäuftes nächtliches Wasserlassen durch Mobilisation der peripheren Ödeme in liegender Position

⁵ als Zeichen einer beginnenden Zentralisation

⁶ durch einen rechtsseitig stärker ausgeprägten negativen intrapleuralen Druck

1.2.5 Diagnostik

Trotz der geschilderten unspezifischen Symptome von Patienten mit akuter Herzinsuffizienz, sollte auf die genannten klinischen Zeichen bei der initialen Beurteilung der Patienten geachtet und diese wahrgenommen werden. So gilt es, periphere Ödeme oder Aszites zu erkennen, aber auch auf Aussagen der Patienten bezüglich Atemnot bei geringer Belastung, Müdigkeit, Husten oder Gewichtszunahme zu achten.

Patienten mit einer akuten Herzinsuffizienz können, anhand der international empfohlenen Kriterien, einem der in Tabelle 3 genannten vier Typen zugeteilt werden. Hierbei sind die zwei pathologischen Ergebnisse der „kalte“ und „feuchte“ Patient. „Kalt“ steht in diesem Zusammenhang für eine ausgeprägte Hypoperfusion der Peripherie mit einer gegenregulatorischen Zentralisation des Körpers und die Ausprägung „feucht“ steht für eine Stauung und somit Volumenüberladung des Patienten (26, 27).

Tab. 3: Einteilung in klinische Profile anhand von Perfusion und Volumenstatus

	Keine Überladung	Überladung
Normoperfusion	Warm-Trocken	Warm-Feucht
Hypoperfusion	Kalt-Trocken	Kalt-Feucht

An dieses primäre Assessment sollten sich zügig weitere diagnostische Untersuchungen anschließen, um den tatsächlichen Verdacht auf eine akut auftretende Herzinsuffizienz zu erhärten oder die Verdachtsdiagnose zu verwerfen und sein Augenmerk auf eine andere der zahlreichen Differentialdiagnosen zu setzen.

So haben besonders die Laborparameter NT-pro-BNP (N-terminales pro Brain natriuretic Peptide) oder BNP (Brain natriuretic Peptide) einen hohen Stellenwert, da sie bei erhöhten Werten einen sehr guten Hinweis auf das Vorliegen einer Herzinsuffizienz geben und gleichzeitig bei Werten im Referenzbereich, eine Herzschwäche weitestgehend ausgeschlossen werden kann (28). In Bezug auf das Elektrokardiogramm (EKG) konnte nicht gezeigt werden, dass eine sichere Diagnose anhand des EKGs gestellt werden kann. Allerdings gehört das EKG trotzdem standardmäßig zu jeder Abklärung, da es sehr wohl wichtige Hinweise auf Ätiologie oder andere Differenzialdiagnosen liefern kann (29).

Steht nach der klinischen Basisdiagnostik noch immer die Verdachtsdiagnose einer akuten Herzinsuffizienz im Raum, so sollte zeitnah eine transthorakale Echokardiografie

durch einen geübten Arzt durchgeführt werden. So können hierdurch der Schweregrad der Herzschwäche, aber auch mögliche Ursachen (z.B. Klappenvitien oder Papillarmuskelabrisse) diagnostiziert werden und somit die weitere Therapie geplant werden (30).

1.3 Cardiovascular implantable electronic devices

1.3.1 Hintergrund

Über einen langen Zeitraum wurde zur primären und sekundären Prophylaxe von letalen Herzrhythmusstörungen die konventionelle Therapie mit Beta-Blockern oder aber nach einiger Zeit mit Klasse-III-Antiarrhythmika, unter anderem Amiodaron, durchgeführt. Dies führte allerdings nicht zu der erhofften Risikoreduktion, weshalb erst mit der Einführung und anschließenden Implantation von tragbaren Defibrillatoren (ICD) das Sterblichkeitsrisiko, vor allem von Patienten mit moderater oder fortgeschrittener Herzinsuffizienz, gesenkt werden konnte (31). Doch nicht nur ICDs spielen bei der Herzinsuffizienz eine große Rolle. Auch Geräte, die antibradykard wirken, haben besonders bei Patienten mit einer chronotropen Inkompetenz einen wichtigen Stellenwert. So werden schon seit längerer Zeit verschiedene implantierbare Geräte wie Schrittmacher, Defibrillatoren oder aber Geräte zur kardialen Resynchronisationstherapie (CRT) unter dem Begriff CIED zusammengefasst.

1.3.2 Art des CIED

Bei Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz und reduzierter LVEF kommt es in über einem Drittel der Fälle zu einer asynchronen Auswurfphase der Ventrikel. Dies hat zur Folge, dass die bereits eingeschränkte Kraft nochmals verringert wird und die Versorgung des Körper- und Lungenkreislaufes, aber auch die Durchblutung der Koronararterien wiederum sinkt und somit das Sterblichkeitsrisiko erhöht. Dies führte zur Entwicklung von Konzepten, die eine Resynchronisierung erzielen wollen und wird in Kapitel 1.3.2.3 behandelt (32, 33).

Patienten mit Herzinsuffizienz können in Abhängigkeit von der Indikation mit verschiedenen Typen von aktiven Schrittmachergeräten ausgestattet werden. Menschen mit einer Störung der Erregungsbildung oder -weiterleitung benötigen in erster Linie einen Schrittmacher, der sie vor einer möglicherweise kreislaufwirksamen Bradykardie schützen soll. Hierbei werden Schrittmacher verwendet, die entweder funktionell dem Sinusknoten ähneln und dessen Funktion übernehmen, wenn dieser zu

lange keine adäquate Erregung produziert oder aber Schrittmacher, welche die Erregungsweiterleitung zwischen Vorhof und Kammer gewährleisten, wenn der AV-Knoten diese nicht ausführt. Heutzutage werden häufig *Devices* verwendet, welche all diese Funktionen aufweisen und abdecken.

Hat ein Patient ein erhöhtes Risiko für einen plötzlichen Herztod aufgrund einer malignen tachykarden Herzrhythmusstörung, so kommt ein ICD zum Einsatz. Liegt das primäre Problem eines Patienten in der fehlenden Auswurfleistung und sind bestimmte Gegebenheiten vorhanden, wie z. B. ein deutlich verbreiteter Kammerkomplex, so kann dem Patienten mit einer CRT ein Teil seiner Lebensqualität zurückgegeben werden und seine Lebenserwartung verlängert werden.

1.3.2.1 RV-Stimulation

Hierbei handelt es sich um jegliches *Device*, welches als antibradykardes aktives Schrittmacheraggregat im rechten Herzen (RV) zum Liegen kommt. Der genaue Aufbau und die verschiedenen Möglichkeiten der Stimulation werden im Kapitel *Schrittmachermodus* (Kapitel 1.3.3) genauer erläutert.

1.3.2.2 ICD

Neben der externen Defibrillation, durch medizinisch ausgebildetes Personal oder auch Laien, stehen seit geraumer Zeit sogenannte ICDs zur Verfügung. Diese gibt es in verschiedenen Ausführungen, wobei die häufigste Form als Aggregat unter der Haut, nahe des Brustmuskels, platziert wird und mit einer Sonde an der Spitze des rechten Ventrikels zum Liegen kommt. Somit kann bei einer tachykarden Rhythmusstörung zuerst eine Überstimulation (antitachykardes Pacing) und, bei refraktärer Tachykardie, eine automatisierte Kardioversion oder Defibrillation erfolgen.

Zudem gibt es zwei weitere, allerdings aktuell eher seltenere Formen von antitachykarden Geräten. So kann bei Patienten mit gesteigertem Risiko für eine maligne Herzrhythmusstörung eine sogenannte *Life-Vest* eingesetzt werden, welche, ähnlich eines Gurtes oder einer Jacke, getragen wird und meist zur Überbrückung bis zu einer definitiven Therapie angewandt wird (34, 35). Zudem gibt es das implantierbare Gerät auch in Form eines subkutanen ICDs, bei welchem auf eine transvenöse Sonde verzichtet wurde und somit sowohl das Aggregat als auch die Sonde subkutan platziert wird. Hierbei liegt das Aggregat der lateralen Thoraxwand an, während die Sonde direkt parasternal und subkutan platziert wird. Ein antitachykardes Pacing ist mit diesem *Device* allerdings nicht möglich (36). Welches Gerät implantiert wird, ist eine individuelle

Fallentscheidung, wobei in den meisten Fällen der ICD mit transvenöser Sonde zum Einsatz kommt. Allerdings kann der subkutane ICD eine sehr gute Alternative sein und das Spektrum für mögliche Behandlungen erweitern (37, 38).

Für eine Implantation eines ICDs bei Patienten mit Herzinsuffizienz gibt es zwei mögliche Indikationen. Bei der Implantation zur Sekundärprävention lag bei den betroffenen Patienten bereits eine instabile Hämodynamik, aufgrund einer tachykarden Rhythmusstörung, vor. Hierdurch erhöht sich das Risiko für eine erneute lebensbedrohliche Situation, welches mit einer ICD-Implantation stärker gesenkt werden kann als mit einer medikamentösen Therapie (39, 40). Doch auch zur Primärprävention haben sich ICDs gegenüber der reinen medikamentösen Therapie durchgesetzt. So sollte Patienten mit ischämisch-symptomatischer Herzinsuffizienz und einer LVEF unter 35 % bei gutem funktionellem Status und einer Lebenserwartung von mindestens einem Jahr, die Implantation angeraten werden (41, 42). Des Weiteren ist besonders bei Patienten mit Zustand nach (Z. n.) Myokardinfarkt eine primärprophylaktische ICD-Implantation zeitnah (etwa 6 Wochen nach dem Ereignis) bei gleichzeitiger LVEF unter 35 % zu empfehlen, da hierdurch das Mortalitätsrisiko, aufgrund von malignen Herzrhythmusstörungen, nachweislich gesenkt werden kann (43, 44).

Während die Datenlage bei der ischämischen Herzinsuffizienz deutlich ist und festgehalten werden kann, dass eine ICD-Implantation unter den oben genannten Umständen definitiv empfohlen werden kann, wird dieser Umstand bei der nicht-ischämischen Herzinsuffizienz noch kontrovers diskutiert. So ist die Datenlage bezüglich dieser Patienten weniger belastbar und unterliegt der Einschätzung von Experten (45-47), die insbesondere das Risiko für eine maligne Herzrhythmusstörung in ihre Überlegungen mit einbeziehen (48).

1.3.2.3 CRT

Patienten mit niedriger LVEF weisen häufig eine asynchrone Pumpfunktion auf. Dies beeinträchtigt den physiologischen Kontraktions- und Relaxationszyklus, ist energetisch ineffizient und führt zur progredienten klinischen Verschlechterung, da sowohl die Durchblutung des Lungen- als auch des Körperkreislaufes, aber vor allem auch die Koronarperfusion, reduziert wird (49, 50).

Vermittels einer biventrikulären Stimulation des Herzens soll die Kontraktion wieder synchronisiert werden, um so ein adäquates Schlagvolumen zu generieren. CRT-Geräte besitzen eine rechts-atriale und zwei ventrikuläre Sonden, wobei die erste ventrikuläre Sonde apikal im rechten Ventrikel und die zweite, via Sinus coronarius, epikardial an der

lateralen Seite des linken Ventrikels zum Liegen kommt. Klinische Studien zeigten, dass die CRT bei einem ausgewählten Patientenkollektiv nicht nur die Lebensqualität und Ausdauerfähigkeit der Patienten signifikant verbessern (51-53), sondern auch die Rehospitalisierungsrate nach stationärer Behandlung senken kann (54, 55). Hinzu kommt, dass festgestellt werden konnte, dass besonders Patienten mit HFrEF auch bezüglich des Kurz- und Langzeitüberlebens, von einer Synchronisation der Pumpfunktion profitieren (56-58). Zusätzlich kommt es zu einer Abnahme des sonografisch sichtbaren *Remodelings*, welches normalerweise bei der Herzinsuffizienz zu einer stetigen Verschlechterung der Pumpleistung führt (59). So zeigten Dauber *et al.* und Linde *et al.* weitergehend, dass die LVEF verbessert und die Progression der Herzinsuffizienz besonders bei Patienten mit einer asymptomatischen oder milden Herzinsuffizienz, aber hochgradig eingeschränkter Pumpfunktion, verlangsamt werden kann (60, 61). Gezeigt wurde auch, dass die Kombination eines CRT-Gerätes und die gleichzeitige Implantation eines ICDs einen signifikanten Überlebensvorteil liefert. Die Patienten haben hierdurch sowohl eine bessere Lebensqualität als auch eine höhere Überlebenschance (62, 63).

Dennoch stellt sich die dringliche Frage, welche der zahlreichen Patienten mit Herzinsuffizienz von einer CRT profitieren und ob diese nicht sogar unter Umständen schädlich sein kann. So wurden verschiedene Faktoren und Gegebenheiten identifiziert, welche sich positiv oder negativ auf das Überleben dieser Patienten auswirken. Patienten mit deutlich verlängerter QRS-Dauer von über 150 Millisekunden (ms), Sinusrhythmus, Linksschenkelblock und hochgradig eingeschränkter LVEF (<35%) profitieren am stärksten von einer CRT (64-67). Zusätzlich konnte allerdings gezeigt werden, dass auch andere Patientenkollektive von einer CRT-Implantation profitieren. So wirkt sich eine CRT-Therapie auch bei Patienten mit chronischem Vorhofflimmern und eingeschränkter LVEF positiv aus (68), wenn zusätzlich eine AV-Ablation bei persistierendem Vorhofflimmern stattgefunden hat (69-71).

Dennoch muss das Kollektiv sehr gut ausgesucht werden, da eine suboptimale Indikationsstellung dazu führt, dass der Patient keine Besserung verspürt (72-75).

1.3.3 Schrittmachermodus des CIED

Da es am Herzen zu verschiedenen fehlerhaften Funktionen der Erregungsbildung und Erregungsweiterleitung kommen kann, gibt es dementsprechend auch unterschiedliche Programmierungen der CIEDs, sodass es möglich ist, dem Patienten den passenden Stimulationsmodus einzustellen.

So können grob drei wichtige Einstellungsparameter unterschieden werden, welche dann einen Code, nach der *NASPE/BPEG*-Codierung (North American Society of Pacing and Electrophysiology/ British Pacing and Electrophysiology Group), für jedes Gerät ergeben und das eingestellte Programm anzeigen (25). An erster Stelle wird der Stimulationsort angegeben. Dieser liegt entweder in dem Vorhof (A = Atrium), der Kammer (V = Ventrikel) oder aber der Schrittmacher stimuliert sowohl im Atrium als auch im Ventrikel. Hierbei bekommt diese Stelle den Code D für „dual“. Die zweite Stelle wird anhand des Wahrnehmungsortes gewählt. Hier werden die Buchstabencodes, wie an erster Stelle, mit A für Vorhof, V für Kammer und D für duale Wahrnehmung gewählt. An dritter Stelle wird dann notiert, in welchem Stimulationsmodus sich der Schrittmacher befindet. Hier wird mit einem I (= Inhibition) gekennzeichnet, dass es bei Spontanerregung des Herzens, in einem vorbestimmten Zeitfenster, zu einer Inhibition des Schrittmacherimpulses kommt, sodass dieser für diese Phase inaktiv bleibt. Ist die dritte Stelle mit einem T (= Trigger) gekennzeichnet, so zeigt dies an, dass der Schrittmacher bei einer Vorhoferregung den Impuls in den Ventrikel weiterleitet und somit eine Erregung triggert. Vergleichbar mit den ersten beiden Stellen gibt es auch hier die am häufigsten verwendete Funktion D für getriggert und inhibiert. An vierter Stelle der Codierung wird unter anderem angegeben, ob das verwendete CIED zur Frequenzadaptation befähigt ist. Dies wird in Kapitel 1.3.3.3 ausführlicher behandelt.

1.3.3.1 VVI

Der häufigste eingesetzte Einkammer-Schrittmacher ist der Ventrikel-Demand-Schrittmacher. Dieser wird implantiert, um dem Patienten eine adäquate Herzfrequenz bei bradyarrhythmischem Vorhofflimmern zu ermöglichen (76). Der Schrittmacher wird dann als VVI-Schrittmacher klassifiziert, was bedeutet, dass der Stimulationsort, als auch der Wahrnehmungsort der Ventrikel ist und eine Stimulation ausbleibt, wenn der Schrittmacher einen Eigenrhythmus des Herzens wahrnimmt.

Ein entscheidender Nachteil dieses Systems ist, dass der Schrittmacher einen iatrogenen Linksschenkelblock erzeugt und sich somit negativ auf das Herzzeitvolumen, durch asynchrone Kontraktionen, auswirkt (77, 78). Eine hoher Stimulationsanteil kann hierdurch eine Herzinsuffizienz erzeugen oder eine bestehende verschlechtern. Aus diesen Gründen werden VVI-Schrittmacher heutzutage vorwiegend eingesetzt, um Patienten mit einer erhaltenen LVEF gegen eine unvorhergesehene Bradykardie zu schützen. Dabei wird eine untere Grenzfrequenz eingestellt, bei deren Unterschreitung es zur Stimulation durch den Schrittmacher kommt.

Diese Art von Schrittmacher gibt es heutzutage auch kabellos in Form einer sogenannten Kardiokapsel ohne Elektroden. Hierdurch lässt sich die Komplikationsrate durch Sondeninfektionen, bei gleicher Funktionalität, senken (79).

1.3.3.2 DDD

Der wohl am multifunktionalsten einsetzbare Schrittmachermodus ist der DDD-Modus. Hierbei ist der Schrittmacher in der Lage sowohl im Vorhof als auch in der Kammer eine Erregung wahrzunehmen und zu stimulieren. Des Weiteren ist es möglich mit diesem Modus sowohl im Inhibitions-Modus, als auch im Trigger-Modus aktiv zu werden. Typische Einsatzgebiete für diesen Modus sind höhergradige AV-Blockierungen mit oder ohne gleichzeitige Sinusknotenkrankheit. Auch hier muss allerdings betont werden, dass ein hoher Anteil an Ventrikelstimulationen zu einer verringerten Auswurfleistung des Herzens führt, da auch hier nur eine Kammer stimuliert wird und es somit zu einer iatrogenen, einseitigen Schenkelblockierung kommt.

Letztendlich hat sich allerdings gezeigt, dass die Zweikammer-Stimulation, wie sie bei der DDD-Stimulation gegeben ist, bei vergleichbarer Überlebenszeit der Patienten und gleichen Kosten und Risiken, der Einkammer-Stimulation überlegen ist. So konnte gezeigt werden, dass die Vorhofflimmerrate bei Stimulation in nur einer Herzhöhle höher liegt, als bei der Zweikammer-Stimulation und somit auch das Risiko für einen sekundär auftretenden Apoplex erhöht ist (80). Unter anderem aus diesem Grund hat der DDD-Modus ein weitaus breiteres Einsatzspektrum als der VVI-Schrittmacher (81).

1.3.3.3 R-Modus

Bereits Ende des 20. Jahrhunderts wurde festgestellt, dass etwa ein Viertel der Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz eine chronotrope Inkompetenz aufweisen (82). Hierbei handelt es sich um ein zusätzliches Symptom, welches dem Patienten die Fähigkeit nimmt, adäquat auf körperliche Aktivität oder mentalen Stress, mit einer Bedarfstachykardie zu reagieren. So konnte nicht nur gezeigt werden, dass Patienten mit diesem Unvermögen zur Frequenzsteigerung auf einen ausreichend starken Stimulus in Belastungstests schlechter abschneiden und diese Tests früher abgebrochen werden müssen, sondern auch, dass die Mortalität bei diesen Patienten erhöht ist (83-85). Schnell wurde klar, dass man einen Weg finden muss, diesen Patienten die Möglichkeit zukommen zu lassen, die Herzfrequenz entsprechend der körperlichen Aktivität zu steigern und somit eine physiologische Reaktion des Herzens auszulösen. Dementsprechend wurden verschiedene Algorithmen entwickelt, um einer

chronotropen Inkompetenz entgegenzuwirken (86-88). Bei der ersten Entwicklung handelt es sich um eine Erweiterung der herkömmlichen Schrittmachergeräte um einen mechanischen Bewegungssensor, welcher bei körperlicher Bewegung, wie sie z. B. beim Joggen, Laufen oder Zirkeltraining gegeben ist, aktiviert wird. Diese Accelerometer-Sensoren (XL-Sensoren) wurden in verschiedenen Ausführungen erarbeitet und enthalten zum größten Teil piezoelektrische Kristalle, welche bei erhöhter körperlicher Belastung in Bewegung versetzt werden und somit zu einer proportionalen Aktivitätssteigerung des Schrittmachers führen (89, 90). Größter Vorteil dieses Systems ist die schnelle und adäquate Herzfrequenzsteigerung bei körperlicher Aktivität. Schnell wurde allerdings klar, dass diese Steigerung nur bei sportlicher Aktivität sichtbar wird und kaum Reaktion bei mentalem Stress zeigt.

So kam die Idee auf, einen physiologischeren Sensor zu entwickeln, der eine körperliche Stresssituation auf eine andere Weise erkennen soll. Dies führte zur Entwicklung des Atemminutenvolumen-Sensors (MV-Sensor). Dieser ist zwar in erster Linie nur bis zur anaeroben Schwelle wirksam, zeigt aber bis dahin eine große physiologische und adäquate Wirkung (91). Zu beachten gilt es, dass dieser Sensor zwar den Sinusknoten gut und in ausreichendem Maße stimulieren kann, diese Wirkung allerdings erst verzögert zum Tragen kommt. So dauert es bei körperlicher Belastung einige Zeit, bis der Sensor über das Atemminutenvolumen erkennt, dass der Patient die Herzfrequenzsteigerung benötigt.

Kombigeräten vereinen die Vorteile beider Sensoren und Systeme. So wurden anschließend „Blended-Sensoren“ mit einer mechanischen Beschleunigungs-Komponente, wie sie beim XL-Sensor vorhanden ist, und einer Atemminutenvolumen-Komponente, entwickelt. Diese können somit zu Beginn der Belastung die Herzfrequenz schnell, aber ungenau, mittels XL-Sensor ansteigen lassen, welche anschließend mittels MV-Sensor, nach kurzer Zeit, feiner adjustiert werden. Dies erwies sich als positiv in Anbetracht der Lebensqualität von Patienten mit Herzinsuffizienz in Verbindung mit einer chronotropen Inkompetenz (92, 93).

Erst in den 2000ern wurde dann ein drittes System, welches als *Closed Loop Sensor* (CLS) bezeichnet wird, in die klinische Praxis eingeführt. Hierbei handelt es sich um ein System, welches Impedanzschwankungen an den platzierten Sondenspitzen registriert und die Herzfrequenz dementsprechend reguliert. Eine Amplitudenzunahme der Impedanzmessungen spricht hierbei für eine erhöhte Kontraktion des Myokards, somit für eine Anstrengung und führt anschließend zu einer Steigerung der Herzfrequenz. Dies zeigte sich im Vergleich zu den vorherigen Sensoren im Hinblick auf die physiologische

Herzfrequenzsteigerung als überlegen (94, 95). Der entscheidende Faktor, der bisher allerdings häufig nicht bedacht wurde, ist, dass Patienten nicht nur bei körperlicher, willkürlicher Anstrengung eine höhere Herzfrequenz benötigen, sondern besonders auch in Situationen mit vegetativem oder mentalem Stress. So ist die CLS bisher das einzige System, welches nicht die körperliche Bewegung benötigt, um eine Anstrengung zu erkennen und darauf zu reagieren (96, 97). Dieser mentale Stress tritt sowohl bei psychischen Erregungszuständen (z. B. Ärger oder Freude) als auch bei kardialen oder pulmonalen Erkrankungen auf.

1.3.4 Zusammenfassung

In Zusammenschau der oben dargestellten Punkte und Ausführungen konnte gezeigt werden, dass unter Berücksichtigung von verschiedenen prognostischen Einflussfaktoren und Vorhersagewerten besonders zwei Schrittmacherarten einen Überlebensvorteil für Patienten mit Herzinsuffizienz bringen. Hierbei handelt es sich erstens um die Therapie der nicht-synchronen Kontraktionsleistung, bei Patienten mit eingeschränkter Pumpfunktion in Verbindung mit verbreiterten QRS-Komplexen, durch eine CRT und zweitens um einen ICD zur Terminierung von malignen, tachykarden Herzrhythmusstörungen. Auch die Kombination der beiden *Devices* ist möglich. Eine CRT zeigt einen starken Empfehlungsgrad bei Patienten mit verlängertem QRS-Intervall und einem Linksschenkelblock (63). Die Implantation eines ICDs ist besonders dann indiziert, wenn bereits ein Myokardinfarkt stattgefunden hat und eine eingeschränkte LVEF vorliegt. Auch spielt das Geschlecht eine Rolle, da männliche Patienten etwas häufiger von einem plötzlichen Herztod aufgrund von malignen Tachyarrhythmien, nach Myokardinfarkt, betroffen sind (48).

Darüber hinaus konnten verschiedene Schrittmacherfunktionen dargestellt werden, welche eine genauere Adjustierung der eingesetzten Geräte ermöglichen. So spielt eine Herzfrequenzadaptation besonders bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz in Verbindung mit einer chronotropen Inkompetenz eine entscheidende Rolle. Es ist somit möglich, diesen Patienten einen Teil ihrer physiologischen Herzfrequenzsteigerung wieder zu ermöglichen und sie somit wieder aktiver am Leben teilnehmen zu lassen. Allerdings wurde dargestellt, dass hierfür bisher immer eine körperliche Aktivität von Nöten war, welche allerdings bei mentalem oder vegetativem Stress nicht gegeben ist. Fest steht, dass es bei dieser Bandbreite der Möglichkeiten einer kritischen Indikationsstellung bedarf, da es sonst auch zu einer unnötigen Intervention oder aber, im noch schlimmeren Fall, zum Schaden des Patienten kommen kann.

1.4 Herzfrequenz bei Patienten mit akuter Herzinsuffizienz

Dass die Herzfrequenz bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz eine entscheidende Rolle für das Gesamtüberleben spielt, wurde bereits mehrfach gezeigt. Es gibt bereits verschiedene Studien zu dieser Thematik und erneut wurde in den *Leitlinien der ESC 2016 für die Diagnostik und Therapie der akuten und chronischen Herzinsuffizienz* die Relevanz von bradykardisierenden Medikamenten betont (26). Besonders Beta-Blocker sind bereits seit geraumer Zeit aus der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz aufgrund ihrer bradykardisierenden Wirkung nicht mehr wegzudenken. Hierzu gibt es ergänzend seit einigen Jahren ein weiteres, auf einem anderen Wirkmechanismus basierendes, allerdings auch herzfrequenzsenkendes Medikament, Ivabradin, welches mittlerweile einen hohen Stellenwert eingenommen hat. So wurde bereits mehrfach in Studien belegt, dass eine niedrige Herzfrequenz bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz protektiv wirkt und dahingegen eine hohe Herzfrequenz bei diesen Patienten eine höhere Sterblichkeit nach sich zieht (98-100). Bisher wurde besonders die Herzfrequenz bei Aufnahme und bei Entlassung betrachtet. Neuere Beobachtungen zeigen allerdings, dass auch die Veränderungen der Herzfrequenz, während des klinischen Aufenthaltes, prognostisch von Bedeutung sein könnten.

1.4.1 Herzfrequenz bei Klinikaufnahme

Die Herzfrequenz bei Klinikaufnahme ist ein umstrittenes Thema. Die optimale Therapie wird seit Jahren kontrovers diskutiert, ohne dass eine klare Richtlinie hierzu entwickelt werden konnte. So gibt es Beobachtungen, dass eine niedrigere Herzfrequenz, ähnlich wie bei chronischer Herzinsuffizienz, protektiv für die Patienten wirkt (101). Hierbei gehen die Autoren davon aus, dass Patienten mit einer tachykarden Herzfrequenz schwerer von der akuten Herzinsuffizienz betroffen sind und somit auch anschließend schlechtere Überlebenschancen aufweisen. Entgegen dieser Annahme konnte gezeigt werden, dass eine hohe Herzfrequenz bei Aufnahme von Patienten mit Sinusrhythmus, aber auch mit Vorhofflimmern, einen Überlebensvorteil bedeutet (102). Hier wird damit argumentiert, dass Patienten in einer akuten Krise, aufgrund einer Herzinsuffizienz, mit der autonom gesteuerten Bedarfstachykardie eine vorübergehende Kompensation ihrer kritischen Situation bewirken. Patienten ohne die Fähigkeit dieser Herzfrequenzsteigerung, z. B. aufgrund einer chronotropen Inkompetenz, fehlt der Kompensationsmechanismus, sodass ihr Herzminutenvolumen nicht autonom gesteigert werden kann. Andere Analysen zeigten wiederum, dass die Aufnahme-

Herzfrequenz keinerlei Rolle bei der Betrachtung von Überlebenschancen der Patienten spielt (103).

1.4.2 Herzfrequenz während der Hospitalisierung

Bei der Recherche bezüglich einer wiederholten Herzfrequenzmessung während der Hospitalisierungsphase der Patienten mit akuter Herzinsuffizienz können lediglich zwei Publikationen gefunden werden, welche im engeren Sinne diese Thematik behandeln. Es ist bekannt, dass die Herzfrequenz eine prognostisch entscheidende Rolle bei der Herzinsuffizienz spielt und dass die akute Herzinsuffizienz in verschiedenen Stadien abläuft, von der Dekompensationsphase, der Einlieferung in die Klinik, über die Rekompensationsphase bis hin zur Stabilisierungsphase bei Entlassung aus der Klinik. So wurden die Herzfrequenzen an verschiedenen Tagen nach der Indexhospitalisierung untersucht und es konnte gezeigt werden, dass nicht die Herzfrequenz bei Aufnahme, sondern die Herzfrequenzen an Tag vier und bei Entlassung entscheidend für die Sterblichkeit im ersten Jahr nach Hospitalisierung sind (104). In Zusammenschau der Literatur wird derzeit davon ausgegangen, dass nicht zwangsläufig die Herzfrequenz bei Klinikaufnahme, sondern die Herzfrequenz nach einer gewissen Phase der Rekompensation entscheidend für die prognostische Aussagekraft ist (103).

1.4.3 Herzfrequenz bei Entlassung

Die Phase der akuten Dekompensation sollte innerhalb der ersten Tage nach stationärer Aufnahme überwunden worden und der Patient für seine Verhältnisse rekompensiert sein. Daran schließt sich eine Stabilisierungsphase an und es erfolgt die langfristige, medikamentöse Einstellung. Es konnte gezeigt werden, dass sich eine niedrigere Herzfrequenz im Langzeitverlauf bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz protektiv auswirkt. So ist bekannt, dass das Überleben der Patienten mit niedrigerer Herzfrequenz, ein Jahr nach Entlassung aus dem Krankenhaus, signifikant besser ist als bei denen mit einer höheren Herzfrequenz. Dies zeigte sich besonders stark bei Patienten im Sinusrhythmus, aber auch, in schwächerer Form, bei Patienten mit Vorhofflimmern (103, 105, 106). Weiterhin konnte gezeigt werden, dass das Langzeit-Überleben nach vier Jahren denselben Trend zeigt (107).

2 Material und Methoden

2.1 Ethik- und Tierversuchsvotum

Vor Beginn der Studie wurde das Studienprotokoll der zuständigen Ethikkommission, mit der Votum-Nummer AZ-55/14, der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg vorgelegt und von dieser positiv bewertet. Außerdem beurteilte der Datenschutzbeauftragte der Universität Würzburg vor Beginn des Rekrutierungsprozesses die ethische Unbedenklichkeit einer Identifizierung der Studienpatienten über das Klinikinformationssystem. Erst nach der positiven Rückmeldung beider Instanzen wurde mit der Rekrutierung des Patientenkollektivs für die Studie begonnen. Tierversuche fanden im Rahmen der durchgeführten Studie nicht statt.

Alle Patienten wurden vor Einschluss in die Studie ausführlich aufgeklärt und erhielten ausreichend Bedenkzeit, bevor die Einverständniserklärung unterschrieben wurde. Ihnen wurde erläutert, dass ihre Daten nicht mehr personenbezogen, sondern ausschließlich pseudonymisiert verwendet werden. Des Weiteren wurde ihnen versichert, dass sie keinerlei Nachteil durch die Teilnahme oder aber durch einen nachträglichen Abbruch der Studienteilnahme zu befürchten haben. Die Studie wurde unter Berücksichtigung der ICH-GCP-Richtlinien der *Guten Klinische Praxis* und nationalen Gesetze durchgeführt, wobei sich alle an der Studie Beteiligten verpflichteten, die *Deklaration von Helsinki* sowie die einschlägigen *ICH-Leitlinien* zu beachten.

2.2 Studiendesign

Das *Acute Heart Failure Register* (AHF) wird von dem Deutschen Zentrum für Herzinsuffizienz Würzburg, angelehnt an die dortige Universitätsklinik, durchgeführt, um anschließend Patienten mit akuter Herzinsuffizienz besser charakterisieren zu können. Bei dem Register handelt es sich um eine prospektive Kohortenstudie, welche als reine Beobachtungsstudie ohne jegliche zusätzliche Intervention abläuft. Allen Patienten wird die, zum jetzigen Zeitpunkt, beste medizinische Versorgung nach Vorgaben der *ESC* zuteil.

2.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Voraussetzung für die Aufnahme in die Studie war die Vorstellung mit akuter Herzinsuffizienz in der Notfallambulanz oder auf der Intensivstation der Universitätsklinik Würzburg, welche entweder *de novo* oder im Rahmen einer dekompensierten, chronischen Herzinsuffizienz auftrat. Die Entscheidung ob und wenn ja, welche Art der

Herzinsuffizienz vorlag, oblag dabei dem klinischen Ermessen des verantwortlichen Arztes, wobei die verschiedenen Ursachen, welche zu der Dekompensation führten, keine vorrangige Rolle spielten. Zusätzlich wurde vorausgesetzt, dass alle Studienteilnehmer volljährig waren und eine unterschriebene Einverständniserklärung vorlag.

Ausgeschlossen wurden Patienten, die sich mit einer High-Output Herzinsuffizienz vorstellten, wie sie z. B. bei der atriovenösen Fistel, einer Schilddrüsenüberfunktion, Thiaminmangel, schwerer Psoriasis oder bei dem Morbus Paget vorkommt. Zusätzlich führte das Vorliegen eines kardiogenen Schocks oder die Listung für eine Herztransplantation mit hoher Dringlichkeit zu einem Ausschluss.

2.2.2 Patientenrekrutierung und -registrierung

Die Suche nach Patienten mit akuter Herzinsuffizienz wurde von autorisiertem Studienpersonal, Studienärzten oder geschulten Doktoranden und Hilfswissenschaftlern, über das Klinikinformationssystem SAP (System, Anwendungen, Produkte) der Uniklinik Würzburg durchgeführt. Dabei wurde auf eine vorliegende Symptomatik und Diagnose, welche zu einer kardialen Dekompensation passen, geachtet. Geeignete Patienten wurden sowohl auf den internistischen Normal- und Überwachungsstationen als auch der medizinischen Notaufnahme gesucht und anschließend vom Studienpersonal besucht und über das AHF-Register informiert. Dabei wurden Hintergrund, Ablauf und Zweck des Registers ausführlich eröffnet und möglicherweise aufkommende Fragen geklärt. Nach ausreichender Bedenkzeit und anschließender Einwilligung in die Studie, wurden zwei Exemplare der Patienteneinwilligung ausgefüllt und unterschrieben. Eine Ausführung behielt der Patient, die andere wurde an die medizinischen Dokumentare des Deutschen Zentrums für Herzinsuffizienz, zur digitalen Eingabe, übersandt. Mittels dieser Eingabe wurde jeder Studienteilnehmer mit einer AHF-Register-Nummer versehen und somit pseudonymisiert (AHF-ID).

2.3 Studienkollektiv

Im Zeitraum vom 25.08.2014 bis zum 02.01.2018 wurden im AHF-Register 632 Patienten eingeschlossen. Diese präsentierten sich dabei mit einer akuten, neu aufgetretenen oder chronisch dekompensierten, Herzinsuffizienz in der Medizinischen Klinik I des Universitätsklinikums Würzburg. Von diesen Patienten mussten 9 aufgrund von Verletzungen der Einschlusskriterien ausgeschlossen werden, sodass für die hier

vorliegende Auswertung eine Gesamtkohorte von 623 Patienten verfügbar war. In vorbestimmten zeitlichen Abschnitten wurden Patienten primär zu einem Follow-Up in die Ambulanz des Deutschen Zentrums für Herzinsuffizienz in Würzburg eingeladen. Sollten die Patienten keine Möglichkeit haben, diesen persönlichen Termin wahrzunehmen, so war auch eine telefonische Re-Evaluation des Patientenzustandes mit dem Patienten, Angehörigen oder mithilfe des Hausarztes möglich. So wurden die ersten beiden Nachuntersuchungen in dieser Analyse berücksichtigt. Nach einem halben Jahr waren noch 519 und nach 12 Monaten noch 462 Patienten am Leben. Eine genauere Darstellung ist in Abbildung 5 ersichtlich.

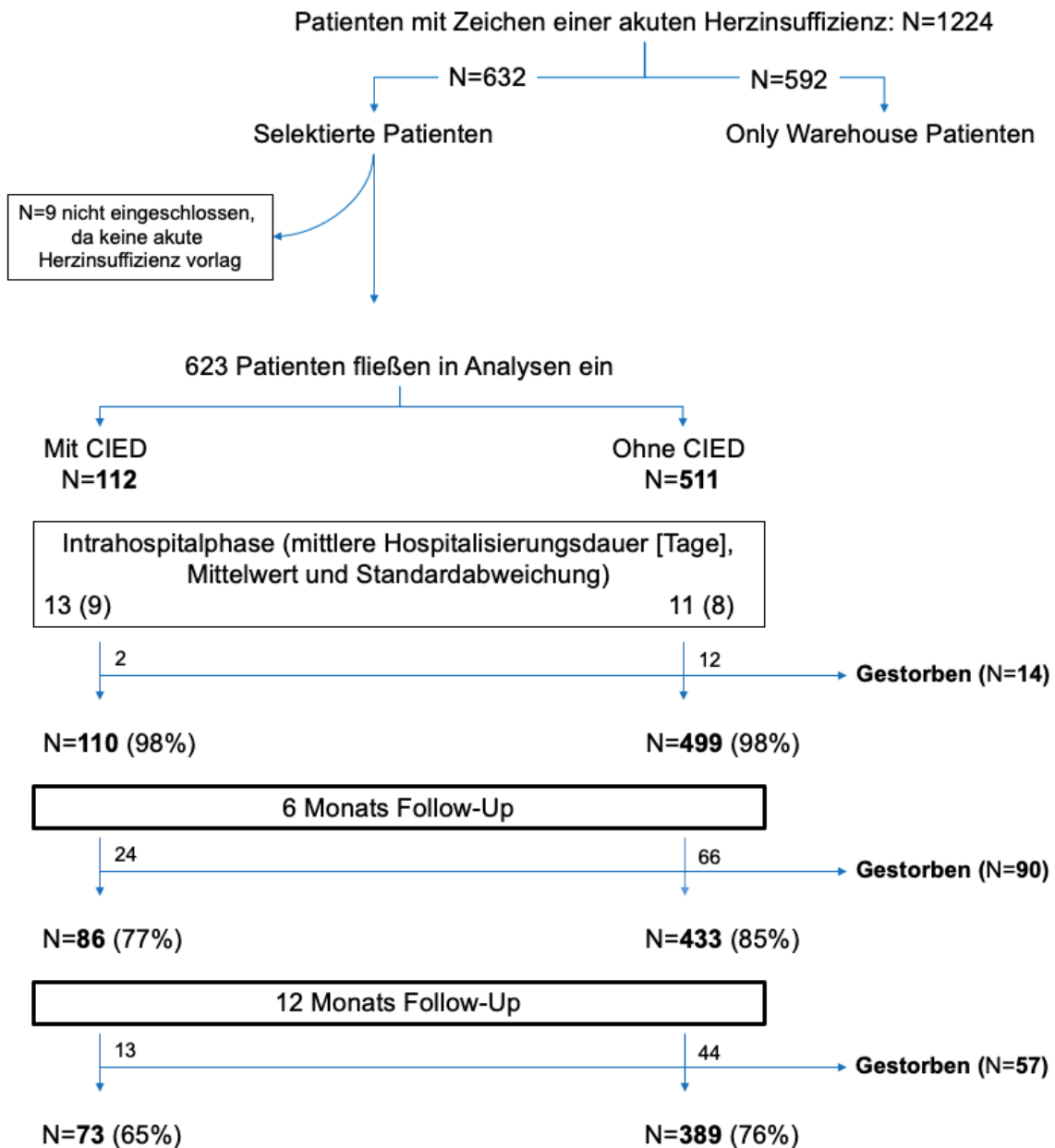


Abb. 5: Flussdiagramm des AHF-Kollektivs der vorliegenden Arbeit

2.4 Studienablauf

Jeder eingeschlossene Patient durchlief im Rahmen seiner Indexhospitalisierung eine standardisierte Prozedur. Mit vorab festgelegten Untersuchungen und Gesprächen, welche von speziell geschultem Studienpersonal durchgeführt wurden, konnte der Patient phänotypisiert werden. Der Beobachtungszeitraum nach Entlassung aus dem Krankenhaus beläuft sich im AHF-Register auf fünf Jahre. Dabei sollte sich der Patient im besten Fall das erste Mal nach sechs Monaten, dann nach einem Jahr und anschließend einmal jährlich in der kardiologischen Fachambulanz des Deutschen

Zentrums für Herzinsuffizienz Würzburg vorstellen. Aufenthalte in anderen Kliniken oder Vorstellungen bei anderen Fachärzten wurden, wenn nötig, telefonisch oder digital mit Hilfe des behandelnden Hausarztes oder Kardiologen dokumentiert. Falls der Patient aus infrastrukturellen, gesundheitlichen oder persönlichen Gründen nicht persönlich zu den Nachsorgeterminen erscheinen konnte, so war es möglich diese Informationen telefonisch von ihm, seinen Angehörigen oder aber seines behandelnden, niedergelassenen Arztes einzuholen. Sollte der Teilnehmer im Zeitraum der Nachbeobachtung verstorben sein, wurden Todeszeitpunkt und Todesursache, so weit eruiert, mithilfe Angehöriger, behandelnder Ärzte oder aber des Gesundheits-/Einwohnermeldeamtes erhoben.

Die hier präsentierten Analysen beschränken sich auf die Daten der prästationären und intrahospitalen Phase und beziehen sich auf einen Endpunkt innerhalb eines Jahres nach der Indexhospitalisierung.

2.5 Datenerfassung und Datenbank

Die Daten aller Patienten wurden in, vom Deutschen Zentrum für Herzinsuffizienz Würzburg entworfenen, *Case Report Forms* manuell eingetragen. Dies übernahmen geschulte Studienschwestern, Studienärzte oder Doktoranden direkt nach Kontakt mit dem Patienten. Anschließend wurden diese mithilfe von wissenschaftlichen Hilfskräften in eine, für das AHF-Register erstellte, Datenbank (*SecuTrial*[®]) eingetragen und digitalisiert. In iterativen Qualitätskontrollschritten erfolgte die Prüfung der Daten auf Vollständigkeit und Korrektheit. Ausgewählte Parameter und Daten wurden automatisiert in *SecuTrial*[®] importiert und weitere Dokumente, insbesondere Patientenfragebögen, mittels *TeleForm*[®] übertragen. Archivierungsregeln erfolgen anhand der SOPs (*Standard Operation Procedures*) des Universitätsklinikums Würzburg. Die Studienleiter werden die Forschungsunterlagen für mindestens 15 Jahre nach Beendigung der Studie aufbewahren.

2.6 Qualitätssicherung

In regelmäßigen Zeitabständen wurde das weitere Vorgehen und die bisher erhobenen Daten besprochen und das nächststehende Ziel erörtert. Die Datensätze wurden in periodisch abgehaltenen Sitzungen auf Vollständigkeit und Validität geprüft. Es wurde stets auf Sorgfalt und Korrektheit bei der Eingabe der Daten, der Validitätsprüfung und der Einhaltung des Datenschutzes geachtet.

2.6.1 Vitalparameter

Durch Verknüpfung zwischen dem Klinik-Informationssystem und der *SecuTrial*[®]-Datenbank, konnten täglich erhobene Vitalparameter aller Studienteilnehmer automatisiert übertragen und gespeichert werden.

2.6.2 Elektrokardiogramm

Im EKG wurden sowohl die Zeiten der verschiedenen Abschnitte der Herzerregung und Erregungsrückbildung aufgezeichnet als auch der kardiologische Befund und ein Exemplar in *Portable Document Format* automatisiert gespeichert. Ziel war es, das erste erfasste EKG aller Patienten, welche sich mit einer akuten Herzinsuffizienz in der Notaufnahme vorstellten, zu generieren und in die Studien-Datenbank zu implementieren.

Bei 54 EKGs misslang der automatische Import, sodass diese manuell befundet und dokumentiert wurden. Dies entsprach einem Gesamtanteil von 8,7 % aller EKGs. Trotz intensiver Recherche waren die EKGs von zehn Patienten nicht auffindbar, sodass insgesamt 613 EKGs für die Analysen zur Verfügung standen, was einer Vollständigkeit von 98,4 % entsprach.

Die primäre Befundung der automatisiert eingepflegten EKGs erfolgte mittels automatischer EKG-Software, die Befundung der manuell eingetragenen EKGs erfolgte dabei durch den Doktoranden mit einer anschließenden Validierung durch einen Assistenzarzt der Kardiologie in fortgeschrittenem Weiterbildungsstand. Die manuell eingegebenen EKGs wurden markiert und konnten nach der stattgefundenen Validierung in die Analysen mit einfließen.

2.6.3 Charlson Comorbidity Index

Der international verwendete *Charlson Comorbidity Index* (CCI) wurde zur Adjustierung für die Komorbiditätsbelastung bei Cox-Überlebensanalysen genutzt. Der Index berücksichtigt 19 Krankheitsentitäten. Je nach Schweregrad der Entität wird ein Punktwert vergeben, der anschließend zum Score addiert wird. Es wurden Algorithmen programmiert, mit denen der CCI anhand des Codes für *International Classification of Diseases* (ICD-Code) in der Version 10 (ICD-10) berechnet wurde (108). Zusätzlich erfolgten in der vorliegenden Studie Plausibilitätskontrollen, z. B. wurden die Kriterien der Niereninsuffizienz und Diabetes mellitus anhand von Laborwerten und Medikation überprüft.

2.7 Statistische Auswertung

2.7.1 Datenanalyse

Alle im Folgenden durchgeführten Datenanalysen wurden mit der Statistiksoftware *IBM SPSS Statistics Version 26* durchgeführt. Die Daten der deskriptiven Statistik wurden entweder als Mittelwert (MW) mit Standardabweichung (SD) oder Standardfehler (SE), als Median mit 25. und 75. Perzentile oder als Anzahl (N) und in Prozent dargestellt. Gruppen wurden bei metrisch vorliegenden Daten, nach Testung auf Varianzgleichheit mittels Levene-Varianz-Test, anhand des T-Tests von unabhängigen Variablen verglichen. Sollten mehr als zwei Mittelwerte miteinander verglichen werden, so wurde eine ANCOVA-Berechnung verwendet. Beim Vergleich von errechneten Medianen wurde der Mann-Whitney U-Test und bei nominal- oder ordinalskalierten Daten eine Kreuztabelle, mit anschließender Durchführung eines Chi-Quadrat-Tests, verwendet. So wurde in der vorliegenden Arbeit im Allgemeinen auf einem Konfidenzintervall von 95 % ein p-Wert von $<0,05$ als statistisch signifikant angesehen, um die Nullhypothese abzulehnen. Alle Tests wurden zweiseitig durchgeführt. Zur Berechnung der Korrelation zwischen Herzfrequenz und Pulsmessung (aus der elektronischen Fallakte extrahiert) wurde der Korrelations-Koeffizient nach Pearson genutzt und die Ergebnisse anschließend in Form eines Punktdiagrammes mit Ausgleichsgerade dargestellt.

Graphisch wurden zur übersichtlichen Betrachtung bei Mittelwerten Fehlerbalkendiagramme, bei Medianen *Boxplot*-Diagramme und bei Häufigkeiten Säulen- oder *Cake-Chart*-Diagramme verwendet. Zur differenzierten Darstellung von Verteilungen wurden Histogramme aufgeführt.

Um prognostische Einflüsse auf das Überleben verschiedener Gruppen zu zeigen, wurden Kaplan-Meier Analysen mit einem angegebenen Log-Rank-Test dargestellt. Somit war eine Beurteilung des Gesamtunterschiedes des Modells möglich und die Auftragung im Diagramm führte zu einer grafischen Veranschaulichung. In der sich anschließenden Tabelle wurden jeweils drei Modelle aufgeführt. Hier stellt das erste Modell immer eine nicht-adjustierte Cox-Proportional-Hazard-Regression dar. Im zweiten Modell wurde für verschiedene bekannte Einflussfaktoren adjustiert. Diese sind jeweils in der Legende einer jeden Tabelle angegeben. In dem dritten Modell wurde jeweils für das Alter, das Geschlecht und den CCI, als anerkannter Übersichtsfaktor für die Summe und Schwere von Vorerkrankungen bei einem Patienten, adjustiert. Hierdurch konnten genauere Unterschiede zwischen einzelnen Gruppen dargestellt werden und die Aussagekraft gestärkt werden. Angegeben war jeweils die Hazard-Ratio, das 95%-Konfidenzintervall und der p-Wert. Bei den Analysen handelte es sich jeweils

um einen Ereignisunterschied innerhalb von 12 Monaten. Dabei bezog sich das Risiko immer auf eine Rehospitalisierung oder das Versterben aufgrund jeglicher Ursache (siehe jeweils Beschriftung unter den Abbildungen).

Der Promovend besuchte während der Verfassung der Dissertation sowohl den Grund- als auch den Aufbaukurs zum Arbeiten mit *SPSS-Statistics*, des Institutes für klinische Epidemiologie und Biometrie der Universität Würzburg. Zusätzlich wurden das sinnvolle Herangehen und das Klären offener Fragen in einer Sitzung mit der statistischen Beratung für Studenten der Universität Würzburg geklärt. Die Analysen wurden unter Supervision eines Biometrikers durchgeführt. Abschließend wurde das statistische Arbeiten und die Auswertung der Daten vom Betreuer kontrolliert und wenn nötig korrigiert.

3 Ergebnisse

Das angesprochene Studienkollektiv, welches im Zeitraum vom 26.08.2014 bis 02.01.2018 rekrutiert wurde, bestand aus 623 Patienten. Diese wiesen alle Einschlusskriterien auf und erfüllten keine Ausschlusskriterien. Hierbei wurde explizit darauf geachtet, die Patienten möglichst wenig in ihrer Genesung zu stören, um ein möglichst valides und reproduzierbares Patientenkollektiv zu schaffen. So wurden die Patienten lediglich für die Aufklärung, den Einschluss und einige Fragen am Krankenbett von geschultem Personal kontaktiert. Alle weiteren Parameter wie Laborwerte, Therapien, Vitalparameter oder Ähnliches wurde aus dem Klinik-Informationen-System extrahiert.

3.1 Patientenkollektiv

3.1.1 Allgemeine Charakteristika

Bei den 623 inkludierten Patienten handelte es sich in 377 (60,5%) Fällen um das männliche Geschlecht, welches somit stärker vertreten war. Das mittlere Alter betrug 74 Jahre mit einer Standardabweichung von 11 Jahren. Die Daten zeigten, dass in den höheren Altersgruppen das weibliche Geschlecht stärker vertreten war. So lag der Altersdurchschnitt bei Frauen, mit 77 Jahren, um 5 Jahre höher als das mittlere Alter der Männer, mit 72 Jahren, was auf einem 95%-Konfidenzintervall mit einem p-Wert von $<0,001$ signifikant war und zur Übersicht in Abbildung 6 dargestellt ist.

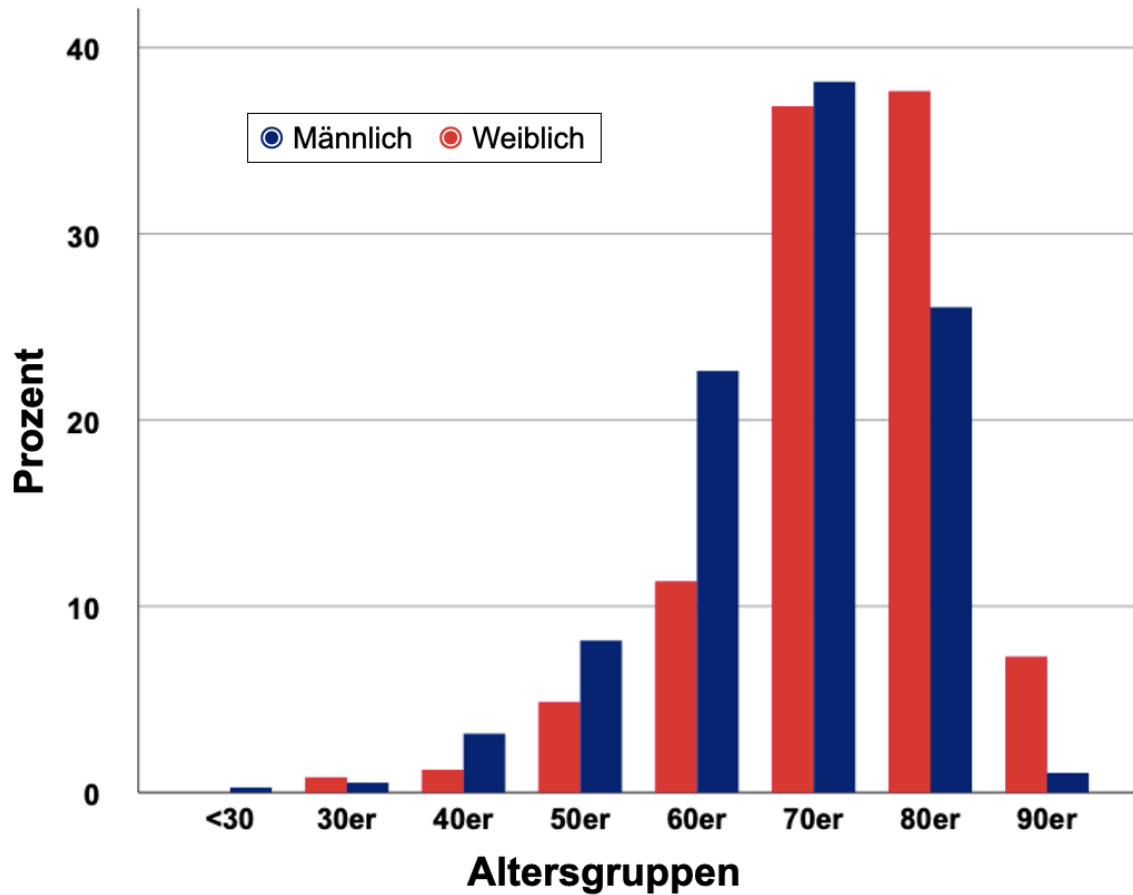


Abb. 6: Verteilung der Patienten in Altersgruppen unter Berücksichtigung des Geschlechts

Der Großteil der Studienpopulation litt bei Aufnahme an einer schwer-symptomatischen Herzinsuffizienz mit NYHA-Klasse (*New York Heart Association*) III oder IV (N=581; 95%). Lediglich 31 Patienten stellten sich mit Beschwerden vor, welche zu einer niedrig-symptomatischen Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse II passten (vgl. Abbildung 7).

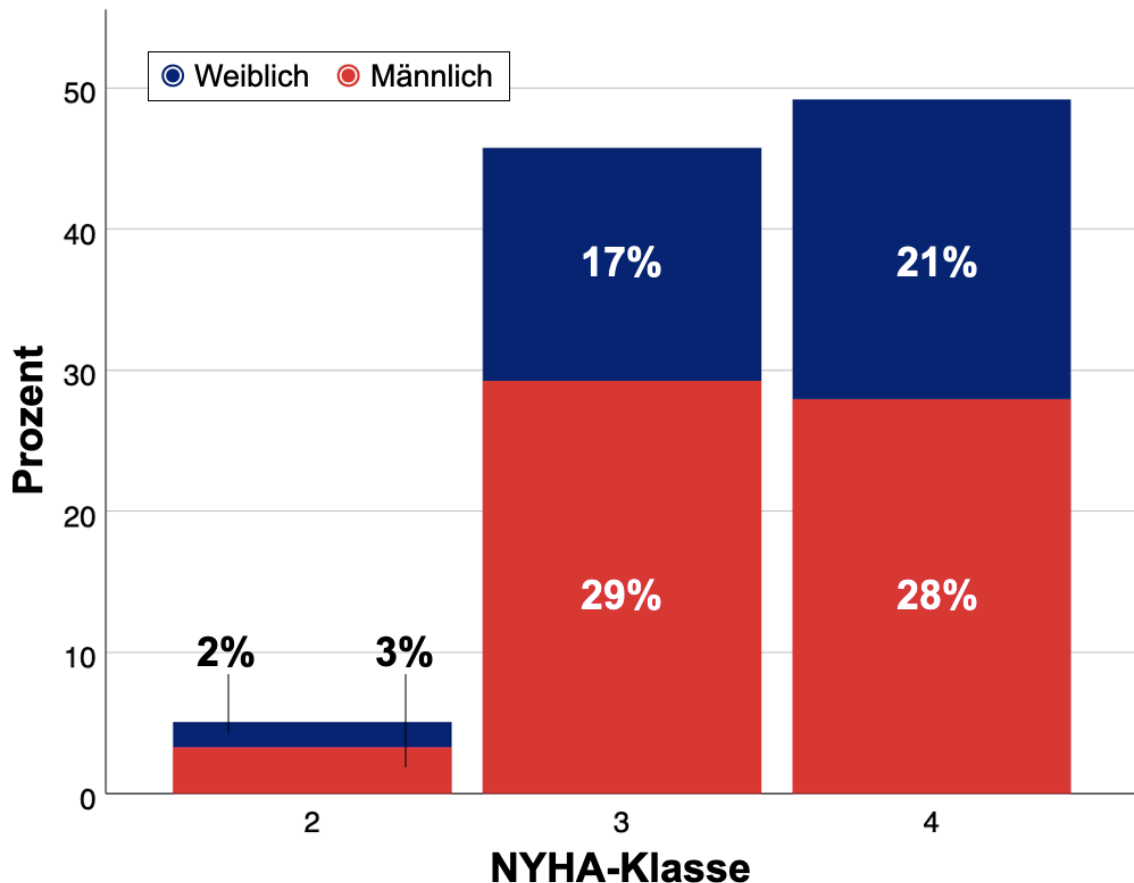


Abb. 7: Verteilung der Patienten in NYHA-Klassen bei Klinikaufnahme unter Berücksichtigung des Geschlechts

Angelehnt an die NYHA-Klasse, welche sich an der klinischen Erscheinung des Patienten orientiert, gibt es bei der Herzinsuffizienz einen weiteren sehr wichtigen Parameter, anhand dessen man die Patienten in verschiedene Gruppen einteilen kann. Mit der LVEF wird eine echokardiografische Größe bestimmt, die mit unterschiedlichen subjektiven Beschwerden einhergeht und dessen Einteilung verschiedene Überlebenschancen für die Patienten beinhaltet. So konnte die LVEF bei 558 Patienten (89,7%) echokardiografisch bestimmt werden und lag im Mittel bei 46 % ($\pm 17\%$). Die Patienten wurden nach den international gängigen Kriterien in die zwei Gruppen HFpEF und HFrEF eingeteilt. Hierbei wurde die Untergruppe HFmrEF, angelehnt an zahlreiche andere Publikationen, zu den HFrEF Patienten gezählt, sodass die Spaltung der beiden Gruppen bei einer LVEF von 50 % lag. Infolgedessen konnten 297 Patienten (47,7%) zur Gruppe der nicht systolisch geschwächten Kohorte und 261 Patienten (41,9%) zur Gruppe mit eingeschränkter Auswurfleistung gezählt werden. Von 65 Probanden (10,3%) lag zum Zeitpunkt der Datenerhebung keine LVEF vor. Abbildung 8 zeigt die

prozentuale Verteilung der Herzinsuffizienz-Einteilung anhand der LVEF bei gleichzeitiger Betrachtung des Zeitpunktes der Diagnosestellung.

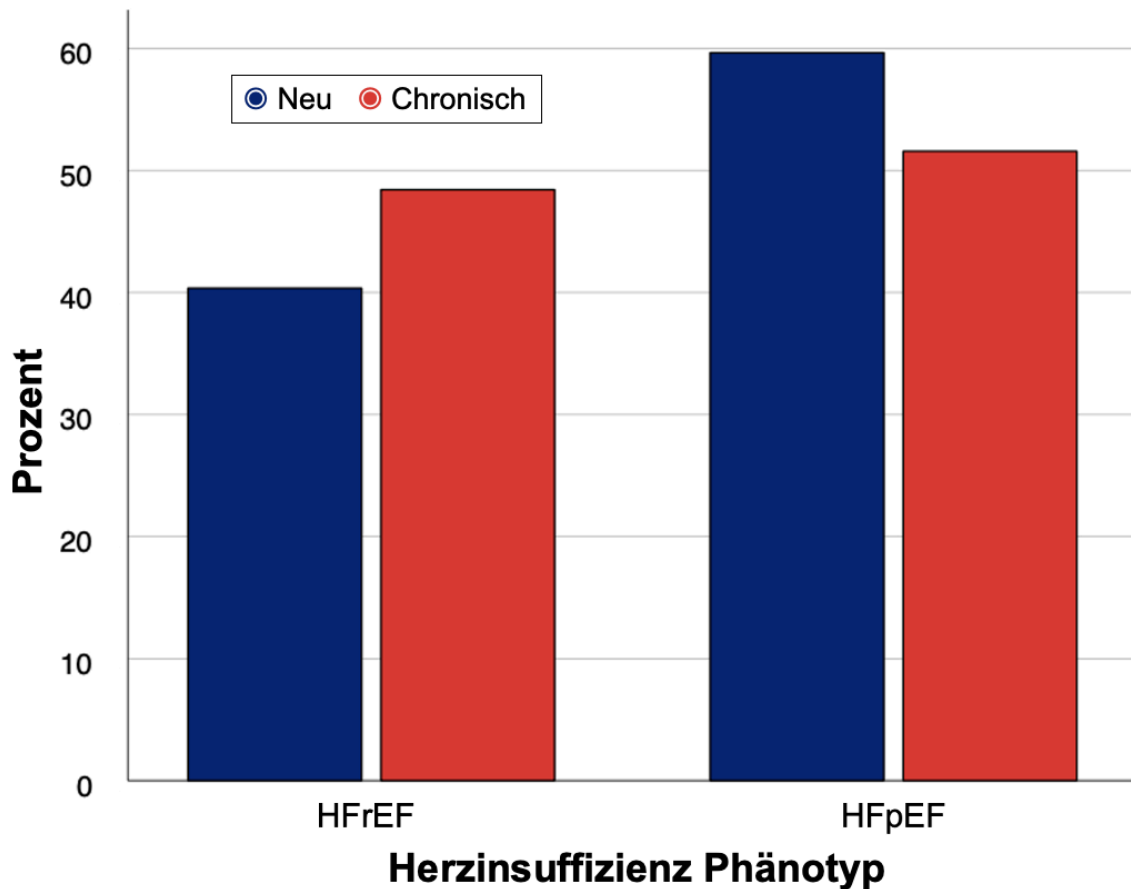


Abb. 8: Einteilung der Patienten in Gruppen unter Berücksichtigung der LVEF (neu: de novo / chronisch: chronische Herzinsuffizienz)

Bei der Betrachtung der Laborwerte zeigte sich bei den eingeschlossenen Patienten ein medianes NT-pro-BNP von 4644 pg/ml (Q1:2233; Q3:10035). In Bezug auf die Niere wurde ein mittleres Kreatinin von 1,59 mg/dl ($\pm 1,07$) ermittelt und eine durchschnittliche eGFR von 49 ml/min/1,73m² (± 22) errechnet.

Mit einem durchschnittlichen BMI (Body-Mass-Index) von 29,2 kg/m² ($\pm 6,5$), zum Zeitpunkt der Klinikaufnahme, kann das Studienkollektiv grenzwertig noch zur Gruppe *Präadipositas* gezählt werden, welche ab einem BMI von 30,0 kg/m² in *Grad I Adipositas* übergeht.

3.1.2 Medizinische Vorgeschichte

122 Teilnehmer (19,6%) hatten keine Herzinsuffizienz in der Vorgeschichte, sondern waren akut von einer *de novo* und somit neu aufgetretenen Herzschwäche betroffen.

Wie in den Abbildungen 9 und 10 zu erkennen ist, war die Gruppe der Patienten mit „*de novo* Herzinsuffizienz“ signifikant jünger als die Patienten, welche bereits die Vordiagnose Herzinsuffizienz hatten und damit der Gruppe „chronische Herzinsuffizienz“ zugeteilt wurden (71 Jahre vs. 75 Jahre, $p = 0,002$).

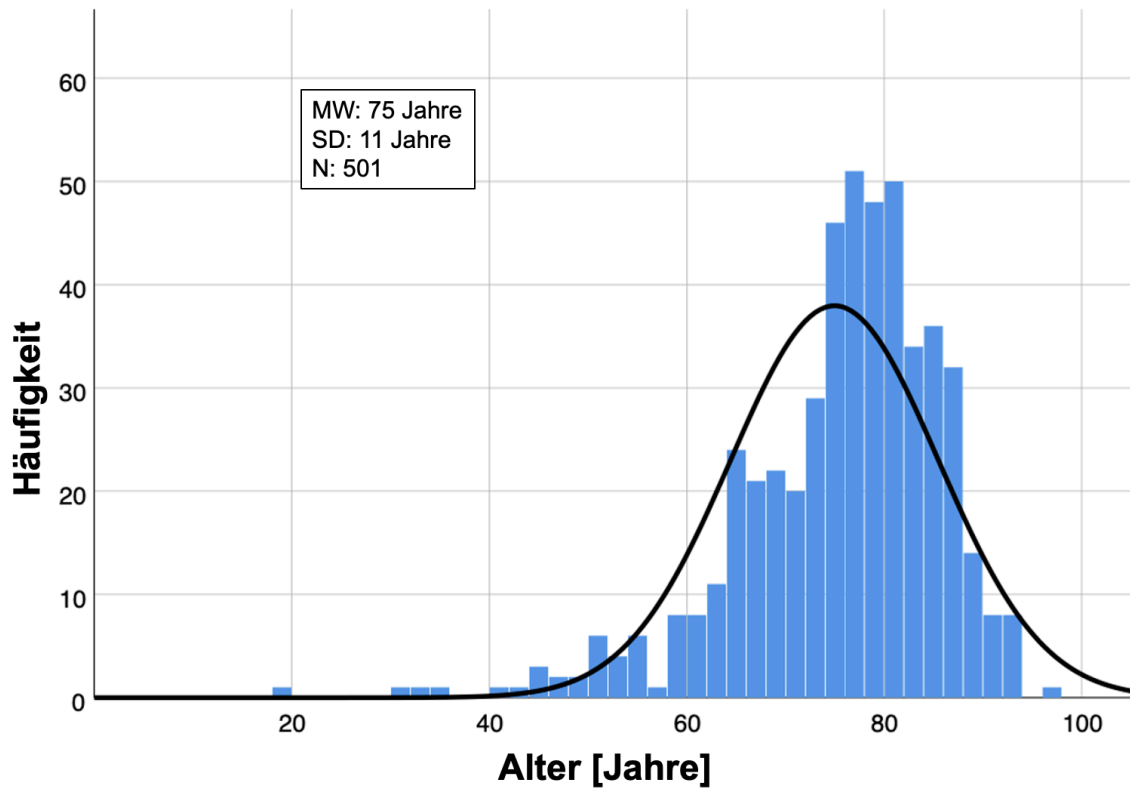


Abb. 9: Altersverteilung der Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz

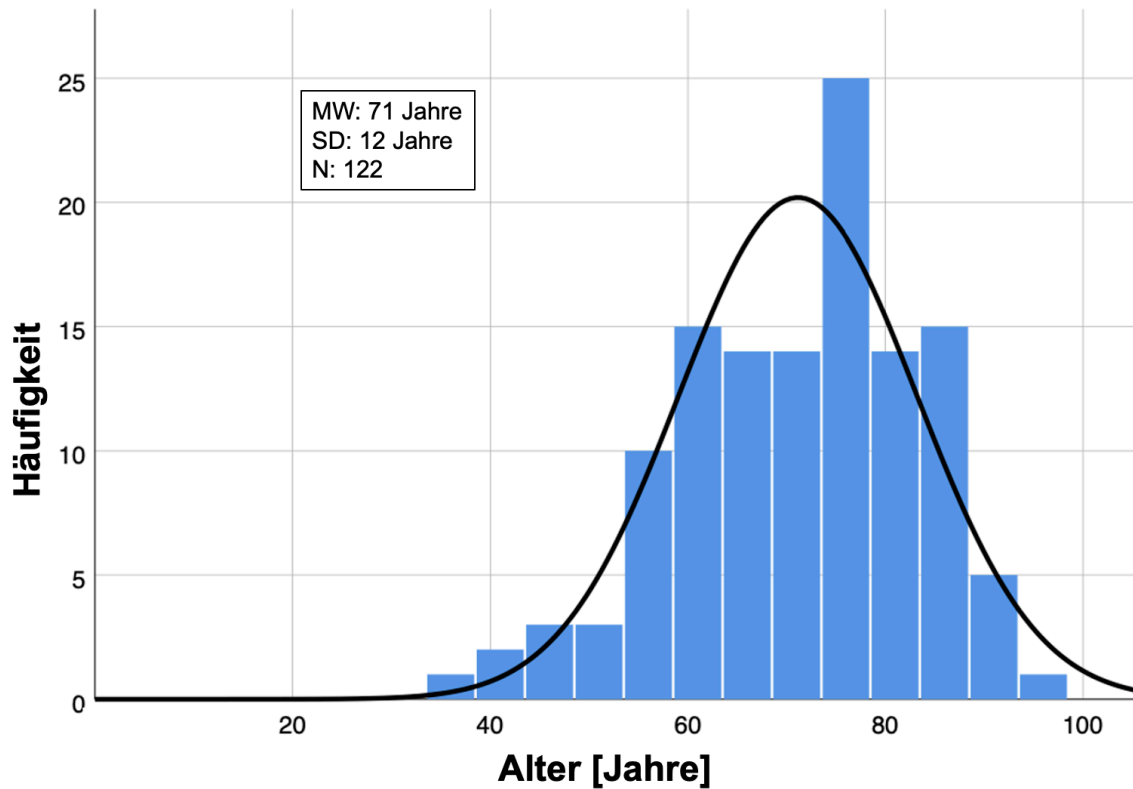
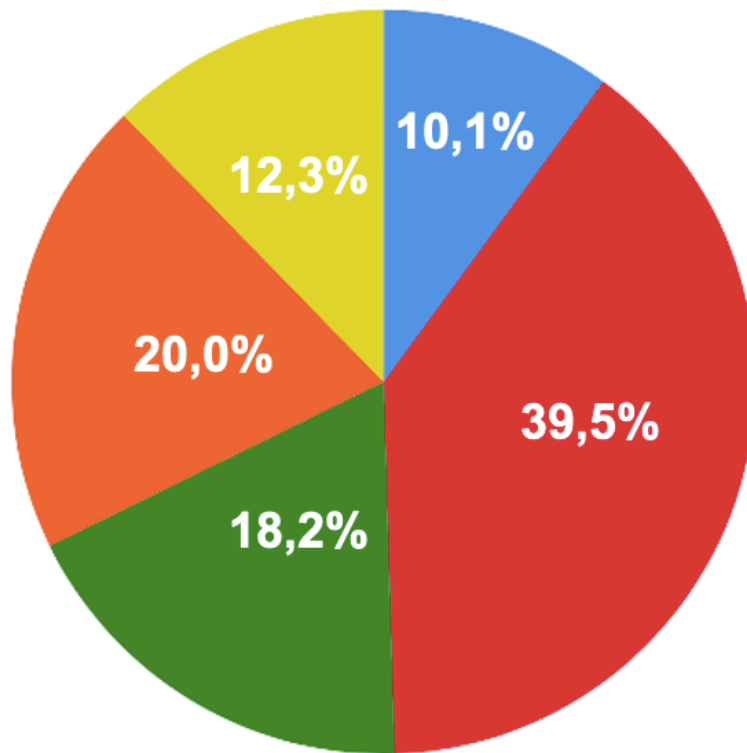


Abb. 10: Altersverteilung der Patienten mit neu aufgetretener Herzinsuffizienz

Durch retrospektive Recherche und Befragung der Patienten konnte bei 545 Patienten (87,6%) eine zeitliche Rekonstruktion der Herzinsuffizienz erfolgen. Bei 63 Patienten (10,1%) wurde innerhalb eines Jahres vor *Baseline*-Hospitalisierung bereits eine Herzinsuffizienz diagnostiziert, bei 114 Patienten (18,3%) war die Herzschwäche bereits bis zu fünf Jahre zuvor bekannt und 246 Patienten (39,5%) litten bereits seit mehr als fünf Jahren an einem zu schwachen Herz. Zu 77 Teilnehmern gab es bezüglich dieser Kategorie keine Angaben (12,4%). Grafisch wurde diese Gegebenheit in Abbildung 11 aufgetragen.



● De novo ● <1 Jahr ● 1-5 Jahre ● >5 Jahre ● Unbekannt

Abb. 11: Zeit seit der Diagnosestellung „Herzinsuffizienz“

Wie aus Abbildung 12 entnommen werden kann, war die häufigste Begleiterkrankung die arterielle Hypertonie. 83,1 % (N=517) der Patienten waren von dieser Erkrankung betroffen, gefolgt von 48,6 % (N=302) mit Hyperlipidämie und 46,6 % (N=290) mit der häufigsten Herzrhythmusstörung, dem Vorhofflimmern. Zu den weiteren Vorerkrankungen zählten mit 44,2 % (N=275) die koronare Herzkrankheit, mit 42,4 % (N=264) der Diabetes mellitus, mit 33,6 % (N=209) jegliche Herzklappenerkrankung, sowie der Z. n. einem Myokardinfarkt jeglicher Lokalisation und die Kardiomyopathie (23,3% und 11,1%).

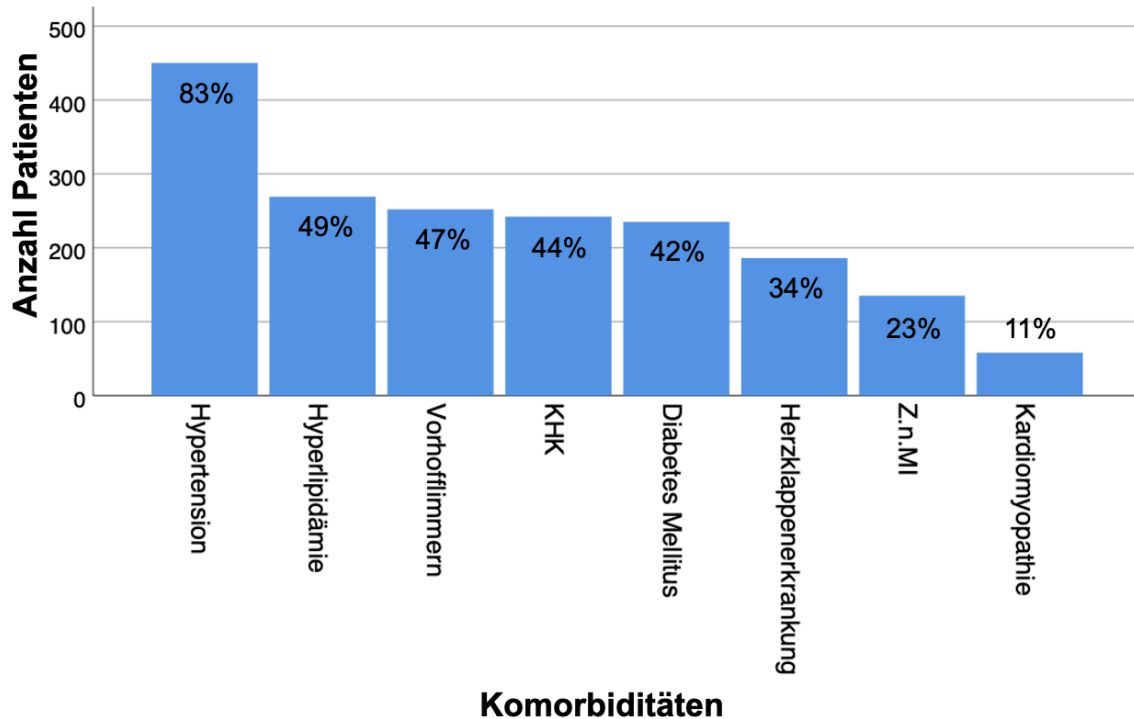


Abb. 12: Wichtige Komorbiditäten innerhalb der AHF-Kohorte
(N aufgetragen auf Ordinate, % in schwarz am oberen Rand der Balken gezeigt)

3.1.3 Ereignisse

In der gesamten Kohorte mit 623 Patienten wurde bei 104 Probanden innerhalb von sechs Monaten, bei weiteren 57 Probanden innerhalb von zwölf Monaten der Endpunkt „Tod jeglicher Genese“ festgestellt. Insgesamt waren demzufolge nach einem Jahr noch 462 Patienten (74,2%) am Leben. Bei nur 2,2 % (N=14) der Kohorte trat der Tod während der *Baseline*-Hospitalisierung auf. Hinzu kam, dass mehr als die Hälfte des Gesamtkollektivs innerhalb der ersten sechs Monate rehospitalisiert wurde (N=347, 55,7%) und es bei mehr als 65 % (N=422) innerhalb von zwölf Monaten zu einer erneuten stationären Aufnahme kam. Der primäre Krankenhausaufenthalt der Patienten lag im Mittel bei zwölf Tagen (± 8), in denen es bei 66,1 % zu mindestens einem *worsening* (intra-hospitaläre Zustandsverschlechterung) kam. Dabei wird diese Verschlechterung des Gesundheitszustandes in den *Case Report Forms* entweder in Form einer laborchemischen Veränderung der nephrologischen, hepatischen oder kardialen Marker oder aber einer Verstärkung der klinischen Herzinsuffizienz-Zeichen definiert.

3.2 Cardiovascular implantable electronic devices

Im Folgenden wird in drei Ebenen auf das Tragen eines CIED eingegangen. Neben dem Vorhandensein eines *Devices* werden anschließend zwei Subgruppen-Analysen zur besseren Spezifizierung, der zuerst gezeigten Ergebnisse, durchgeführt. Hierfür werden nach der grundlegenden Frage – der Prognose eines Patienten mit einem CIED – die verschiedenen CIED-Typen und zuletzt auch die verschiedenen, einstellbaren Modi der aktiven Schrittmacheraggregate vorgestellt und sowohl gegeneinander als auch gegen die Referenzgruppe – Patienten ohne jegliches *Device* – verglichen.

3.2.1 Vorhandensein eines CIED

Dieses Kapitel stellt die Basis der CIED-Ergebnisse dar. Es wird primär zwischen den Patienten mit jeglichem CIED und den Patienten ohne jegliches CIED unterschieden.

3.2.1.1 Patientencharakteristika

Im ersten Schritt wurden alle Patienten der kompletten Kohorte anhand des Vorhandenseins eines CIED aufgeteilt. Dabei wurde nicht unterschieden, welches Gerät bei der stationären Hospitalisierung getragen wurde. Die Variable galt als positiv, wenn der Patient einen rechtsventrikulären Schrittmacher, einen ICD, ein Gerät zur CRT oder aber eine Kombination der genannten Geräte trug. Durch diese Aufteilung standen sich 511 Patienten ohne und 112 Patienten mit CIED gegenüber.

Tab. 4: Patientencharakteristika vor und während der Indexhospitalisierung in Abhängigkeit von dem Vorhandensein eines CIED

	Alle	CIED	Kein CIED	p-Wert
N (%)	623 (100)	112 (18,0)	511 (82,0)	
Klinische Charakteristika				
Alter [Jahre]	74 (11)	73 (11)	74 (11)	ns ¹
Männliches Geschlecht	377 (60,5)	87 (77,7)	290 (56,8)	<0,001 ²
BMI [kg/m ²]	29,2 (6,5)	28,6 (5,2)	29,4 (6,8)	ns ¹
LVEF [%]	46 (17)	36 (17)	49 (16)	<0,001 ¹
HFpEF	297 (47,7)	28 (25,0)	269 (52,6)	<0,001 ²
HFrEF	261 (41,9)	70 (62,5)	191 (37,3)	
NYHA-Klasse				
II	31 (5,0)	7 (6,3)	24 (4,7)	
III	280 (44,9)	54 (48,2)	226 (44,2)	ns ²
IV	301 (48,3)	49 (43,8)	252 (49,3)	
Erstdiagnose Herzinsuffizienz				
<i>de novo</i> HF	122 (19,6)	5 (4,5)	117 (22,9)	
HF <1 Jahr	63 (10,1)	4 (3,6)	59 (11,5)	<0,001 ²
HF 1-5 Jahre	114 (18,3)	22 (19,6)	92 (18,0)	
HF >5 Jahre	246 (39,5)	72 (64,3)	174 (34,1)	
Ödeme	440 (70,6)	80 (71,4)	360 (70,5)	ns ²
NT-pro-BNP [pg/ml]	4616 (2217; 10019)	5354 (2635; 10129)	4478 (2143; 9994)	ns ³
Kreatinin [mg/dl]	1,59 (1,07)	1,79 (0,89)	1,55 (1,10)	0,028 ¹
eGFR [ml/min/1,73m ²]	49 (22)	42 (20)	50 (22)	<0,001 ¹
Klinikaufenthalt [Tage]	12 (8)	13 (9)	11 (8)	0,023 ¹
Intrahospitale Verschlechterung	412 (66,1)	72 (64,3)	340 (66,5)	ns ²
Intrahospitaler Tod	14 (2,2)	2 (1,8)	12 (2,3)	ns ²
Pulsmessung [bpm]	81 (17)	77 (15)	82 (17)	0,002 ¹

¹T-Test unabhängiger Variablen / ²Chi-Quadrat-Test / ³Mann-Whitney U-Test

Angaben sind N (%), MW (SD) oder Median (Quartile)

Pulsmessung: Pulsmessung am ersten Tag; Intrahospitale Verschlechterung: Intrahospitale Gesundheitsverschlechterung jeglicher Genese (ausgewählt anhand festgelegter Kriterien)

Tab. 5: Relevante Komorbiditäten, elektrokardiografische Daten und Medikamente zum Zeitpunkt der Hospitalisierung in Abhängigkeit von dem Vorhandensein eines CIED

	Alle	CIED	Kein CIED	p-Wert
N (%)	623 (100)	112 (18,0)	511 (82,0)	
Komorbiditäten				
Diabetes mellitus	264 (42,4)	50 (44,6)	214 (41,9)	ns ²
Arterielle Hypertonie	517 (83,0)	93 (83,0)	424 (83,0)	ns ²
Vorhofflimmern	290 (46,5)	68 (60,7)	222 (43,4)	0,002 ²
Hyperlipidämie	302 (48,5)	68 (60,7)	234 (45,8)	0,001 ²
Koronare Herzkrankheit	275 (44,1)	64 (57,1)	211 (41,3)	0,007 ²
Z. n. Myokardinfarkt	145 (23,3)	35 (31,3)	110 (21,5)	0,027 ²
Herzklappenerkrankung	209 (33,5)	55 (49,1)	154 (30,1)	<0,001 ²
Kardiomyopathie	69 (11,1)	33 (29,5)	36 (7,0)	<0,001 ²
Anzahl an Vorerkrankungen				
0	27 (4,3)	0	27 (5,3)	
1	55 (8,8)	3 (2,7)	52 (10,2)	ns ²
2	91 (14,6)	12 (10,7)	79 (15,5)	
≥3	363 (58,3)	80 (71,4)	283 (55,4)	
Elektrokardiografische Daten				
Herzfrequenz EKG [bpm]	86 (23)	79 (21)	87 (23)	0,001 ¹
PQ-Zeit [ms]	179 (41)	183 (54)	178 (39)	ns ¹
QRS-Zeit [ms]	116 (33)	157 (34)	107 (25)	<0,001 ¹
QT-Zeit [ms]	408 (62)	453 (69)	399 (56)	<0,001 ¹
Medikamente				
Prästationär				
Antiarrhythmika	36 (5,8)	17 (15,2)	19 (3,7)	<0,001 ²
Beta-Blocker	423 (67,9)	92 (82,1)	331 (64,8)	<0,001 ²
Glykoside	96 (15,4)	36 (32,1)	60 (11,7)	<0,001 ²
Ivabradin	18 (2,9)	10 (8,9)	8 (1,6)	<0,001 ²
Bei Entlassung				
Antiarrhythmika	37 (5,9)	20 (17,9)	17 (3,3)	<0,001 ²
Beta-Blocker	505 (81,1)	96 (85,7)	409 (80,0)	ns ²
Glykoside	157 (25,2)	39 (34,8)	118 (23,1)	0,01 ²
Ivabradin	30 (4,8)	13 (11,6)	17 (3,3)	<0,001 ²

¹T-Test unabhängiger Variablen / ²Chi-Quadrat-Test / ³Mann-Whitney U-Test
Angaben sind N (%), MW (SD) oder Median (Quartile)

In der *Device*-Träger Gruppe war das männliche Geschlecht signifikant häufiger vertreten als in der Gruppe ohne Gerät (77,7% vs. 56,8%; $p < 0,001$). Die LVEF war bei CIED-Trägern signifikant niedriger (36% vs. 49%; $p < 0,001$) und der Anteil an Patienten, welche der HFrEF-Fraktion angehörten, somit größer (62,5% vs. 37,3%; $p < 0,001$). Die

Laborparameter bei Aufnahme zeigten signifikante Unterschiede bezüglich des Kreatinins bei Patienten mit, im Vergleich zu denen ohne CIED (1,79mg/dl vs. 1,55mg/dl; $p=0,028$). Ebenso unterschied sich die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR bei CIED: 42ml/min/1,73m² vs. eGFR ohne CIED: 50ml/min/1,73m²; $p<0,001$). Es fand sich allerdings kein Unterschied im Hinblick auf die NT-pro-BNP-Spiegel ($p=0,334$).

In Anbetracht der Vorerkrankungen lagen bei CIED-Trägern in 71,4 % der Fälle mindestens drei Vorerkrankungen vor – im Vergleich dazu hatten nur 55,4 % der Patienten ohne *Device* mindestens drei Vorerkrankungen. Zu den häufigsten Erkrankungen gehörten in beiden Kohorten die arterielle Hypertonie (CIED: 83% vs. ohne CIED: 83%; ns), gefolgt von der Hyperlipidämie (60,7% vs. 45,8%; $p=0,001$) und dem Vorhofflimmern (60,7% vs. 43,4%; $p=0,002$). Besonders hervorzuheben ist hierbei ein signifikant häufigeres Vorkommen einer Herzklappenerkrankung (49,1% vs. 30,1%; $p<0,001$) und einer Kardiomyopathie (29,5% vs. 7,0%; $p>0,001$) bei Patienten mit CIED. Bei Betrachtung von Abbildung 13 wird ersichtlich, dass bei etwa einem Viertel der Patienten ohne CIED (23%) eine Herzinsuffizienz in der Vorgeschichte nicht bekannt war. Hier stellte sich bei den CIED-Patienten hingegen heraus, dass nur etwas 5 % an einer neu aufgetretenen, und somit vorher nicht bekannten, Herzinsuffizienz litten. Weiterhin zeigte sich, dass 64 % der Patienten mit CIED bereits seit mindestens fünf Jahren an einer bestehenden chronischen Herzinsuffizienz litten. Im Vergleich dazu lag die Diagnosestellung bei den Patienten ohne CIED nur in 34 % der Fälle mehr als fünf Jahre zurück.

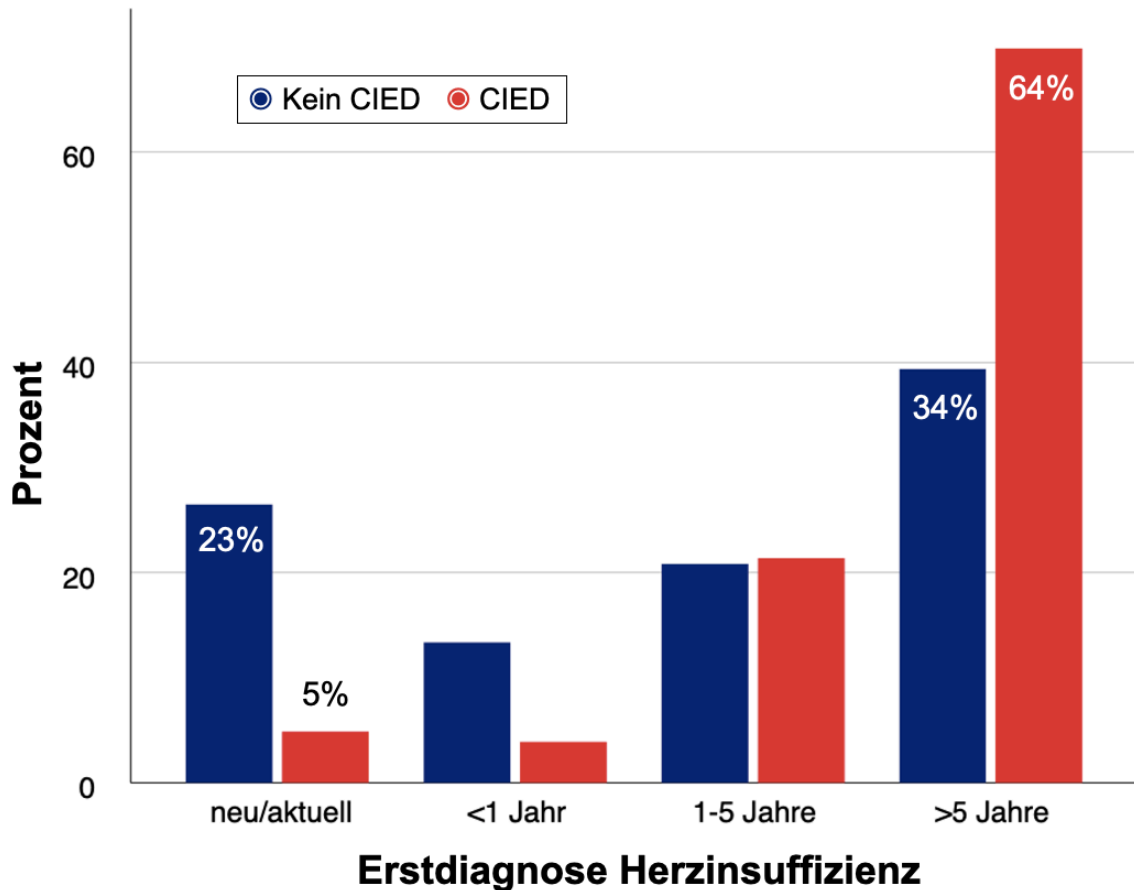


Abb. 13: Zeitpunkt der Erstdiagnosestellung für Herzinsuffizienz in Abhängigkeit von dem Vorhandensein eines CIED

3.2.1.2 Elektrokardiografische Parameter

Bei Blick auf die erhobenen elektrokardiografischen Parameter ließen sich auch hier deutliche Unterschiede feststellen. So zeigten sich sowohl in der Analyse der Herzfrequenzmessung im ersten geschriebenen EKG als auch in der Pulsfrequenzmessung am ersten Hospitalisierungstag, aus der elektronischen Fallakte (MEONA) entnommen, divergierende Ergebnisse. Die Herzfrequenz im ersten EKG bei den Patienten mit CIED betrug 79 Schläge pro Minute (bpm), wohingegen die Patienten, welche keine CIED-Träger waren, eine, mit 8 bpm höhere, Herzfrequenz von 87 bpm ($p=0,001$) aufwiesen. Ähnliche Unterschiede zeigten sich in der Auswertung der Pulsfrequenzen aus den MEONA-Daten (CIED: 77 bpm vs. kein CIED: 82 bpm; $p=0,002$). Dies wird in Abbildung 14 veranschaulicht.

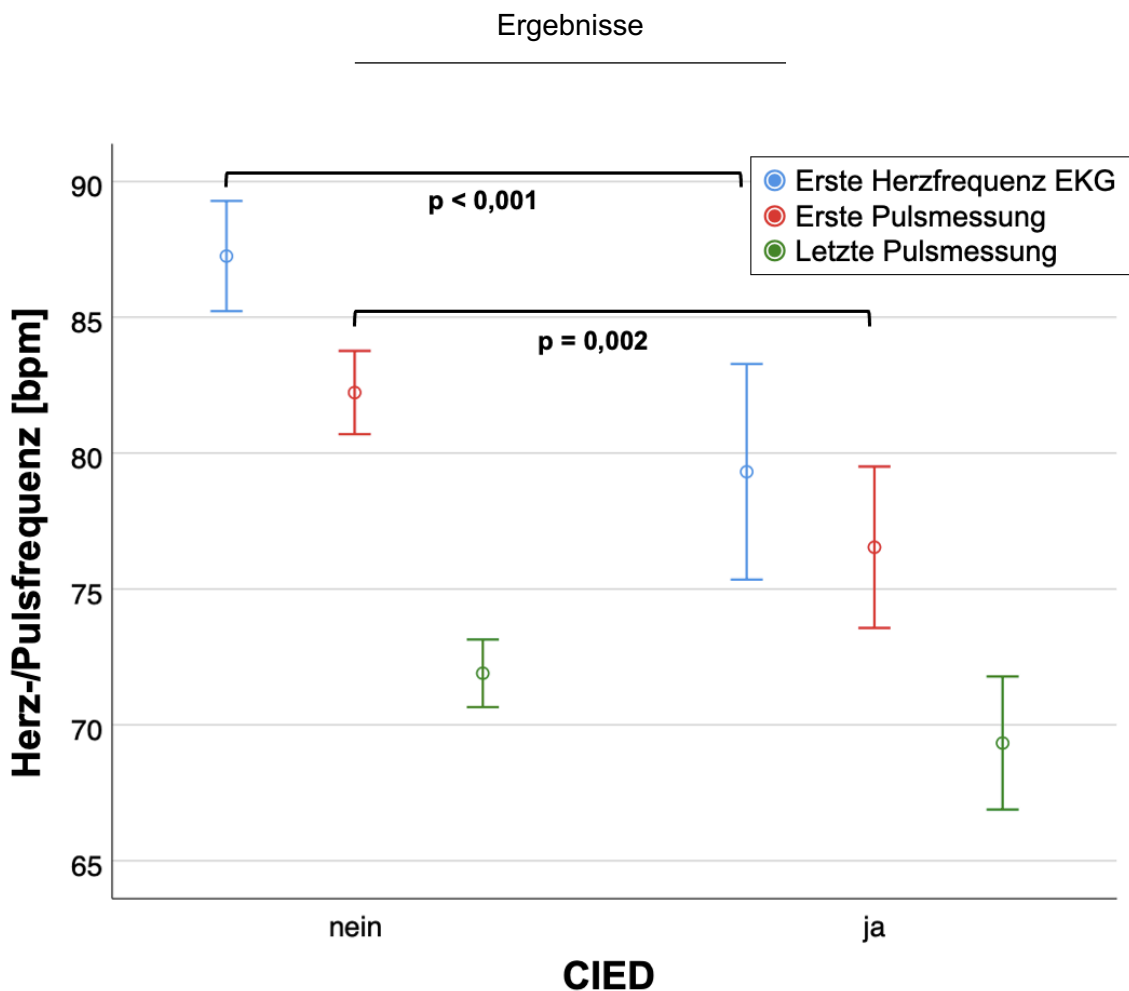


Abb. 14: Herz- und Pulsfrequenzen bei Aufnahme und Entlassung in Abhängigkeit von dem Vorhandensein eines CIED bei Indexhospitalisierung (MW±SD)

Ebenso ausgeprägt war der Zeitenvergleich der Erregungsbildung und Erregungsrückbildung im EKG. So zeigte sich zwar kein signifikanter Unterschied in der, die Vorhoferregung repräsentierenden, PQ-Zeit (183ms vs. 178ms; ns), allerdings zeigten sich signifikant höhere Werte bei der QRS-Dauer (157ms vs. 107ms; $p < 0,001$) und den QT-Zeiten (453ms vs. 399ms; $p < 0,001$) bei der *Device*-Gruppe im Vergleich zu den Patienten ohne CIED (siehe Abbildung 15).

Ergebnisse

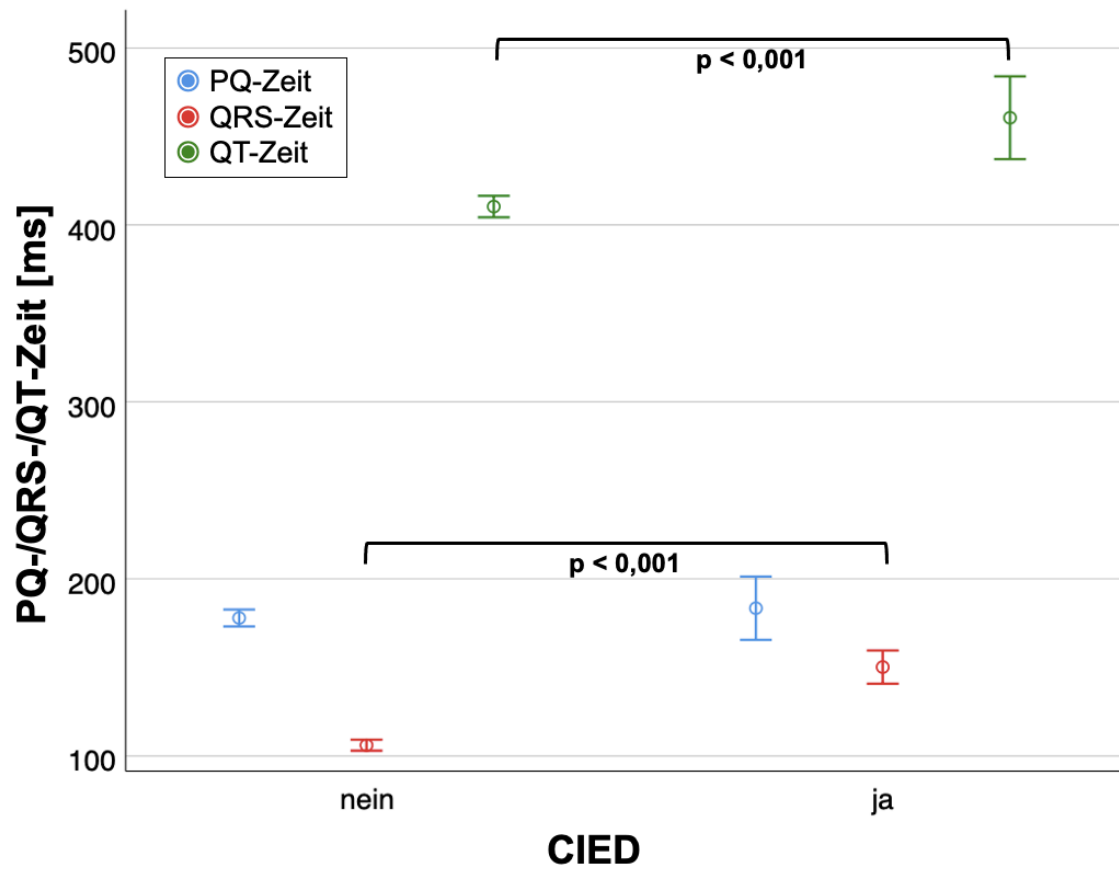


Abb. 15: Relevante elektrokardiografische Zeiten in Abhängigkeit von dem Vorhandensein eines CIED bei Indexhospitalisierung (MW±SD)

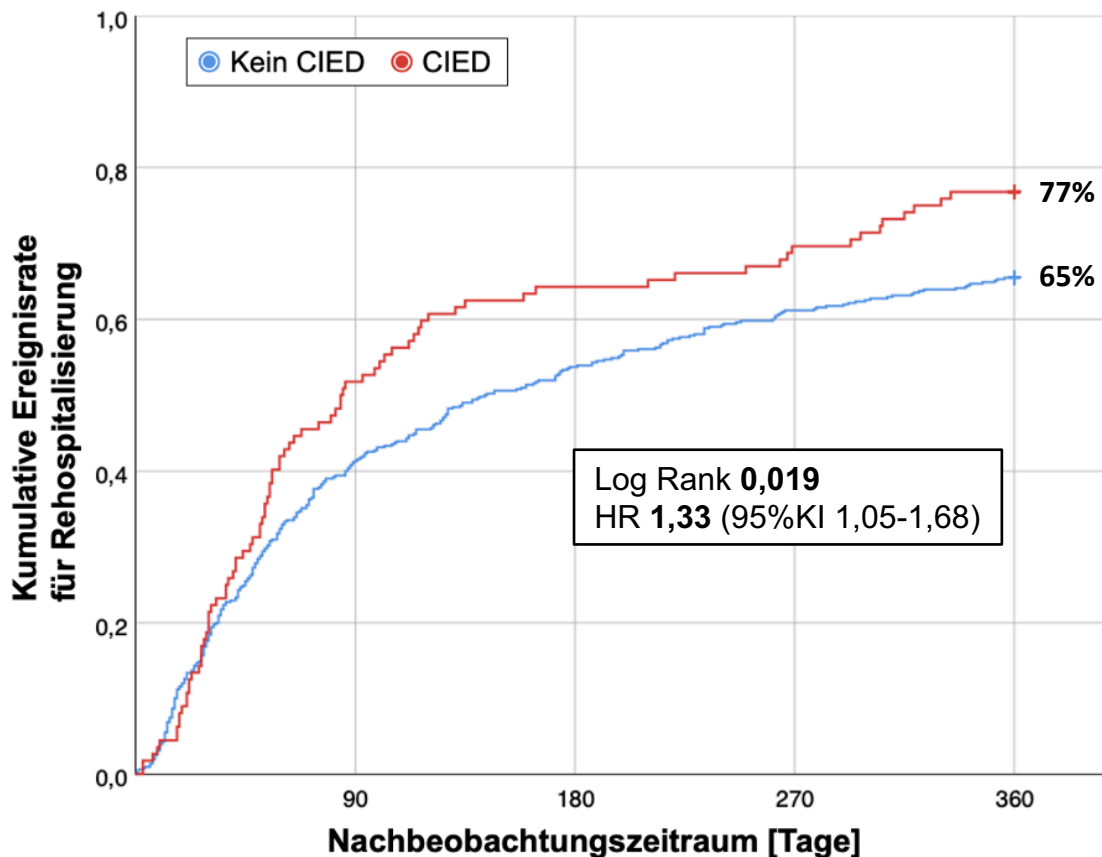
3.2.1.3 Klinischer Verlauf und prognostische Wertigkeit

Bereits bei der Sicht auf den stationären Aufenthalt nach Indexhospitalisierung, aufgrund akuter Herzinsuffizienz, konnte eine verlängerte Hospitalisierungsdauer bei den Patienten mit CIED im Vergleich zu denen ohne gezeigt werden (13 Tage vs. 11 Tage; $p=0,023$). Intrahospitale Verschlechterungen und Todesfälle waren in beiden Gruppen vergleichbar häufig (64% vs. 67% für intrahospitale *worsenings* und 1,8% vs. 2,3% für intrahospitale Todesfälle).

Nach der Entlassung der Patienten konnte bereits nach sechs Monaten sowohl bezüglich der Hospitalisierungsrate als auch der verstorbenen Patienten ein signifikanter Unterschied, zwischen den beiden Gruppen, festgestellt werden. So kam es nach einem halben Jahr Nachbeobachtungsperiode bei 72 Patienten (64%) mit CIED zu einer Rehospitalisierung (Patienten ohne CIED: $N=275$, 54%; $p=0,046$) und bei 26 Patienten (23%) trat innerhalb dieser Zeit der Tod ein (Patienten ohne CIED: $N=78$, 15%; $p=0,042$). Noch deutlicher zeichnete sich dieser Trend allerdings bei Betrachtung der

Hospitalisierungs- und Sterberate nach einem Jahr ab. So kam es bei 77 % der Patienten mit CIED zu einer Rehospitalisierung (im Vergleich nicht-CIED 66%; $p=0,019$). Im adjustierten Modell anhand des Geschlechtes, des Alters, der NYHA-Klasse, der Herzfrequenz bei Aufnahme und des NT-pro-BNP im Labor zeigte sich hierbei allerdings ein nicht signifikanter Unterschied ($p=0,941$). Wie in Modell III von Tabelle 6 gezeigt wird, war dieser Unterschied aber umso größer, wenn für das Geschlecht, das Alter und den CCI adjustiert wird.

Des Weiteren zeigten sich hoch-signifikante Unterschiede in allen gezeigten Adjustierungen (vgl. Tabelle 7) bei Betrachtung der Sterblichkeit innerhalb eines Jahres nach Indexhospitalisierung. So traten bei 35 % der Patienten in der CIED-Gruppe ein Todesfall auf, bei der nicht-CIED-Gruppe waren es lediglich 24 % ($p=0,017$). Hier kam es durch die Adjustierungen zu einer Verstärkung des Unterschiedes.



Fallzahl	112	54	40	34	26
CIED ja					
CIED nein	511	300	236	198	176

Abb. 16: Rehospitalisierungsrate innerhalb eines Jahres in Abhängigkeit von dem Vorhandensein eines CIED (Kaplan-Meier-Diagramm)

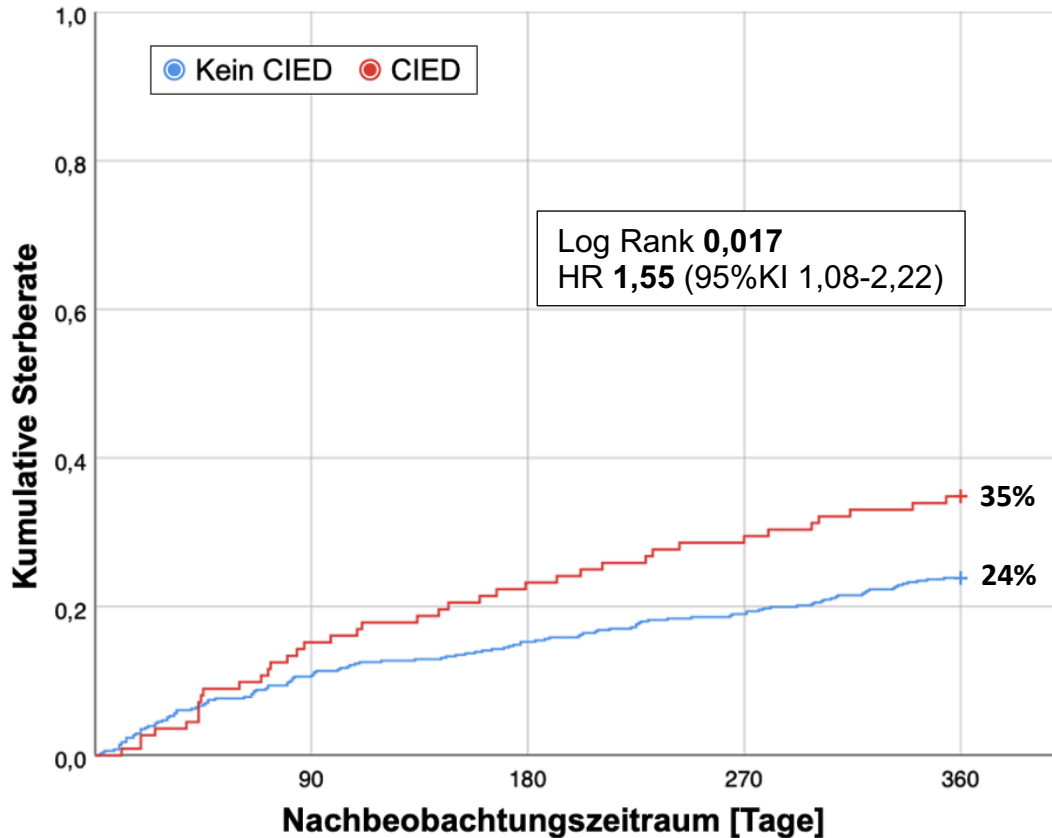
Tab. 6: 12-Monatsrisiko für eine Rehospitalisierung in Abhängigkeit von dem Vorhandensein eines CIED

Modell	Prädiktor	HR	95% KI	p-Wert
I	Kein CIED	(Referenz)		
	CIED	1,33	1,05 – 1,68	0,020
II	Kein CIED	(Referenz)		
	CIED	0,99	0,71 – 1,37	0,941
	Geschlecht	1,09	0,84 – 1,42	0,508
	Alter	0,99	0,99 – 1,01	0,842
	NYHA	1,03	0,82 – 1,29	0,822
	Herzfrequenz (EKG)	0,99	0,99 – 1,00	0,045
	NT-pro-BNP	1,00	1,00 – 1,00	0,622
III	Kein CIED	(Referenz)		
	CIED	1,36	1,07 – 1,73	0,013
	Geschlecht	1,04	0,85 – 1,28	0,700
	Alter	0,99	0,99 – 1,01	0,737
	CCI	1,11	1,05 – 1,17	<0,001

HR: Hazard Ratio; 95% KI: Konfidenzintervall von 95%

Cox-Proportional-Hazard-Modell II adjustiert für Geschlecht, Alter, NYHA-Klasse, Herzfrequenz bei Aufnahme und NT-pro-BNP bei Aufnahme / Cox-Proportional-Hazard-Modell III adjustiert für Geschlecht, Alter und CCI

Ergebnisse



Fallzahl				
CIED ja	112	95	86	80
CIED nein	511	457	433	414
				73
				389

Abb. 17: Kumulative Sterberate innerhalb eines Jahres in Abhängigkeit von dem Vorhandensein eines CIED (Kaplan-Meier-Diagramm)

Tab. 7: 12-Monatsrisiko für das Versterben in Abhängigkeit von dem Vorhandensein eines CIED

Modell	Prädiktor	HR	95% KI	p-Wert
I	Kein CIED	(Referenz)		
	CIED	1,55	1,08 – 2,22	0,018
II	Kein CIED			
	CIED	1,96	1,23 – 3,11	0,005
	Geschlecht	1,16	0,75 – 1,79	0,516
	Alter	1,03	1,01 – 1,06	0,005
	NYHA	1,24	0,87 – 1,79	0,237
	Herzfrequenz (EKG)	0,99	0,99 – 1,00	0,262
III	Kein CIED	(Referenz)		
	CIED	1,71	1,18 – 2,47	0,004
	Geschlecht	0,99	0,71 – 1,38	0,961
	Alter	1,03	1,01 – 1,04	0,003
	CCI	1,23	1,13 – 1,33	<0,001

HR: Hazard Ratio; 95% KI: Konfidenzintervall von 95%

Cox-Proportional-Hazard-Modell II adjustiert für Geschlecht, Alter, NYHA-Klasse, Herzfrequenz bei Aufnahme und NT-pro-BNP bei Aufnahme / Cox-Proportional-Hazard-Modell III adjustiert für Geschlecht, Alter und CCI

3.2.2 Art des CIED

In dieser Subspezifizierung konnten die 112 Patienten mit einem CIED in weitere Subkohorten zur gezielten Analyse eingeteilt werden. Daraufhin ergaben sich insgesamt drei Gruppen, welche untereinander und mit der Referenzkohorte, Patienten ohne jegliches CIED, verglichen wurden. Die erste Gruppe repräsentierte die Patienten mit einem RV. Diese Kohorte stellte mit 47 Patienten und 42 % knapp die Hälfte der Patienten mit CIED. In dieser Population waren all die Patienten einsortiert, welche aufgrund von Reizbildungs- und/oder Reizleitungsstörungen ein antibradykardes aktives Schrittmacheraggregat benötigten.

Die zweite Untergruppe umfasste die Patienten mit ICD (N=28, 25%). Hierbei handelte es sich um diejenigen Personen, welche aufgrund eines überlebten Herztodes oder zur primären Prävention, bei erhöhtem Risiko für eine maligne Herzrhythmusstörung, gegebenenfalls eine Kardioversion oder Defibrillation benötigen könnten.

Die letzte Subgruppe inkludierte alle Patienten mit einem CRT-D. Es ist davon auszugehen, dass es sich hierbei, aufgrund der Voraussetzungen, welche für die Implantation erfüllt sein müssen, um die am schwersten erkrankten Patienten handelt. Bei allen 37 Patienten (33%) erfolgte die genannte CRT-D-Implantation bereits vor dem klinischen Aufenthalt. Zusätzlich ist zu nennen, dass alle Patienten im AHF-Register das CRT-Gerät in Form eines CRT-D trugen und keine CRT-P-Geräte vertreten waren. Somit waren alle CRT-Geräte auch mit einer Defibrillationsfunktion ausgestattet.

3.2.2.1 Patientencharakteristika

Betrachtet man die Charakteristika der verschiedenen Subgruppen, so fällt auf, dass die Patienten mit CRT-D im Durchschnitt jünger waren als die Patienten ohne CIED oder mit RV (siehe Abbildung 18).

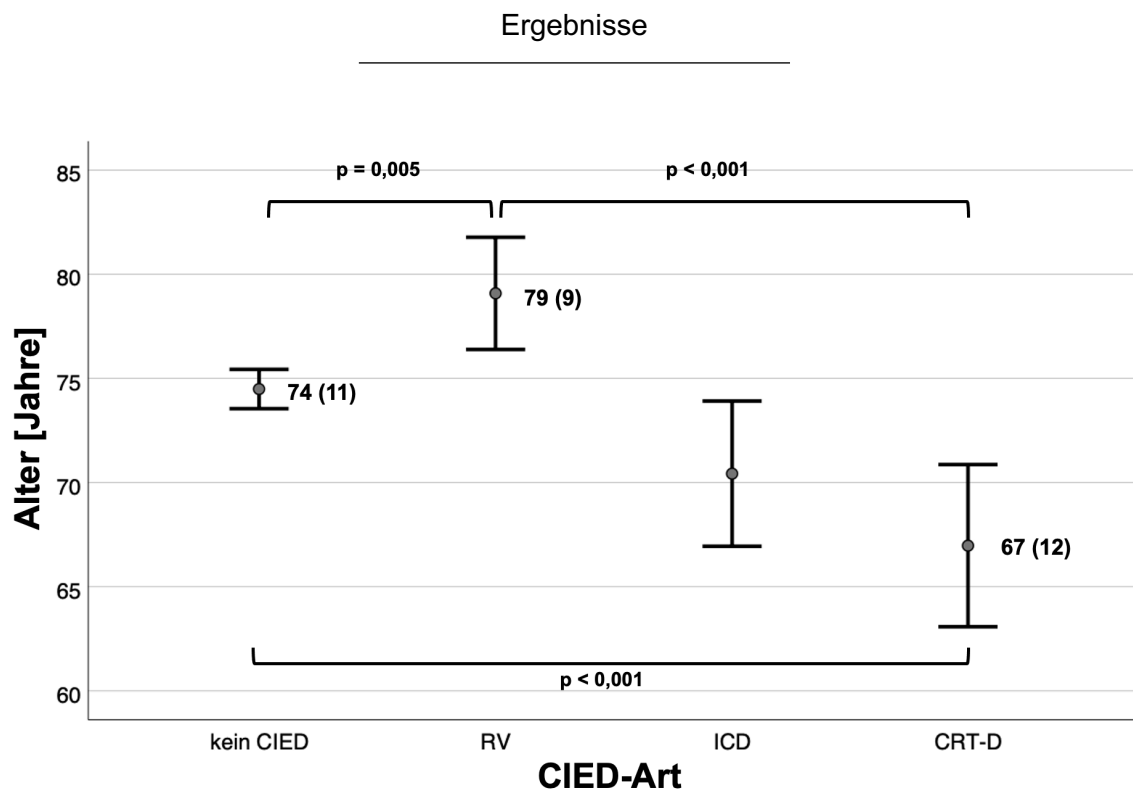


Abb. 18: Mittleres Alter in Abhängigkeit von der CIED-Art bei Indexhospitalisierung (MW±SD)

Ebenso auffällig zeigte sich eine, in Abbildung 19 dargestellte, stark eingeschränkte, LVEF bei den Patienten mit CRT-D Gerät (25% ±10). Aber auch diejenigen Patienten, welche nur mit einem ICD versorgt waren (28% ±12), zeigten im Vergleich zur Referenzgruppe ohne CIED (49% ±16), eine signifikant verminderte LVEF. Lediglich die Auswurfleistung der Patienten mit einem RV zeigte sich vergleichbar mit den Werten der Referenzgruppe.

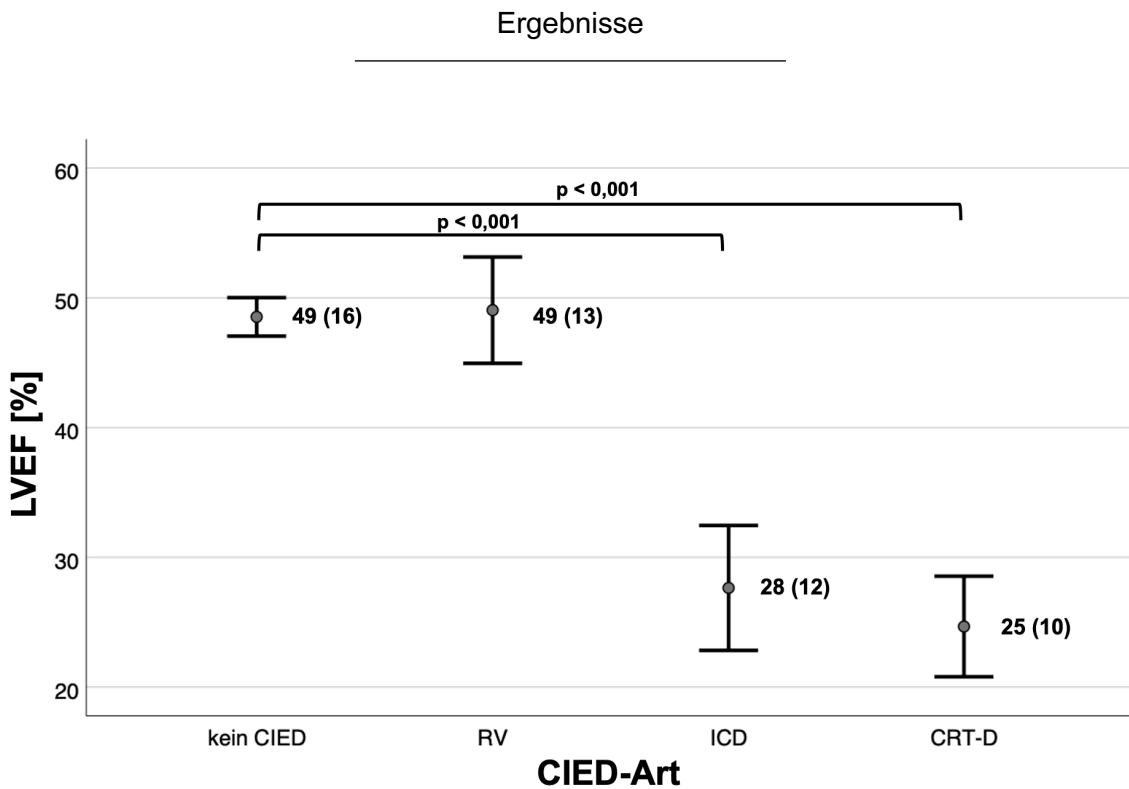


Abb. 19: LVEF in Abhängigkeit von der CIED-Art bei Indexhospitalisierung (MW±SD)

Bezüglich der Komorbiditäten bei CRT-D-Patienten wiesen diese insgesamt, verglichen mit der Referenzgruppe, eine ähnliche Verteilung der Vorerkrankungen auf. Auch die Anzahl an Vorerkrankungen bei Aufnahme hatte eine ähnliche Verteilung wie die anderen Subgruppen. Allerdings ist hervorzuheben, dass die Prävalenz von Herzklappenerkrankungen und Kardiomyopathien in der CRT-D-Gruppe signifikant häufiger vorkamen als in der Referenzgruppe (59,5% vs. 30,1% und 54,1% vs. 7,0%).

3.2.2.2 Elektrokardiografische Parameter

Bei Betrachtung der drei Gruppen, welche anhand der Schrittmacher-Art eingeteilt wurden, fiel auf, dass die Patienten mit einem ICD eine höhere Herzfrequenz aufwiesen als die Patienten mit einem RV oder CRT-D. So ließ sich zeigen, dass Patienten mit ICD eine vergleichbare Herzfrequenz hatten wie die Patienten ohne CIED (Herzfrequenz aus erstem EKG: 87 bpm vs. 87 bpm; Pulsfrequenz aus MEONA am ersten Tag: 79 bpm vs. 82 bpm). Die restlichen CIED-Gruppen wiesen bradykardere Werte auf, wie in Abbildung 20 dargestellt.

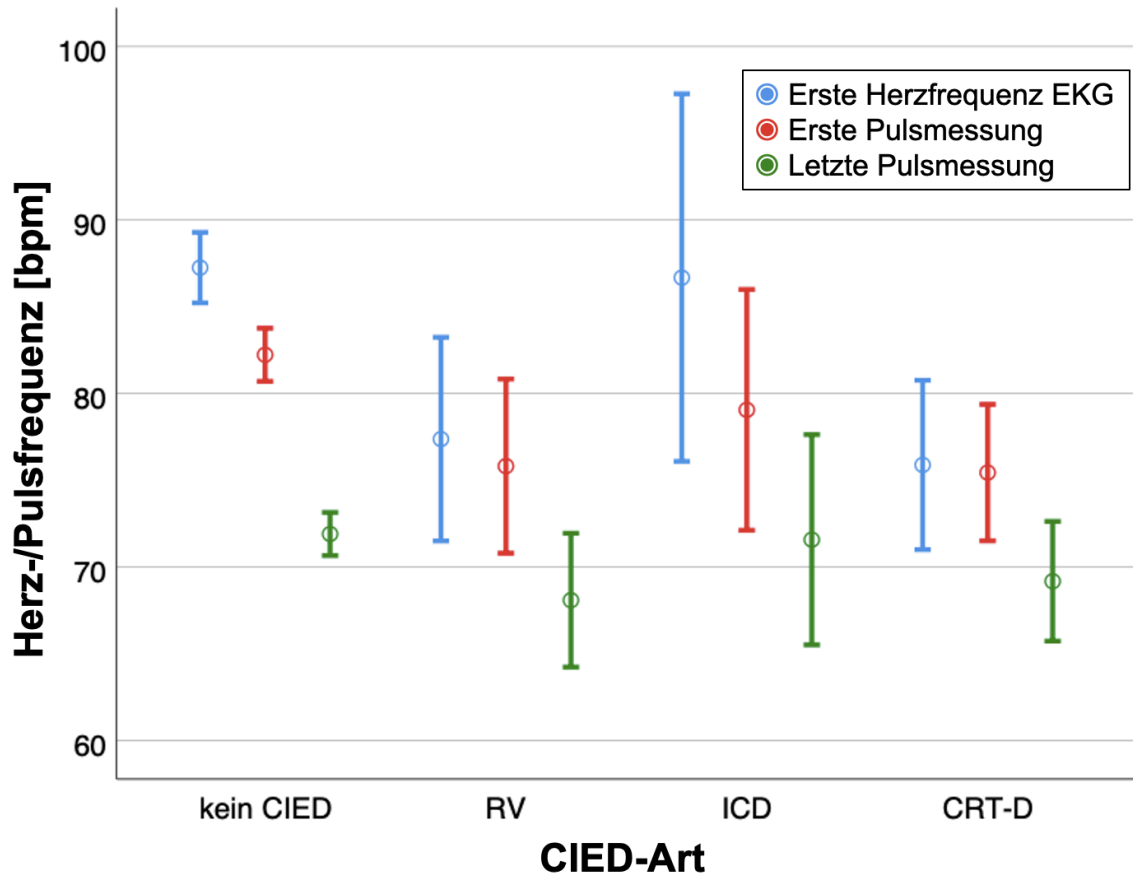
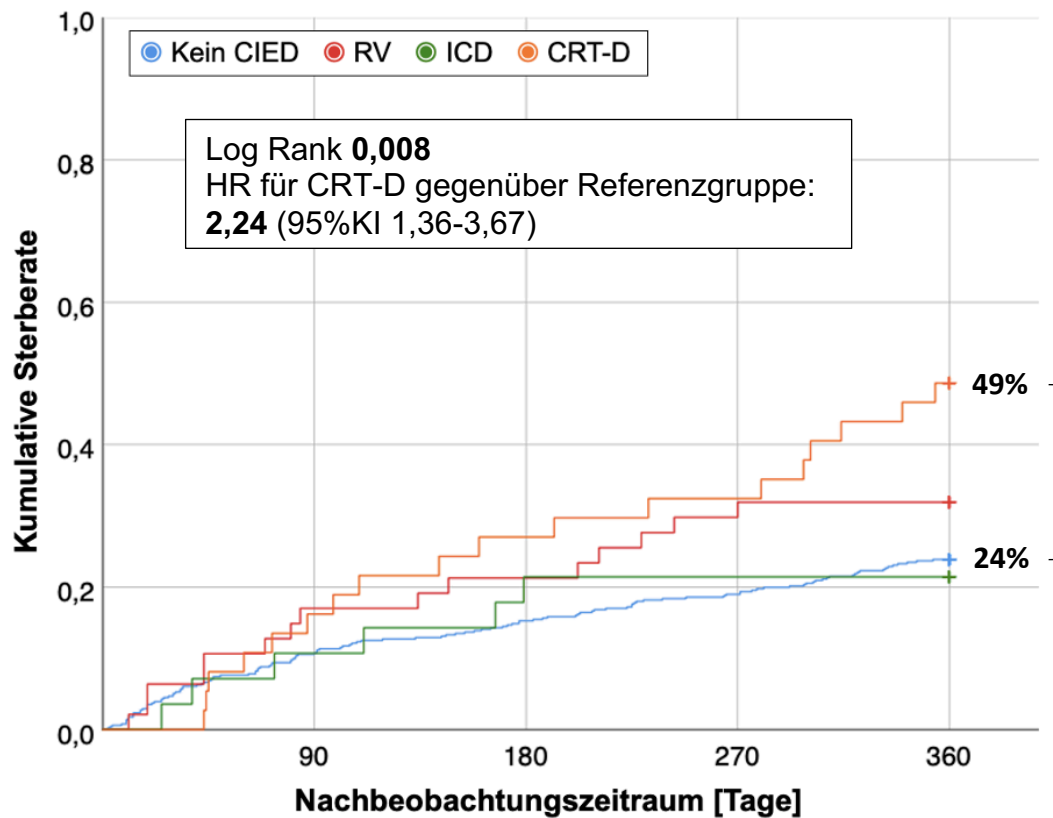


Abb. 20: Herz- und Pulsfrequenzen bei Aufnahme und Entlassung in Abhängigkeit von der CIED-Art bei Indexhospitalisierung (MW \pm SD)

3.2.2.3 Klinischer Verlauf und prognostische Wertigkeit

Beginnend sollte hier explizit genannt werden, dass die Hospitalisierungsdauer bei den Patienten mit CRT signifikant länger war. So betrug die mittlere Hospitalisierungsdauer in der genannten Subgruppe 16 Tage (± 9), während sowohl die Referenzgruppe als auch die ICD-Gruppe im Mittel elf Tage (± 8 und ± 6) im Krankenhaus verbrachte und die RV-Gruppe nach 13 Tagen (± 9) in die ambulante Weiterbehandlung entlassen wurde ($p=0,009$).

Anschließend konnte gezeigt werden, dass sich ein signifikanter Unterschied bezüglich des 1-Jahres-Überleben ergab. So verstarben in einem Jahr in der CRT-Gruppe 18 Patienten (48,6%) und im Vergleich dazu in der Referenzgruppe, welche nicht Träger eines CIEDs waren, 122 Patienten (23,9%). Dieses Überlebenszeitmodell war auf einem 95%-Konfidenzintervall mit einem p-Wert von 0,008 signifikant. Hier zeigte sich auch nach Adjustierung für den CCI, als Parameter für die Summe und Schwere der Vorerkrankungen eines Patienten, eine signifikant erhöhte Mortalität (vergleiche Modell III der Abbildung 8).



Fallzahl					
Kein CIED	511	457	433	414	389
RV	47	39	37	33	32
ICD	28	25	22	22	22
CRT-D	37	31	27	25	19

Abb. 21: Kumulative Sterberate innerhalb eines Jahres in Abhängigkeit von der CIED-Art (Kaplan-Meier-Diagramm)

Tab. 8: 12-Monatsrisiko für das Versterben in Abhängigkeit von der CIED-Art

Modell	Prädiktor	HR	95% KI	p-Wert
I	Kein CIED	(Referenz)		
	RV	1,43	0,84 – 2,44	0,192
	ICD	0,90	0,40 – 2,05	0,806
	CRT-D	2,24	1,36 – 3,67	0,001
II	Kein CIED	(Referenz)		
	RV	1,44	0,70 – 2,95	0,320
	ICD	0,99	0,29 – 3,37	0,990
	CRT-D	2,82	1,27 – 6,26	0,011
	Geschlecht	1,34	0,81 – 2,19	0,254
	Alter	1,04	1,01 – 1,07	0,008
	NYHA	1,27	0,86 – 1,87	0,226
	LVEF	0,99	0,98 – 1,01	0,281
	KHK	0,82	0,51 – 1,30	0,393
Herzfrequenz (EKG)	0,99	0,98 – 1,01	0,308	
NT-pro-BNP	1,00	1,00 – 1,00	0,001	

Modell	Prädiktor	HR	95% KI	p-Wert
	Kein CIED	(Referenz)		
	RV	1,35	0,79 – 2,33	0,278
	ICD	1,07	0,47 – 2,45	0,873
III	CRT-D	3,05	1,82 – 5,10	<0,001
	Geschlecht	0,97	0,69 – 1,36	0,875
	Alter	1,03	1,01 – 1,05	0,001
	CCI	1,24	1,14 – 1,34	<0,001

HR: Hazard Ratio; 95% KI: Konfidenzintervall von 95%

Cox-Proportional-Hazard-Modell II adjustiert für Geschlecht, Alter, NYHA-Klasse, LVEF bei Aufnahme, vorbestehende koronare Herzkrankheit (KHK), Herzfrequenz bei Aufnahme und NT-pro-BNP bei Aufnahme / Cox-Proportional-Hazard-Modell III adjustiert für Geschlecht, Alter und CCI

3.2.3 Schrittmachermodus des CIED

In der dritten Subgruppenanalyse wurde die übergeordnete Gruppe (Patienten mit CIED) anhand ihres Schrittmachermodus beziehungsweise Stimulationsmodus eingeteilt. So wurde bereits erwähnt, dass verschiedene Schrittmachergeräte (RV, ICD und CRT-D) an unterschiedlichen Lokalisationen des Herzens eine Erregung wahrnehmen (*Sensing*) und ebenso an verschiedenen Orten elektrische Stimulationen erzeugen können (*Stimulation*).

Daraufhin kam es zu einer Untergliederung anhand der Schrittmacher-Funktion, wodurch die 101 Patienten (90% der CIED-Patienten) in die Gruppen VVI-Stimulation, DDD-Stimulation und Stimulation mit R-Modus eingeteilt wurden. Von elf Probanden waren keine Daten auffindbar, sodass diese (10%) nicht in den nachfolgenden Analysen vertreten sind.

Nach der Einteilung standen den 511 Patienten ohne jegliches CIED, als Referenzgruppe, 28 Patienten mit einer VVI-Stimulation, 36 Patienten mit einer DDD/CRT-DDD Stimulation (im Folgenden lediglich „DDD-Gruppe“ genannt) und 37 Patienten mit einer VVIR/DDDR/CRT-DDDR Stimulation (im Folgenden lediglich „R-Modus-Gruppe“ genannt) gegenüber (83,5% vs. 4,6% vs. 5,9% vs. 6,0%).

3.2.3.1 Patientencharakteristika

Bereits bei einem Blick auf die Darstellung der klinischen Charakteristika in Tabelle 9 zeigten sich weitestgehend homogene Gruppen. So lagen Alter, BMI und die NYHA-Verteilung der verschiedenen Gruppen auf einem ähnlichen Niveau.

Tab. 9: Klinische Patientencharakteristika zum Zeitpunkt der Indexhospitalisierung in Abhängigkeit von dem Stimulationsmodus

	VVI	DDD	R-Modus	kein CIED	p-Wert
N (%)	28 (4,6)	36 (5,9)	37 (6,0)	511 (83,5)	
Klinische Charakteristika					
Alter [Jahre]	73 (9)	70 (13)	74 (11)	74 (11)	ns ¹
Männliches Geschlecht	20 (71,4)	29 (80,6)	31 (83,8)	290 (56,8)	<0,001 ²
BMI [kg/m ²]	28,3 (4,0)	28,1 (6,4)	28,0 (4,8)	29,4 (6,8)	ns ¹
LVEF [%]	29 (14)	35 (17)	43 (16)	49 (16)	<0,001 ¹
HFpEF	3 (10,7)	9 (25,0)	15 (40,5)	269 (52,6)	<0,001 ²
HFrEF	24 (86,0)	20 (55,6)	20 (54,0)	191 (37,3)	
NYHA-Klasse					
II	2 (7,1)	2 (5,6)	1 (2,7)	24 (4,7)	
III	14 (50,0)	18 (50,0)	17 (45,9)	226 (44,2)	ns ²
IV	11 (39,3)	16 (44,4)	18 (48,6)	252 (49,3)	
Erstdiagnose HF					
<i>de novo</i> HF	0	1 (2,8)	2 (5,4)	117 (22,9)	
<1 Jahr	1 (3,6)	3 (8,3)	0	59 (11,5)	<0,001 ²
1-5 Jahre	7 (25,0)	12 (33,3)	2 (5,4)	92 (18,0)	
>5 Jahre	19 (67,9)	18 (50,0)	28 (75,7)	174 (34,1)	
Ödeme	22 (78,6)	26 (72,2)	24 (64,9)	360 (70,5)	ns ²
NT-pro-BNP [pg/ml]	5459 (3254; 10418)	7235 (1985; 13716)	5166 (2411; 7075)	4478 (2143; 9994)	ns ³
Kreatinin [mg/dl]	1,65 (0,51)	1,77 (0,67)	1,99 (1,29)	1,55 (1,10)	ns ¹
eGFR	43 (17)	44 (22)	41 (20)	50 (22)	0,009 ¹

¹einfaktorielle Varianzanalyse / ²Chi-Quadrat-Test / ³Kruskal-Wallis-Test

Angaben sind N (%), MW (SD) oder Median (Quartile)

de novo HF: neu aufgetretene Herzinsuffizienz

Auffällig war, dass die Patienten mit einer VVI-Stimulation sowohl gegenüber der Referenzgruppe (29% vs. 49%), als auch gegenüber der R-Modus-Subkohorte (29% vs. 43%) eine signifikant niedrigere LVEF aufwiesen. Ebenso hatten die Patienten mit einer DDD-Stimulation eine, im Vergleich zur Referenzgruppe, eingeschränkte LVEF (35% vs. 49%). Dies wurde in Abbildung 22 dargestellt.

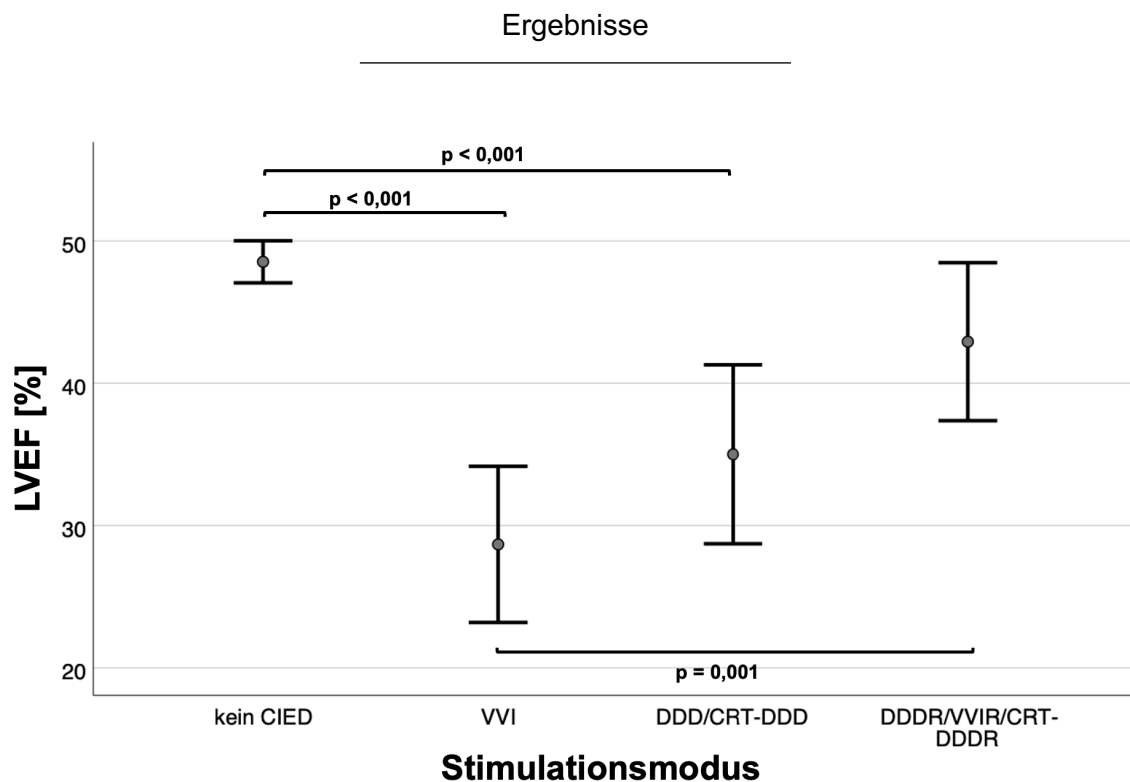


Abb. 22: LVEF in Abhängigkeit von dem Stimulationsmodus bei Indexhospitalisierung (MW±SD)

Bei genauerer Betrachtung von Abbildung 23 und der in Tabelle 9 dargestellten Laborparameter wird ebenso gezeigt, dass die Patienten mit einem R-Modus-funktionalen *Device* an einer stärker eingeschränkte Nierenfunktion litten, ersichtlich an der unterschiedlichen eGFR, als dies bei der Referenzgruppe der Fall war (41 ml/min/1,73m² vs. 50 ml/min/1,73m², p=0,006). So hatten zwar auch die VVI- und DDD-Patienten eine verringerte eGFR, welche sich allerdings nicht signifikant von der der Referenzgruppe unterschied.

Ergebnisse

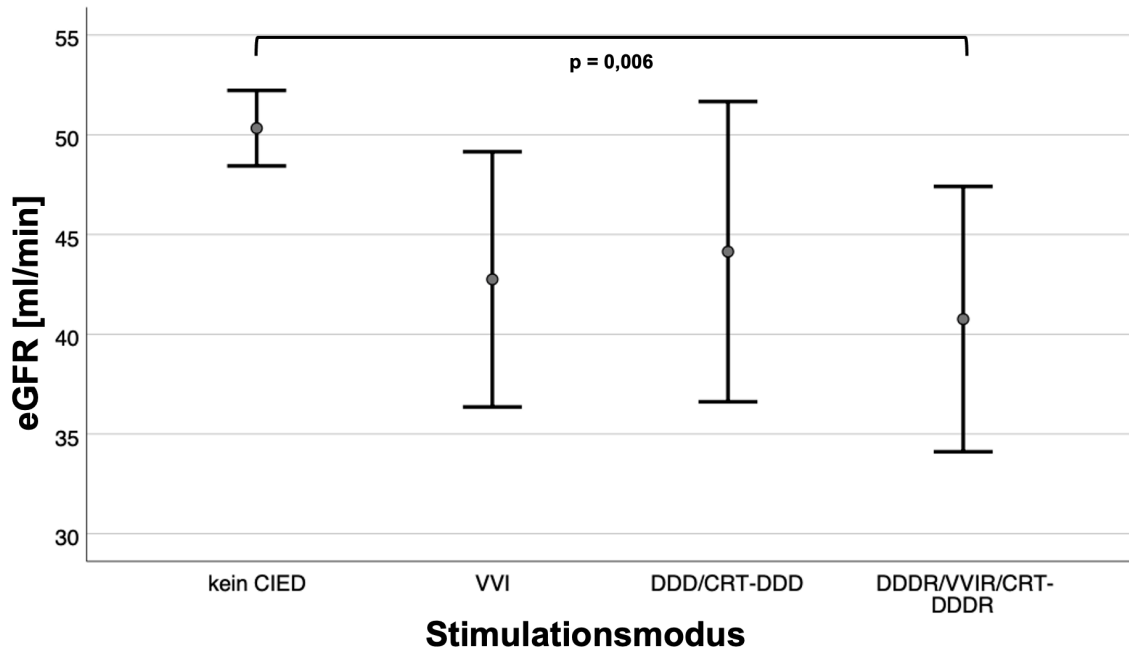


Abb. 23: Glomeruläre Filtrationsrate in Abhängigkeit von dem Stimmulationsmodus bei Indexhospitalisierung (MW±SD)

Es zeigte sich, dass die Gruppe mit einer VVI-Stimulation die höchste Rate an gleichzeitig bestehenden (≥ 3) Vorerkrankungen aufwies (80,6%). Die geringste Anzahl an Patienten mit mindestens drei gleichzeitig bestehenden Vorerkrankungen wies mit 55,4 % die Referenzgruppe ohne jegliches CIED auf.

Tab. 10: Komorbiditäten zum Zeitpunkt der Indexhospitalisierung in Abhängigkeit von dem Stimmulationsmodus

	VVI	DDD	R-Modus	Kein CIED	p-Wert
N (%)	28 (4,6)	36 (6,0)	37 (6,0)	511 (83,5)	
Komorbidität					
Diabetes mellitus	9 (32,1)	18 (50,0)	17 (45,9)	214 (41,9)	ns
Arterielle Hypertonie	25 (89,3)	33 (91,7)	27 (73,0)	424 (83,0)	ns
Vorhofflimmern	21 (75,0)	15 (41,7)	29 (78,4)	222 (43,4)	<0,001
Vorhofflattern	3 (10,7)	5 (13,9)	5 (13,5)	30 (5,9)	ns
Hyperlipidämie	18 (64,3)	26 (72,2)	20 (54,1)	234 (45,8)	0,003
Koronare Herzkrankheit	20 (71,4)	25 (69,4)	15 (40,5)	211 (41,3)	<0,001
Z.n. Myokardinfarkt	12 (42,9)	12 (33,3)	7 (18,9)	110 (21,5)	0,290
Herzklappenerkrankung	14 (50,0)	19 (52,8)	17 (45,9)	154 (30,1)	0,006
Kardiomyopathie	8 (28,6)	11 (30,6)	9 (24,3)	36 (7,0)	<0,001

Daten sind N (%); alle p-Werte als Pearson-Chi-Quadrat-Test

Bezüglich der Erstdiagnose einer Herzinsuffizienz der Patienten zeigte sich ein divergierendes Bild. 76 % der Patienten mit R-Modus litten seit mehr als fünf Jahren an

einer Herzinsuffizienz. Im Vergleich wurde ersichtlich, dass dies nur bei 68 % der VVI-Patienten, bei 50 % der DDD-Patienten und nur bei 34 % der Patienten ohne CIED der Fall war (siehe Tabelle 9 und Abbildung 24).

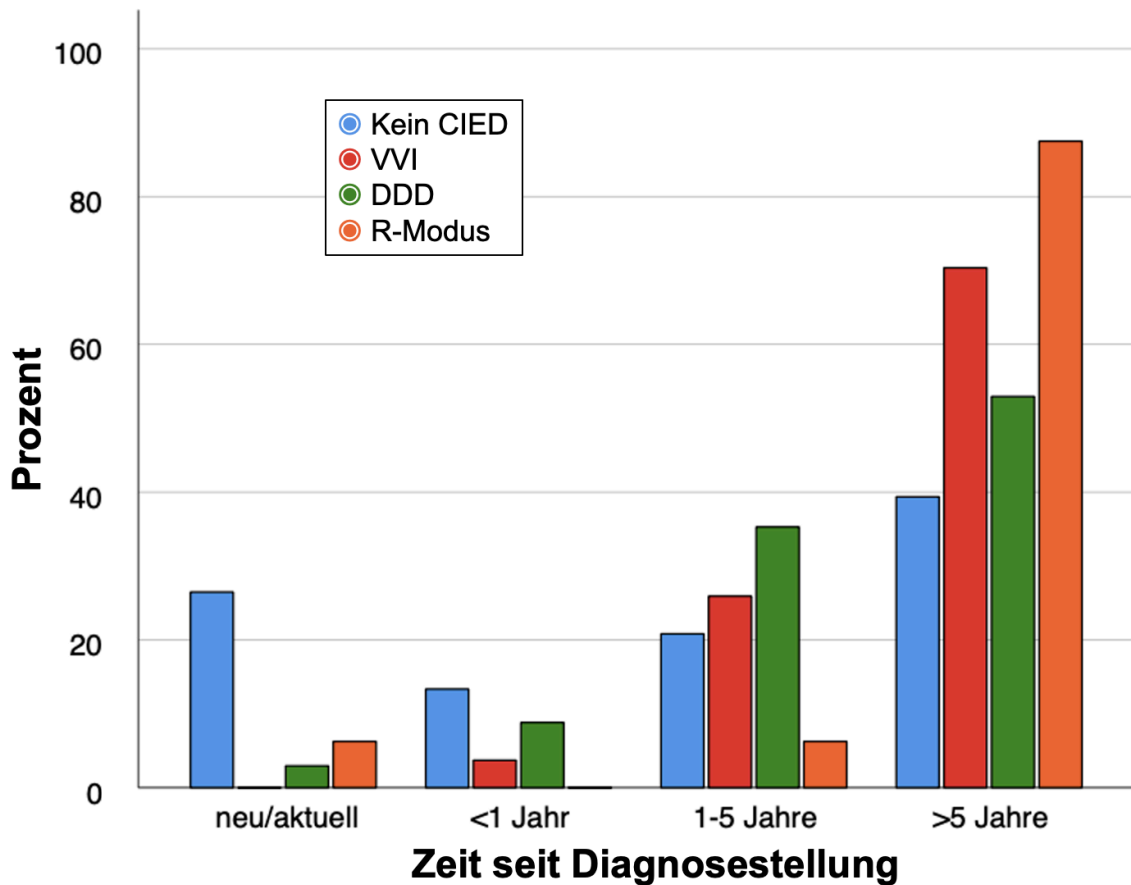


Abb. 24: Zeitpunkt der Diagnosestellung Herzinsuffizienz in Abhängigkeit von dem Stimulationsmodus bei Indexhospitalisierung

3.2.3.2 Elektrokardiografische Parameter

Ebenso wie bei vorherigen Analysen, wurden auch bei diesen Analysen die Herzfrequenzen aus dem ersten geschriebenen EKG und die ersten erfassten Pulsfrequenzen aus MEONA verwendet.

Tab. 11: Relevante elektrokardiografische Daten zum Zeitpunkt der Indexhospitalisierung in Abhängigkeit von dem Stimulationsmodus

	VVI	DDD	R-Modus	Kein CIED	p-Wert
N (%)	28 (4,6)	36 (6,0)	37 (6,0)	511 (83,5)	
Elektrokardiografische Daten					
Herzfrequenz aus EKG	82 (25)	85 (22)	71 (11)	87 (23)	<0,001
Pulsfrequenz aus MEONA	78 (18)	81 (14)	70 (11)	82 (17)	<0,001
letzte Pulsfrequenz MEONA	71 (18)	71 (9)	66 (12)	71 (16)	ns
PQ-Zeit	188 (66)	179 (46)	185 (75)	178 (39)	ns
QRS-Zeit	144 (34)	157 (24)	164 (37)	107 (25)	<0,001
QT-Zeit	426 (71)	442 (58)	481 (71)	399 (56)	<0,001

Daten sind MW (SD); Herz- und Pulsfrequenzen in bpm und elektrokardiografische Daten in ms; alle p-Werte sind Mittelwertvergleiche (einfaktorielle Varianzanalyse)

Die elektrokardiografischen Daten sind in Tabelle 11 aufgezeigt, aus denen sich entnehmen lässt, dass die Herz- und Pulsfrequenzen der Patienten ohne CIED, der Patienten mit VVI-Stimulation und der Patienten mit DDD-Stimulation größtenteils übereinstimmten. Es fällt lediglich auf, dass die QT-Zeit der Patienten mit R-Modus, im Vergleich zur Referenzgruppe (Patienten ohne CIED), verlängert war (481ms vs. 399ms). Die anderen relevanten, elektrokardiografisch erhobenen Zeiten, waren in den Gruppen annähernd identisch und zeigten keine Auffälligkeiten.

Bei Betrachtung der Herz-/Pulsfrequenz hob sich die Gruppe mit R-Modus signifikant ab. So divergierten die Ergebnisse der R-Modus Patienten, bei Betrachtung der Herzfrequenz aus dem ersten erfassten EKG, gegenüber der Referenzgruppe um 16 bpm (R-Modus: 71 bpm vs. kein CIED: 87 bpm, $p < 0,001$). In der Analyse der ersten Pulsfrequenzen aus MEONA ergab sich ein Unterschied von 12 bpm (R-Modus: 70 bpm vs. kein CIED: 82 bpm, $p < 0,001$; vergleiche Abbildung 25).

Ergebnisse

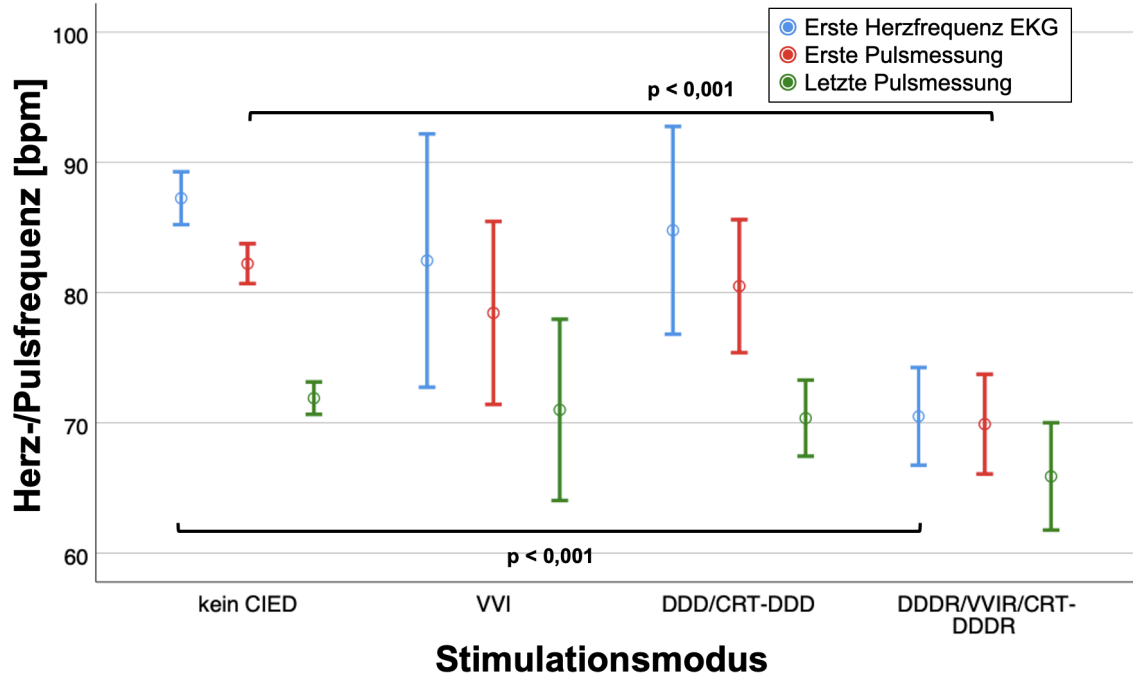


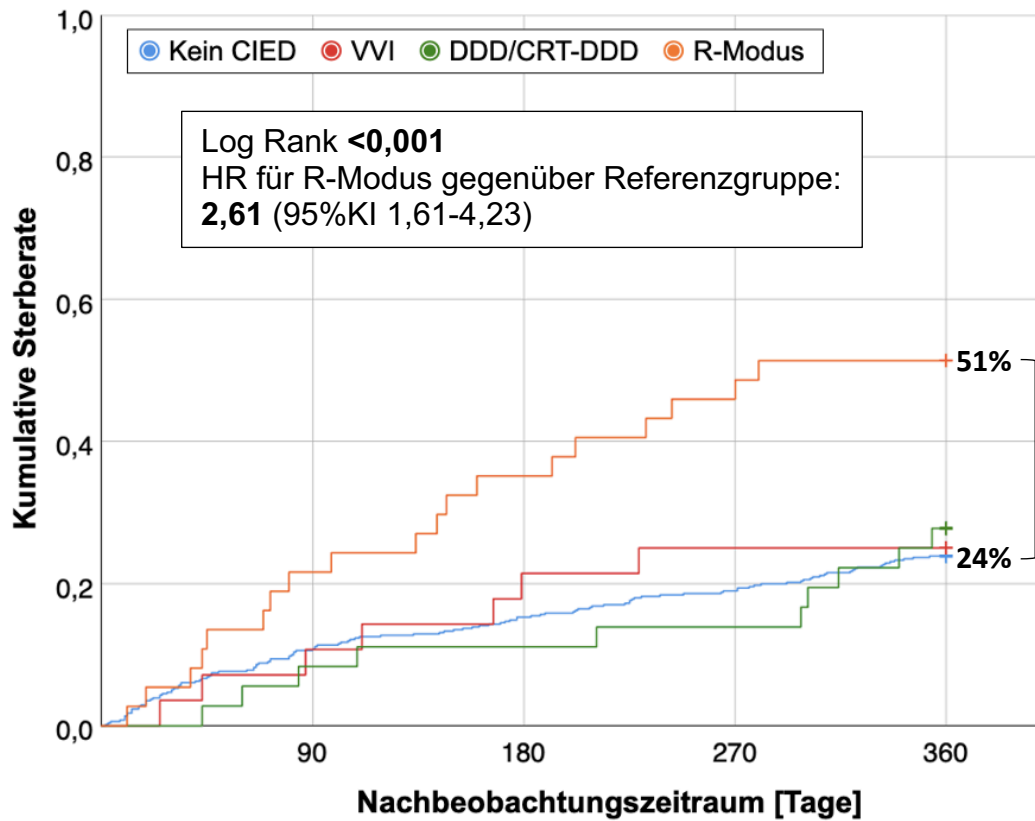
Abb. 25: Herz- und Pulsfrequenzen bei Aufnahme und Entlassung in Abhängigkeit von dem Stimulationsmodus bei Indexhospitalisierung (MW±SD)

3.2.3.3 Klinischer Verlauf und prognostische Wertigkeit

Bei der Hospitalisierungsdauer und dem intrahospitalen Versterben zeigten sich marginale Unterschiede, welche sich als nicht signifikant erwiesen. So kam es in der Referenzgruppe zu einer höheren Rate an intrahospitalen *worsenings*, verglichen mit der VVI- und DDD-Gruppe (67% vs. 61% vs. 58%). Dieser Wert wurde durch die Gruppe der R-Modus-Patienten mit einer *worsening*-Rate von 73 % allerdings nochmals überstiegen, sodass diese Gruppe hier an der Spitze stand (p=ns).

Bei Einsicht in die Ergebnisse der Überlebensrechnung in Abbildung 26 ergaben sich deutliche Unterschiede. So konnte gezeigt werden, dass Patienten mit R-Modus, welcher dem Patienten die Chance geben sollte, bei sportlicher Aktivität die Herzfrequenz in Richtung der Bedarfstachykardie zu verschieben, ein signifikant schlechteres Outcome aufwiesen als die Vergleichsgruppen. Hierunter starben innerhalb des ersten halben Jahres nach Indexhospitalisierung in der Referenzgruppe ohne CIED 78 Personen (15%) und im Vergleich 13 Personen in der R-Modus-Gruppe (35%). Noch deutlicher stellte sich dieser Befund bei Untersuchung der Sterblichkeit nach einem vollen Jahr Nachbeobachtung dar. So überlebten 122 Patienten in der Referenzgruppe und 19 Patienten in der R-Modus-Gruppe nicht das erste Jahr nach der stationären Aufnahme aufgrund einer akuten Herzinsuffizienz (24% vs. 51%, p=0,001).

Ergebnisse



Fallzahl					
Kein CIED	511	457	433	414	389
VVI	28	25	22	21	21
DDD	36	33	32	31	26
R-Modus	37	29	24	20	18

Abb. 26: Kumulative Sterberate innerhalb eines Jahres in Abhängigkeit von dem Stimulationsmodus (Kaplan-Meier-Diagramm)

Tab. 12: 12-Monatsrisiko für das Versterben in Abhängigkeit von dem Stimulationsmodus

Modell	Prädiktor	HR	95% KI	p-Wert
I	Kein CIED	(Referenz)		
	VVI	1,06	0,50 – 2,27	0,878
	DDD	1,12	0,59 – 2,14	0,726
	R-Modus	2,61	1,61 – 4,23	<0,001
II	Kein CIED	(Referenz)		
	VVI	1,18	0,46 – 3,05	0,726
	DDD	1,17	0,42 – 3,29	0,763
	R-Modus	2,39	1,19 – 4,77	0,014
	Geschlecht	1,29	0,78 – 2,17	0,316
	Alter	1,04	1,01 – 1,06	0,009
	NYHA	1,28	0,85 – 1,91	0,236
	LVEF	0,99	0,97 – 1,00	0,081
	KHK	0,85	0,54 – 1,36	0,507
	Herzfrequenz (EKG)	0,99	0,98 – 1,01	0,316
	NT-pro-BNP	1,00	1,00 – 1,00	0,001

Ergebnisse

Modell	Prädiktor	HR	95% KI	p-Wert
	Kein CIED	(Referenz)		
	VVI	1,16	0,54 – 2,48	0,708
	DDD	1,28	0,67 – 2,45	0,458
III	R-Modus	2,93	1,77 – 4,83	<0,001
	Geschlecht	0,95	0,68 – 1,33	0,763
	Alter	1,03	1,01 – 1,04	0,003
	CCI	1,24	1,14 – 1,35	<0,001

HR: Hazard Ratio; 95% KI: Konfidenzintervall von 95%

Cox-Proportional-Hazard-Modell II adjustiert für Geschlecht, Alter, NYHA-Klasse, LVEF bei Aufnahme, vorbestehende koronare Herzkrankheit (KHK), Herzfrequenz bei Aufnahme und NT-pro-BNP bei Aufnahme / Cox-Proportional-Hazard-Modell III adjustiert für Geschlecht, Alter und CCI

3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass das Tragen eines CIED invers mit der Überlebenswahrscheinlichkeit der AHF-Registerpatienten assoziiert war. So starben die CIED-Träger, wie vorherig gezeigt, früher und häufiger als die Patienten ohne CIED (35% vs. 24%, $p=0,017$).

Dies ließ sich nach Bildung von Subkohorten, welche anhand der Art des CIED gebildet wurden, weiter verifizieren. So zeigten die Patienten mit einem CRT-D-Device im Vergleich zur Kohorte ohne CIED eine signifikante Übersterblichkeit in der Überlebensrechnung (49% vs. 24%, $p=0,008$).

Des Weiteren zeigte sich nach der Einteilung anhand der Schrittmacher-Funktion, dass besonders Patienten mit einem R-Modus-funktionalen CIED ein schlechteres 1-Jahres-Überleben aufwiesen als die Referenzgruppe ohne CIED (51% vs. 24% Verstorbene, $p=0,001$).

Die Überlebenszeitrechnungen, grafisch dargestellt in Abbildung 17 und 21, wurden nach Ausschluss der Patienten mit R-Modus wiederholt. Hierdurch zeigten sich die in Abbildung 27 und 28 dargestellten Ergebnisse. Es zeigte sich bei Betrachtung der Überlebenswahrscheinlichkeit innerhalb eines Jahres weder bei dem Vergleich der CIED-Träger und der Patienten ohne CIED noch bei dem Vergleich der verschiedenen Gruppen der CIED-Art ein signifikanter Unterschied.

Ergebnisse

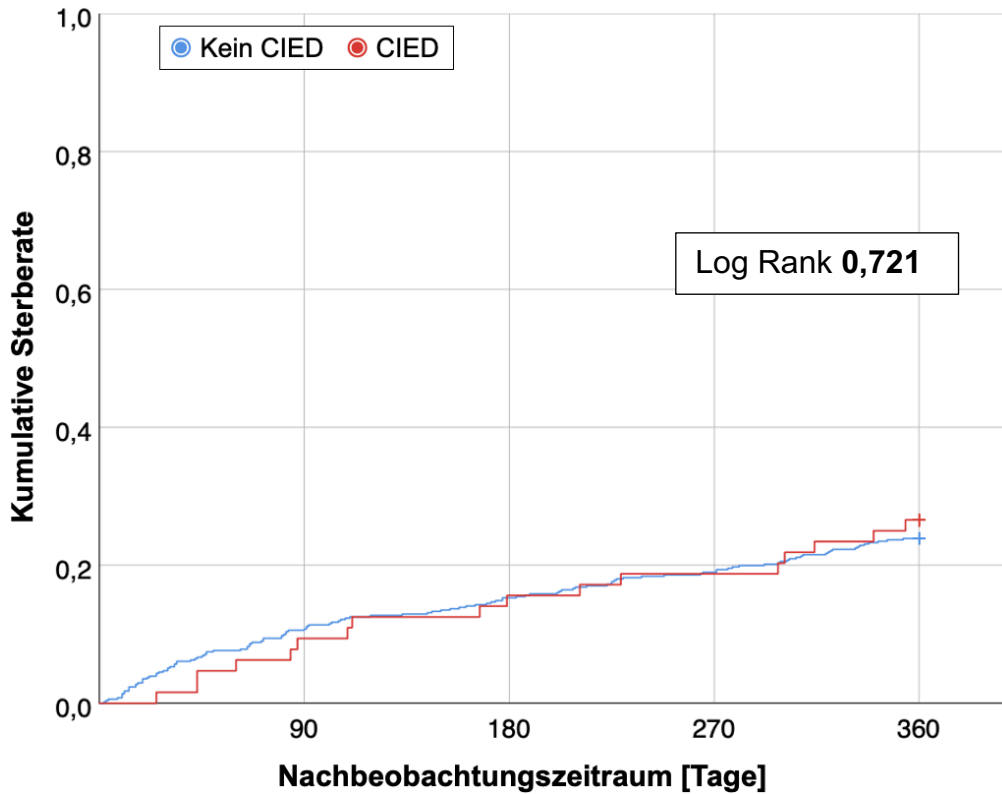


Abb. 27: Kumulative Sterberate innerhalb eines Jahres in Abhängigkeit von dem Vorhandensein eines CIED, nach Ausschluss von Patienten mit R-Modus (Kaplan-Meier-Diagramm)

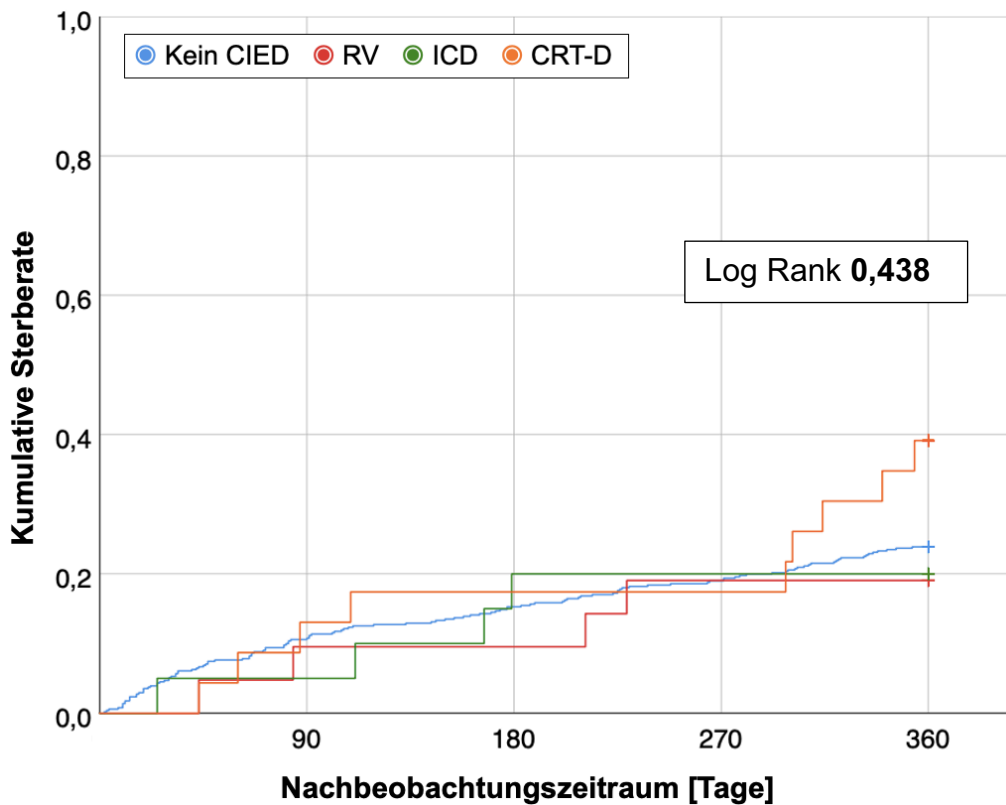


Abb. 28: Kumulative Sterberate innerhalb eines Jahres in Abhängigkeit von der CIED-Art, nach Ausschluss von Patienten mit R-Modus (Kaplan-Meier-Diagramm)

3.3 Einflussfaktor Herz- und Pulsfrequenz

In der vorliegenden Arbeit müssen zwei Quellen der Herz- und Pulsfrequenz-Parameter unterschieden werden. So beziehen sich die Daten entweder auf die erste Herzfrequenz, die bei Klinikaufnahme aufgrund von akuter Herzinsuffizienz, aus dem EKG automatisiert herausgelesen wurde oder um die täglich erhobenen Daten aus MEONA. Diese gewährleistet, in Form einer Pulsfrequenzmessung, auch die Möglichkeit der Erfassung der letzten Pulsfrequenz vor Entlassung des Patienten in die ambulante Weiterbehandlung. Somit konnte nachfolgend sowohl der Einfluss der Aufnahme-Herzfrequenz als auch der Entlass-Pulsfrequenz untersucht und dokumentiert werden. Vor Analyse der Herzfrequenzdaten wurde überprüft, ob zwischen der Herzfrequenz aus dem EKG und der Pulsfrequenz, aus MEONA, eine Korrelation bestand. So wurde eine Beziehung zwischen der Herzfrequenz aus der ersten elektrokardiografischen Untersuchung und der Pulsfrequenzmessung am ersten Tag untersucht. Wie in Abbildung 29 dargestellt fand sich, mit einem positiven Pearson-Korrelations-Koeffizienten von 0,797 und einem p-Wert von $<0,001$, eine hoch-signifikante Korrelation.

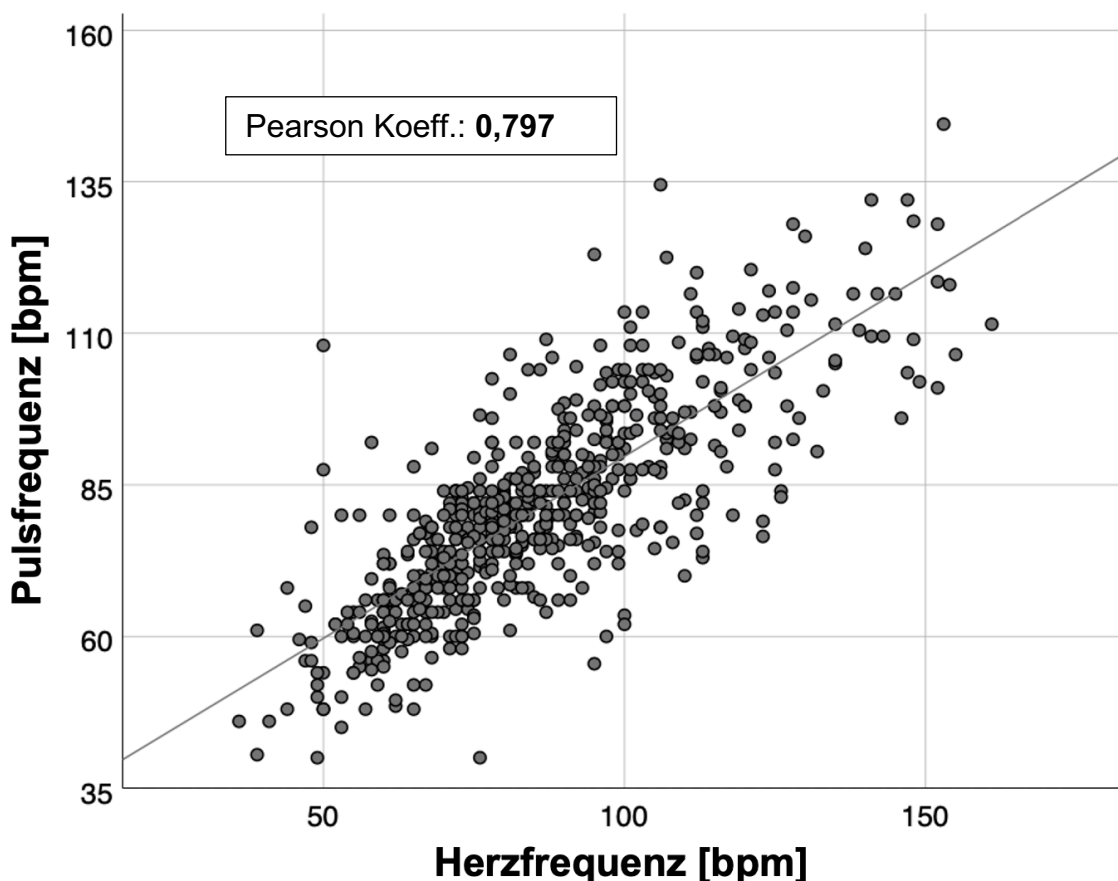


Abb. 29: Punktdiagramm zur Darstellung einer Korrelation zwischen den Herzfrequenzen aus den ersten EKGs und den Pulsfrequenzen am Aufnahmetag

Um dieses Ergebnis weiter zu stützen, wurde anschließend ein Vergleich der Herzfrequenz aus allen weiteren EKGs und den dazugehörigen Pulsfrequenzen an demselben Tag der Dokumentation verglichen. Hier wurden nochmals 217 EKG-Daten mit den, an diesem Tag dokumentierten, Pulsfrequenzen verglichen. Hier zeigte sich mit einem Pearson-Korrelations-Quotient von 0,695 und einem p-Wert von $<0,001$, dass auch hier eine deutliche Korrelation zu finden war. Dies wurde in Abbildung 30 in einem Punktdiagramm mit Ausgleichsgerade dargestellt.

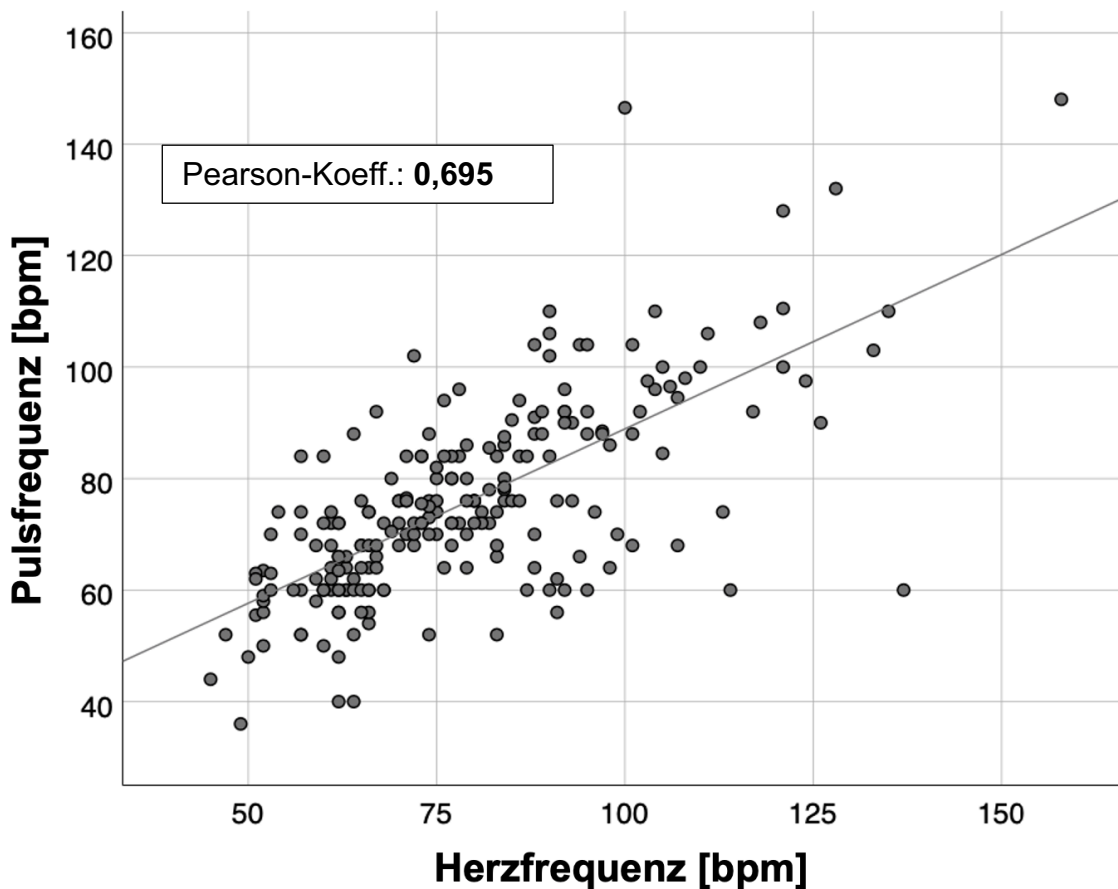


Abb. 30: Punktdiagramm zur Darstellung der Korrelation zwischen den Herzfrequenzen aus den weiteren EKGs und den entsprechenden Pulsfrequenzmessungen

So konnte hier gezeigt werden, dass eine manuelle Pulsmessung durchaus der Herzfrequenz aus einem dokumentierten EKG entspricht und somit von einer guten Reliabilität der Pulsmessung ausgegangen werden kann. Aus diesem Grund wurde, besonders in Bezug auf die Frequenzmessung im Verlauf des stationären Aufenthaltes, auf eine erneute EKG-Dokumentation verzichtet und aus zeittechnischen Gründen eine manuelle Pulsmessung vorgezogen. Bei vorliegender Indikation, wurde selbstverständlich jederzeit ein EKG angefertigt.

3.3.1 Herz- und Pulsfrequenz bei Klinikaufnahme

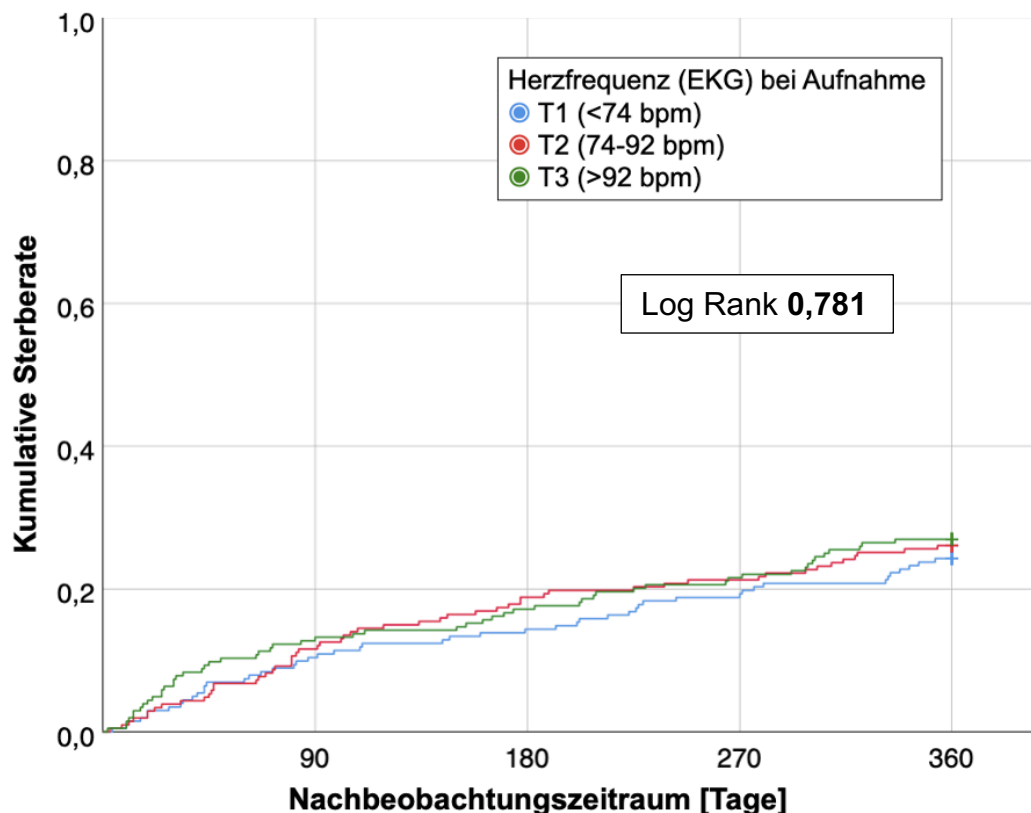
Bei Betrachtung der Fragestellung, ob die Aufnahme-Herzfrequenz einen Einfluss auf das Überleben der Patienten hat, wurden diese zweimalig in drei Gruppen eingeteilt. Im ersten Datensatz, mit den Herzfrequenz-Informationen aus der ersten elektrokardiografischen Aufzeichnung, konnten 613 Patienten in die drei Gruppen T1 (Herzfrequenz <74 bpm), T2 (Herzfrequenz 74-92 bpm) und T3 (Herzfrequenz >92 bpm) eingeteilt werden. Somit entstanden drei gleich starke Gruppen mit 33 %, 34 % und 33 %. Anschließend wurden die gleichen Patienten anhand ihrer ersten Pulsfrequenz bei Klinikaufnahme in drei Gruppen aufgeteilt. Hier lagen die Trennwerte bei 74 und 86 bpm.

3.3.1.1 Patientencharakteristika

Die drei entstandenen Gruppen, welche anhand der Aufnahme-Herzfrequenz aus der ersten elektrokardiografischen Untersuchung in drei Gruppen eingeteilt wurden, zeigten ein durchaus homogenes Erscheinungsbild. So waren die Patienten der bradykarden Gruppe zwar mit 77 Jahren etwas älter als die Patienten der normokarden und tachykarden Gruppe, mit jeweils 73 Jahren, zeigten aber eine sehr ähnliche Geschlechterverteilung, LVEF, NYHA-Verteilung und Länge der Klinikhospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (Dauer des Klinikaufenthaltes T1: 11 Tage vs. T2: 11 Tage vs. T3: 12 Tage). Auch das NT-pro-BNP war mit 3856 pg/ml in T1, 4211 pg/ml in T2 und 5578 pg/ml in T3 nicht signifikant divergierend. Lediglich die Verteilung der Schrittmachermodule zeigte einen Unterschied. So besaßen die Patienten der bradykarden Gruppe in 24 % der Fälle ein CIED, während nur 21 % in T2 und 8 % in T3 ein solches trugen.

3.3.1.2 Prognostische Bedeutung der Herzfrequenz bei Klinikaufnahme

Nach Einteilung und anschließender Überprüfung, ob unterschiedliche Überlebenschancen der Patienten bestünden, konnte, wie in Abbildung 31 dargestellt, mit einem p-Wert von 0,781 kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Gruppen gezeigt werden. Auch nach einer Adjustierung des Cox-Überlebensmodells für Geschlecht, Alter, NYHA-Klasse, LVEF, das prästationäre Tragen eines CIEDs und das erste gemessene NT-pro-BNP ergab sich keine Änderung der Ergebnisse.



Fallzahl					
T1	202	181	173	164	153
T2	207	183	168	163	153
T3	204	178	169	160	149

Abb. 31: Kumulative Sterberate innerhalb eines Jahres in Abhängigkeit von der Herzfrequenz aus dem EKG bei Aufnahme, eingeteilt in drei Gruppen (Kaplan-Meier-Diagramm)

Tab. 13: 12-Monatsrisiko für das Versterben in Abhängigkeit von der Herzfrequenz aus dem ersten EKG, eingeteilt in drei Gruppen

Modell	Prädiktor	HR	95% KI	p-Wert
I	Normofrequent	(Referenz)		
	Bradykard	1,10	0,74 – 1,61	0,643
	Tachykard	1,15	0,78 – 1,68	0,489
II	Normofrequent	(Referenz)		
	Bradykard	0,96	0,55 – 1,67	0,889
	Tachykard	1,06	0,59 – 1,90	0,845
	Geschlecht	1,26	0,79 – 2,01	0,341
	Alter	1,04	1,01 – 1,07	0,003
	NYHA	1,26	0,86 – 1,86	0,237
	LVEF	0,99	0,98 – 1,01	0,460
	CIED	1,68	0,99 – 2,86	0,055
NT-pro-BNP	1,00	1,00 – 1,00	0,003	

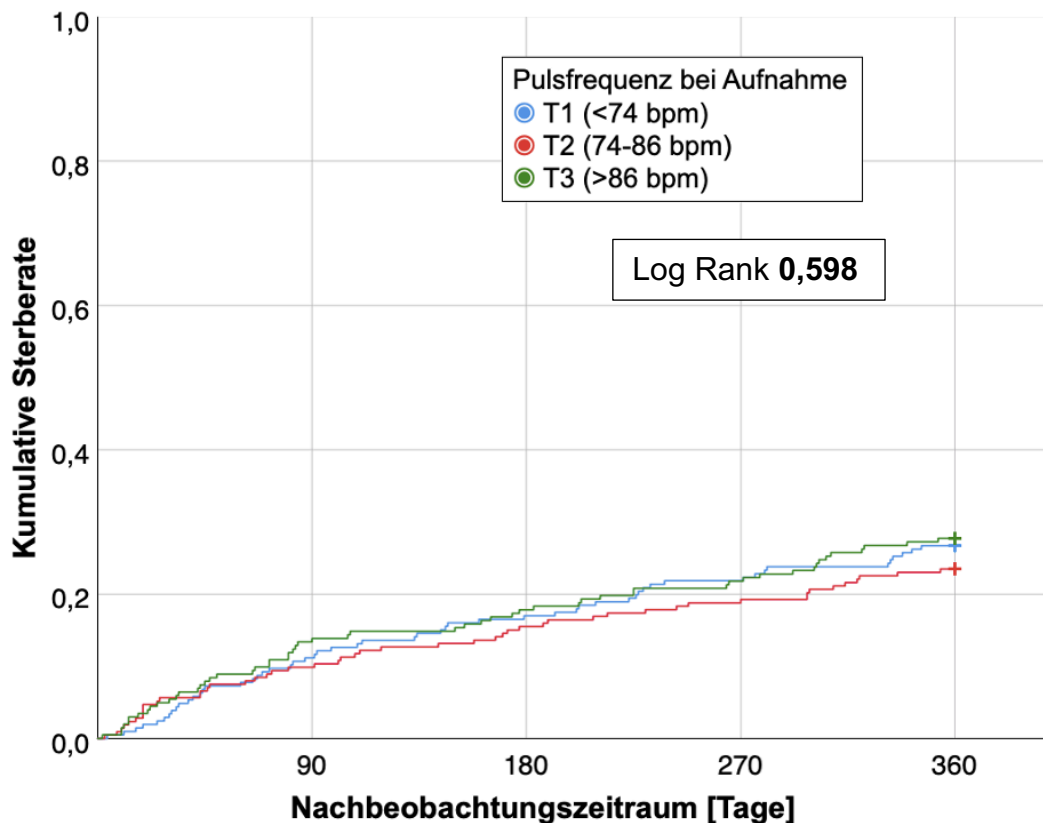
Ergebnisse

Modell	Prädiktor	HR	95% KI	p-Wert
III	Normofrequent	(Referenz)		
	Bradykard	1,20	0,82 – 1,78	0,353
	Tachykard	1,33	0,89 – 1,97	0,154
	Geschlecht	1,06	0,76 – 1,48	0,729
	Alter	1,03	1,01 – 1,05	<0,001
	CCI	1,23	1,13 – 1,33	<0,001

HR: Hazard Ratio; 95% KI: Konfidenzintervall von 95%

Cox-Proportional-Hazard-Modell II adjustiert für Geschlecht, Alter, NYHA-Klasse, LVEF, prästationäres CIED und NT-pro-BNP bei Aufnahme / Cox-Proportional-Hazard-Modell III adjustiert für Geschlecht, Alter und CCI

Bei Betrachtung der äquivalenten Pulsfrequenzerhebung mittels MEONA konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied der drei Gruppen festgestellt werden. So erfolgte im ersten Schritt eine Spaltung der kompletten Kohorte von 621 Patienten in drei Subkohorten (T1: <74 bpm mit 206 Patienten; T2: 74-86 bpm mit 213 Patienten; T3: >86 bpm mit 202 Patienten). Anschließend erfolgte auch hier ein 1-Jahres-Überlebensvergleich mittels Kaplan-Meier und LogRank-Test, welcher mit einem p-Wert von 0,598 nicht signifikant ausfiel (vergleiche Abbildung 32).



Fallzahl				
T1	206	183	171	151
T2	213	192	180	163
T3	202	175	166	146

Abb. 32: Kumulative Sterberate innerhalb eines Jahres in Abhängigkeit von der Pulsfrequenz aus MEONA bei Aufnahme, eingeteilt in drei Gruppen (Kaplan-Meier-Diagramm)

Tab. 14: 12-Monatsrisiko für das Versterben in Abhängigkeit von der Pulsfrequenzmessung am Tag der Klinikaufnahme, eingeteilt in drei Gruppen

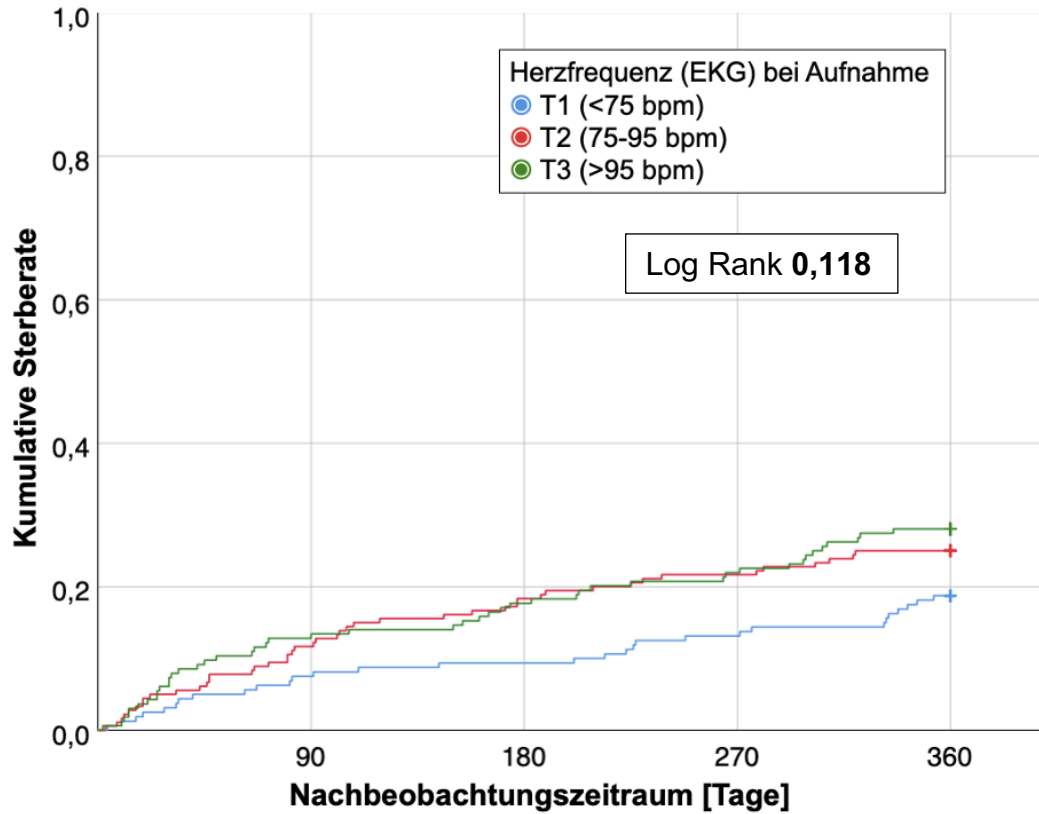
Modell	Prädiktor	HR	95% KI	p-Wert
I	Normofrequent	(Referenz)		
	Bradykard	0,87	0,59 – 1,27	0,467
	Tachykard	1,05	0,72 – 1,52	0,797
II	Normofrequent	(Referenz)		
	Bradykard	0,81	0,48 – 1,37	0,430
	Tachykard	0,88	0,51 – 1,51	0,644
	Geschlecht	1,30	0,82 – 2,06	0,274
	Alter	1,04	1,01 – 1,07	0,003
	NYHA	1,29	0,88 – 1,89	0,198
	LVEF	0,99	0,98 – 1,01	0,360
	CIED	1,65	0,99 – 2,78	0,057
	NT-pro-BNP	1,00	1,00 – 1,00	0,005
III	Normofrequent	(Referenz)		
	Bradykard	0,91	0,52 – 1,34	0,630
	Tachykard	1,15	0,79 – 1,68	0,478
	Geschlecht	1,08	0,78 – 1,51	0,639
	Alter	1,03	1,01 – 1,05	0,002
	CCI	1,21	1,12 – 1,32	<0,001

HR: Hazard Ratio; 95% KI: Konfidenzintervall von 95%

Cox-Proportional-Hazard-Modell II adjustiert für Geschlecht, Alter, NYHA-Klasse, LVEF, CIED und NT-pro-BNP bei Aufnahme / Cox-Proportional-Hazard-Modell III adjustiert für Geschlecht, Alter und CCI

Zur weiterführenden Differenzierung wurden zwei Subgruppen gebildet. So entstanden in der folgenden Analyse nach Entfernung aller Patienten mit CIED eine Subkohorte, bestehend aus 511 Patienten, welche dann anhand ihrer Aufnahme-Herzfrequenz, gemessen im ersten dokumentierten EKG bei Aufnahme, in drei Gruppen eingeteilt wurden. Auch hier erfolgte eine Einteilung anhand der Tertilen, wodurch die neuen Grenzwerte bei 75 und 95 bpm lagen. Hierdurch ergab sich das in Abbildung 33 sichtbare Diagramm mit der dazugehörigen Überlebenstafel und Cox-Regression (Tabelle 15).

Ergebnisse



Fallzahl					
T1	160	148	145	139	130
T2	180	159	147	141	135
T3	164	143	135	128	118

Abb. 33: Kumulative Sterberate innerhalb eines Jahres in Abhängigkeit von der Herzfrequenz aus dem EKG bei Aufnahme, eingeteilt in drei Gruppen, nach Ausschluss der Patienten mit CIED (Kaplan-Meier-Diagramm)

Tab. 15: 12-Monatsrisiko für das Versterben in Abhängigkeit von der Herzfrequenz aus dem ersten EKG, eingeteilt in drei Gruppen und nach Ausschluss der Patienten mit CIED

Modell	Prädiktor	HR	95% KI	p-Wert
I	Normofrequent	(Referenz)		
	Bradykard	1,42	0,89 – 2,25	0,138
	Tachykard	1,61	1,02 – 2,55	0,043
II	Normofrequent	(Referenz)		
	Bradykard	1,64	0,84 – 3,20	0,151
	Tachykard	1,76	0,87 – 3,58	0,117
	Geschlecht	1,36	0,80 – 2,31	0,252
	Alter	1,04	1,01 – 1,07	0,004
	NYHA	1,31	0,83 – 2,06	0,254
	LVEF	0,99	0,98 – 1,01	0,591
NT-pro-BNP	1,00	1,00 – 1,00	0,016	

Ergebnisse

Modell	Prädiktor	HR	95% KI	p-Wert
III	Normofrequent	(Referenz)		
	Bradykard	1,60	1,01 – 2,55	0,046
	Tachykard	1,90	1,19 – 3,03	0,007
	Geschlecht	0,99	0,68 – 1,44	0,938
	Alter	1,04	1,02 – 1,07	<0,001
	CCI	1,28	1,17 – 1,40	<0,001

HR: Hazard Ratio; 95% KI: Konfidenzintervall von 95%

Cox-Proportional-Hazard-Modell II adjustiert für Geschlecht, Alter, NYHA-Klasse, LVEF und NT-pro-BNP bei Aufnahme / Cox-Proportional-Hazard-Modell III adjustiert für Geschlecht, Alter und CCI

In der Cox-Regressions-Analyse zeigte sich ein signifikant höheres 1-Jahres-Mortalitätsrisiko für Patienten mit tachykarden Herz-Kreislauf-Verhältnissen bei Klinikaufnahme. Dies war mit einem p-Wert von 0,043 schwach signifikant, wurde aber nach Adjustierung deutlicher. So ergab das zweite Cox-Modell noch keinen Überlebensvorteil einer der drei Gruppen, während es nach einer weiteren Adjustierung (Modell III) zu einer starken Mortalitätserhöhung der tachykarden Gruppe mit Herzfrequenzen über 95 bpm kam. Jedoch zeigte sich auch bei der bradykarden Gruppe (<75 bpm) eine erhöhte Sterblichkeit. Hierbei wurde für das Geschlecht, das Alter und den CCI adjustiert.

Zusammenfassend spielte die Aufnahme-Herzfrequenz bei der Gesamt-Kohorte keine Rolle. Allerdings zeigte sich, dass Patienten ohne prästationäres CIED in Verbindung mit einer erhöhten Herzfrequenz bei Aufnahme, ein höheres Risiko hatten im ersten Jahr nach Indexhospitalisierung zu versterben.

3.3.2 Pulsfrequenz während des stationären Aufenthaltes

Durch die bereits erwähnte Erhebung von täglichen Pulsfrequenz-Daten und Eintragungen in MEONA, konnten Diagramme erstellt werden, welche den partiellen oder kompletten Pulsfrequenz-Verlauf einzelner Patientenkollektive darstellten. Wie in Abbildung 34 ersichtlich, beträgt die Pulsfrequenz der Patienten mit *Device* in den ersten fünf Tagen der stationären Behandlung nach Dekompensation niedrigere Werte als bei Patienten ohne *Device*.

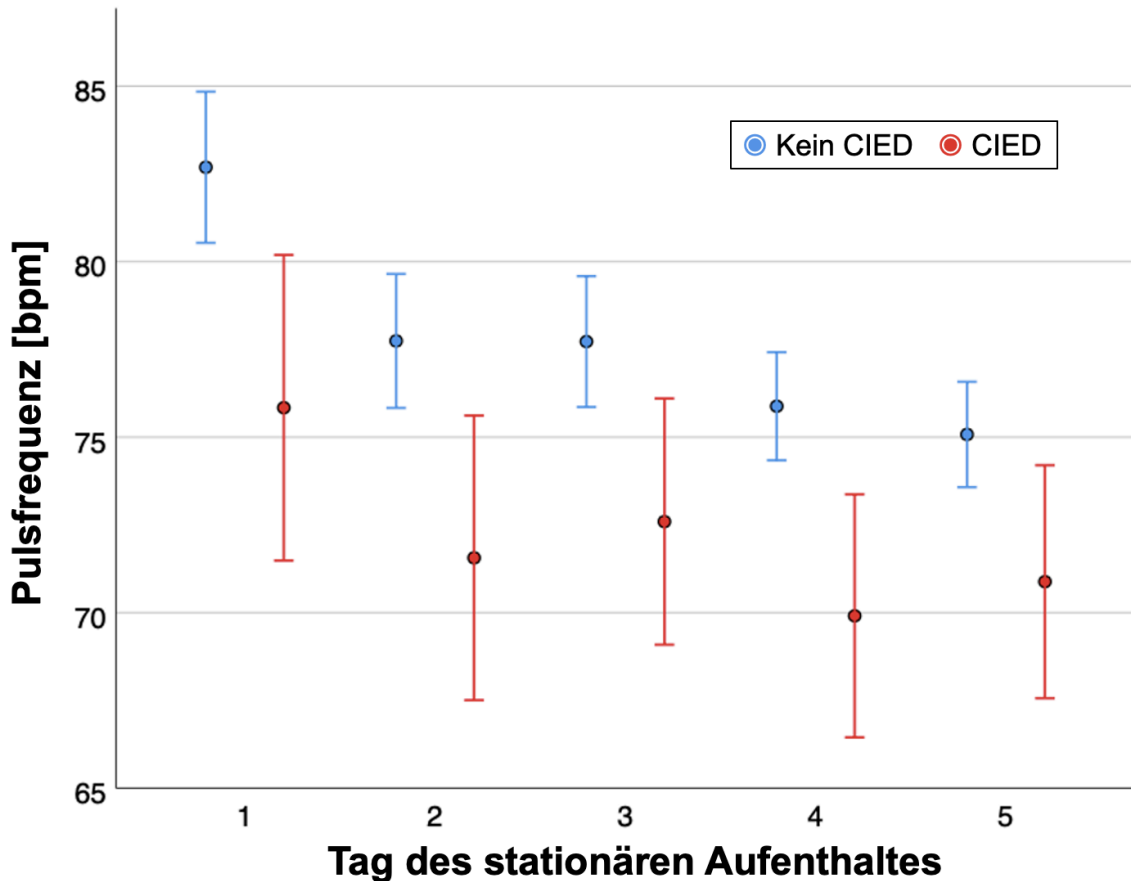


Abb. 34: Täglich gemessene Pulsfrequenzen der ersten fünf Tage nach Indexhospitalisierung in Abhängigkeit von dem Vorhandensein eines CIED (MW±SD)

Dieser Unterschied wird in Tabelle 16 auch numerisch sichtbar und stellte sich auf einem 95%-Konfidenzintervall, an den ersten vier Tagen der Hospitalisierung, als signifikant dar.

Tab. 16: Pulsfrequenzen der ersten fünf Tage während der Baseline-Hospitalisierung aufgrund von akuter Herzinsuffizienz in Abhängigkeit von dem Vorhandensein eines CIED

Tag der Hospitalisierung	Pulsfrequenz der Pat. ohne CIED	Pulsfrequenz der Pat. mit CIED	p-Wert
1	81,6 (17,2)	75,8 (15,3)	0,002
2	78,1 (16,1)	72,3 (15,7)	0,008
3	77,2 (15,4)	72,1 (13,4)	0,001
4	75,7 (13,6)	71,3 (13,8)	0,003
5	74,9 (13,0)	72,6 (12,9)	0,101

Daten sind MW (SD); p-Werte als T-Tests unabhängiger Variablen

In Abbildung 35 ist zu erkennen, dass sich dieser Trend auch über die mittlere Hospitalisierungsdauer von 12 Tagen (±8) hinaus weiterführte und die Patienten mit

CIED eine bradykardere Situation aufwiesen, als die Patienten ohne. Hier zeigten sich zwar nach dem 7. Tag der Hospitalisierung keine signifikanten Unterschiede, allerdings lässt sich – auch durch das Diagramm – ein klarer Trend erkennen.

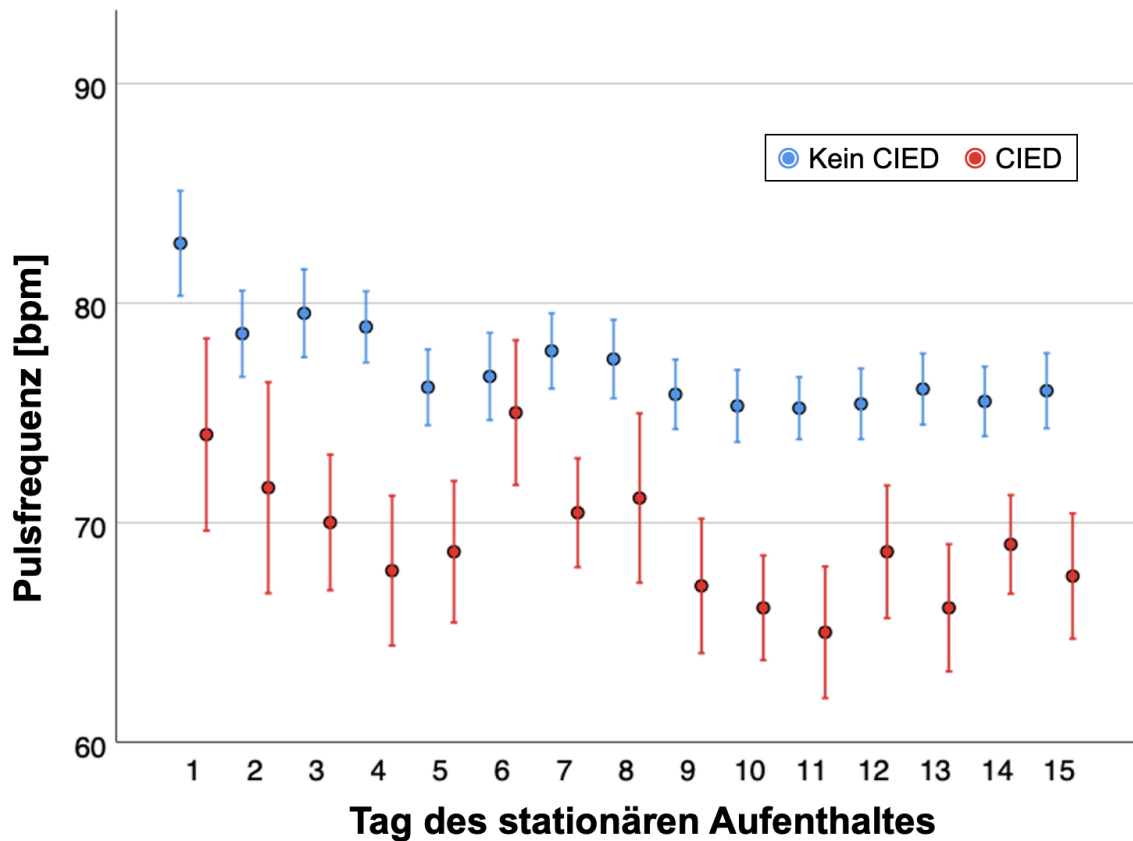


Abb. 35: *Täglich gemessene Pulsfrequenzen der ersten fünfzehn Tage nach Indexhospitalisierung in Abhängigkeit von dem Vorhandensein eines CIED (MW±SE)*

Bei der weiteren Subgruppenanalyse der Schrittmacherfunktionen stellte sich in Anbetracht der Schrittmacher-Art das in Abbildung 36 gezeigte Bild dar. Übersichtshalber wurde hier ein Liniendiagramm gewählt. Es ist gut zu erkennen, dass sich die verschiedenen *Devices* untereinander, in Hinblick auf die Pulsfrequenz der ersten fünf Tage der Hospitalisierung, nicht signifikant unterscheiden. Allerdings ist hier optisch ersichtlich, was in Abbildung 34 bereits gezeigt wurde. Patienten ohne ein CIED wiesen bei Krankenhauseinweisung eine höhere Pulsfrequenz auf als Patienten mit CIED. Hier manifestierte sich zusätzlich, dass sich die Schrittmacher-Aggregate alle auf einem ähnlich niedrigen Niveau befanden.

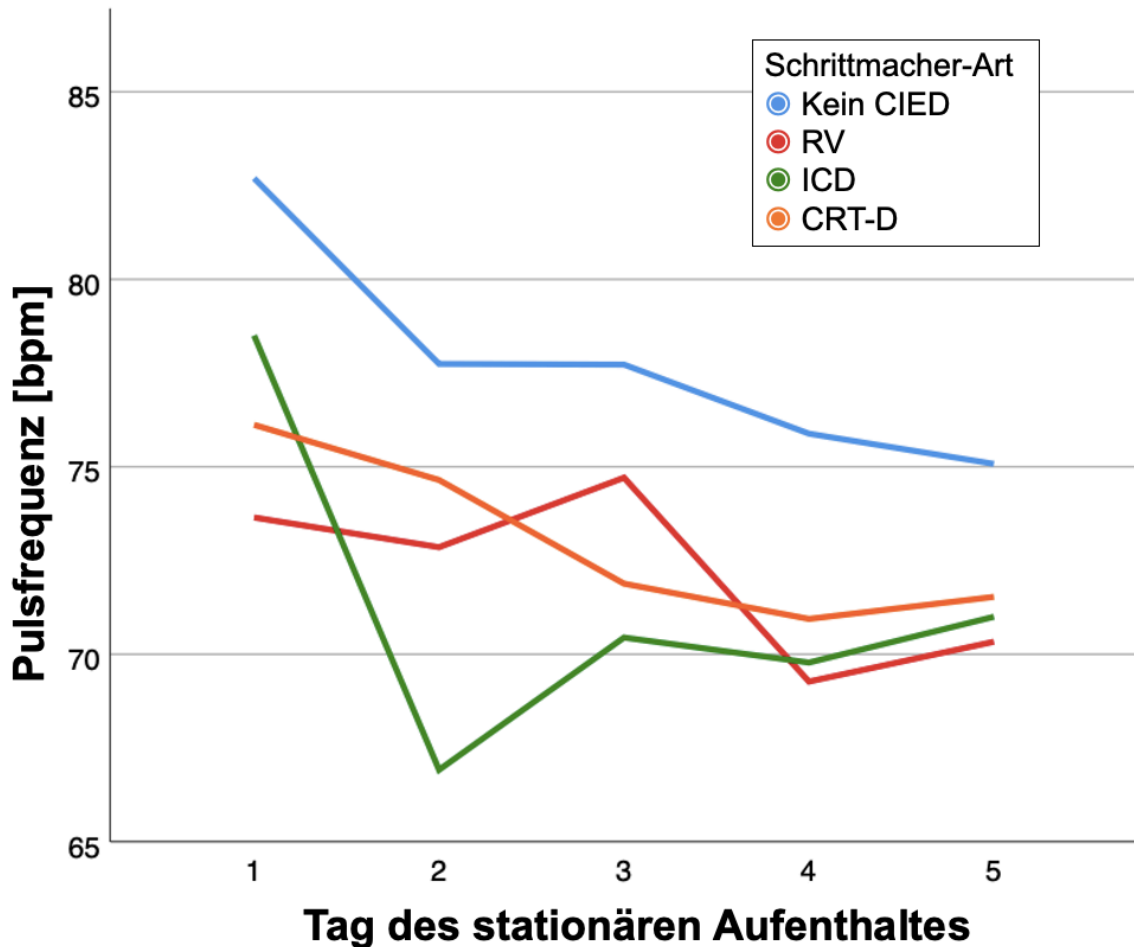


Abb. 36: *Täglich gemessene Pulsfrequenzen der ersten fünf Tage nach Indexhospitalisierung in Abhängigkeit von der CIED-Art (MW)*

Für eine weitere Spezifizierung wurde, angelehnt an die Aufteilung aus Kapitel 3.2.3, eine Unterteilung anhand des Schrittmachermodus vorgenommen. Nach Bildung von drei Subkohorten zeigten sich niedrigere Pulsfrequenzen der Patienten mit einem R-Modus im Vergleich zu allen anderen Schrittmacherfunktionen (siehe Abbildung 37; hier dargestellt als Fehlerbalkendiagramm mit Standardfehler).

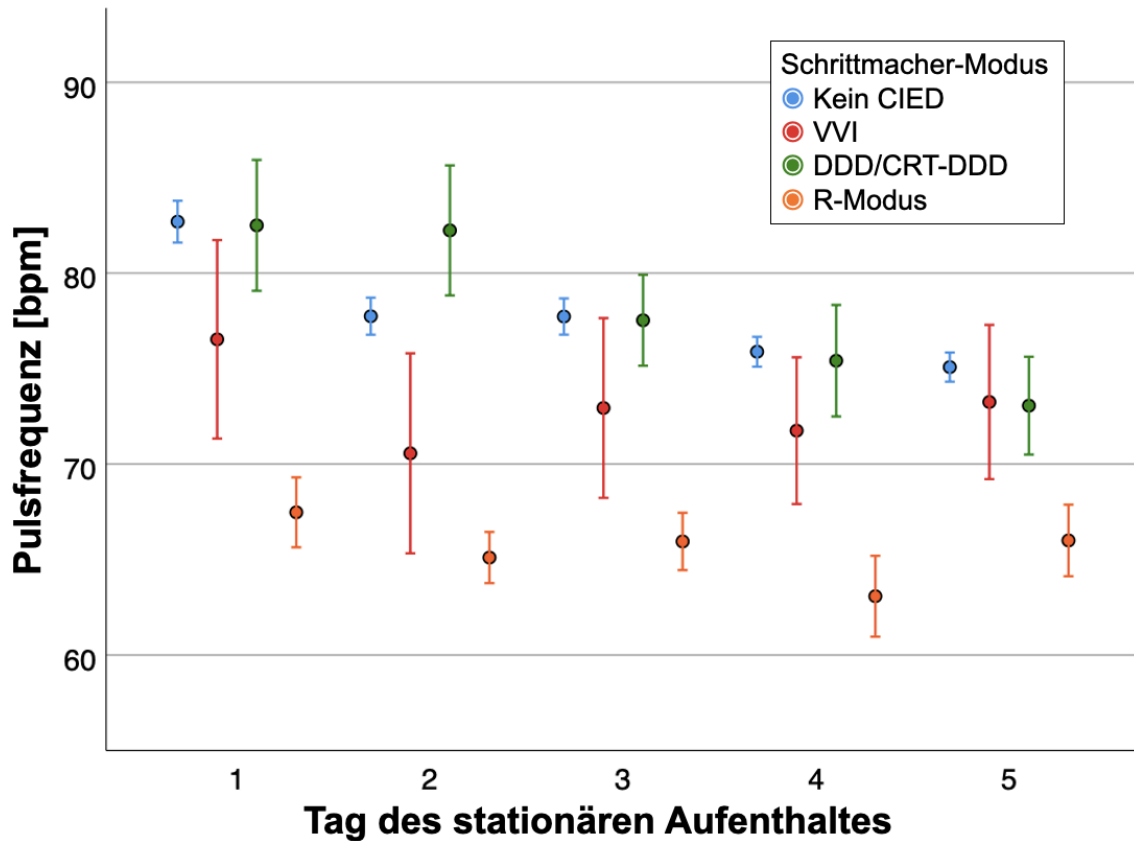


Abb. 37: *Täglich gemessene Pulsfrequenzen der ersten fünf Tage nach Indexhospitalisierung in Abhängigkeit von dem Schrittmachermodus (MW±SE)*

Bei Betrachtung von Abbildung 38 fällt auf, dass sich die bereits gezeigten Ergebnisse bezüglich der niedrigeren Pulsfrequenz der Patienten mit R-Modus auch über einen Zeitraum von zehn Tagen hinweg fortsetzen. Zusätzlich ist dieser Abbildung zu entnehmen, dass es in allen Subkohorten, ausgenommen der R-Modus-Gruppe, zu einer Pulsfrequenzabsenkung gen Entlassung kommt.

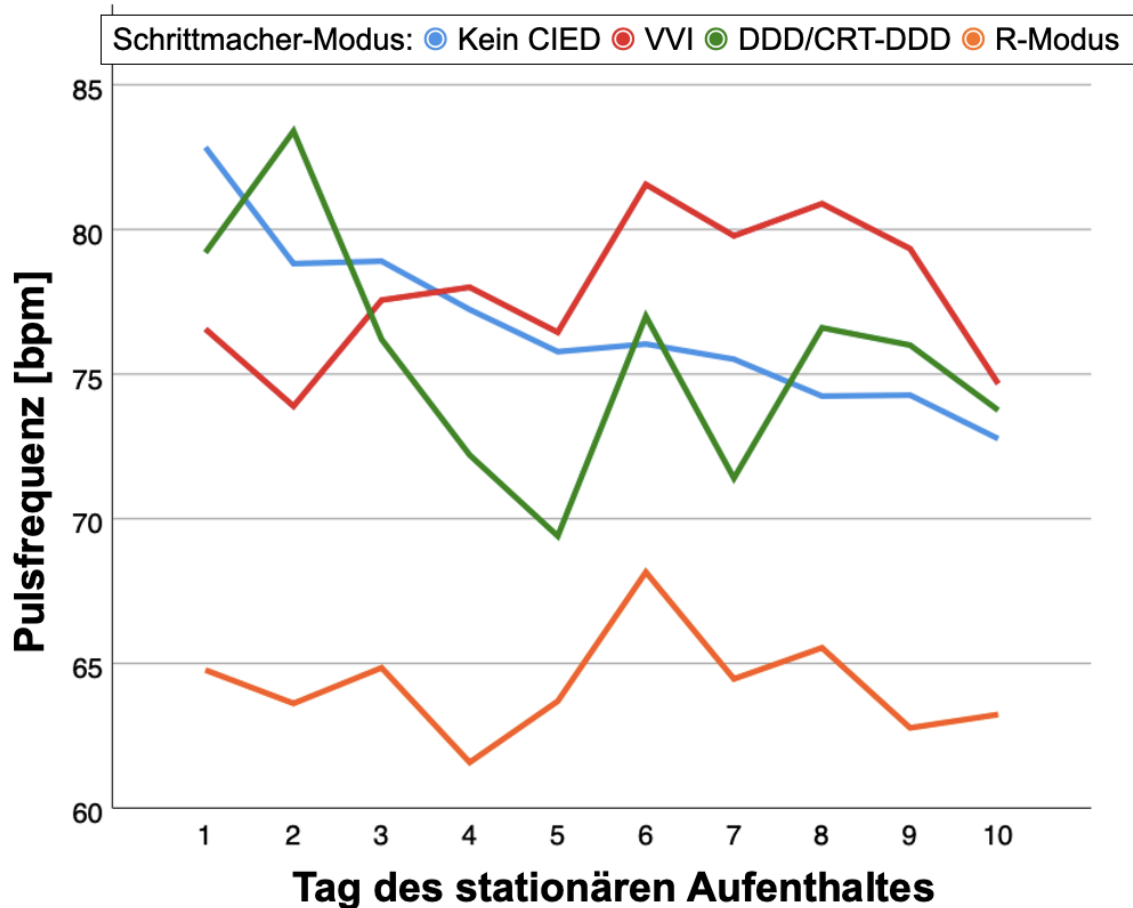


Abb. 38: *Täglich gemessene Pulsfrequenzen der ersten zehn Tage nach Indexhospitalisierung in Abhängigkeit von dem Schrittmachermodus (MW)*

Um diesen Effekt noch deutlicher zu zeigen, wurde Abbildung 39 erstellt und zwei Gruppen gegenübergestellt. Gruppe eins enthielt alle Patienten mit einem R-Modus und Gruppe zwei alle anderen Patienten der gesamten Kohorte. Somit umfasste die restliche Kohorte sowohl Patienten ohne CIED als auch die Subgruppen VVI- und DDD-Stimulation. Insgesamt wurden somit 37 R-Modus Patienten mit den 575 restlichen Patienten verglichen.

Ergebnisse

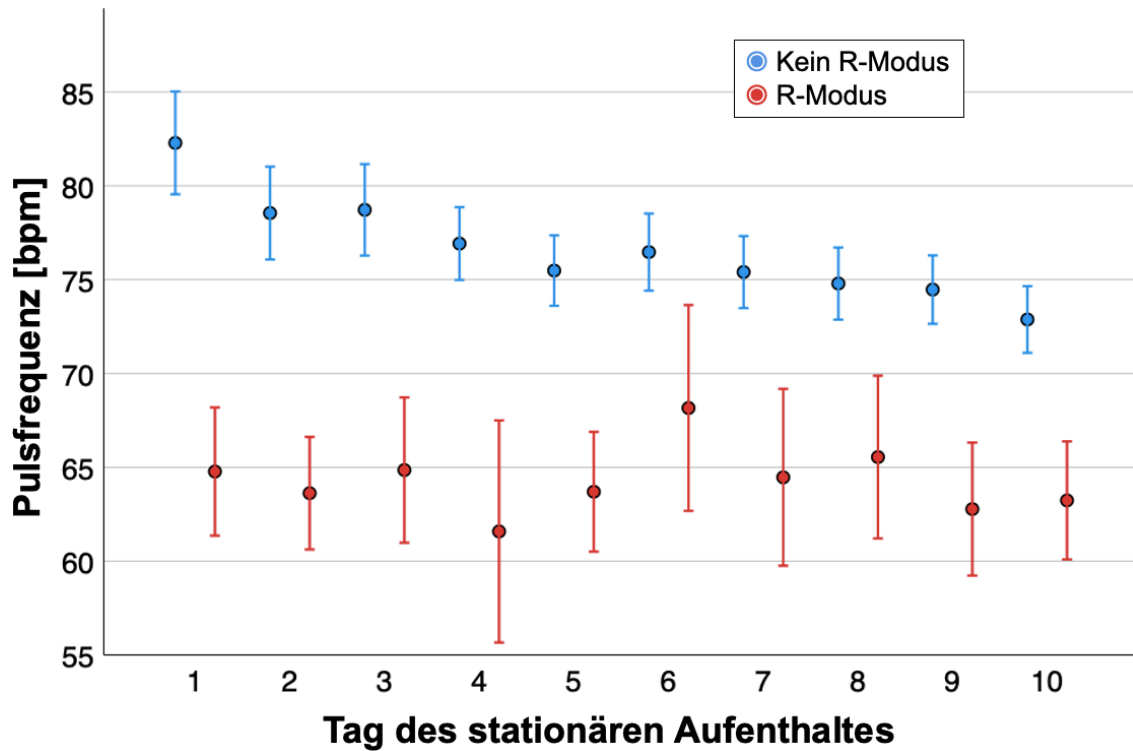


Abb. 39: *Täglich gemessene Pulsfrequenzen der ersten zehn Tage nach Indexhospitalisierung der Patienten mit R-Modus und aller restlichen Patienten (MW±SE)*

Dadurch wurde noch deutlicher, dass sich die R-Modus Patienten, wie oben bereits genannt, bezüglich ihrer Pulsfrequenz, von denen ohne R-Modus, unterscheiden. Zusätzlich lässt sich Abbildung 39 entnehmen, dass es bei den Patienten ohne R-Modus zu einer deutlichen Absenkung der mittleren Pulsfrequenz bis Tag zehn kam.

In Tabelle 17 wurden die Pulsfrequenzen der ersten zehn Tage der Hospitalisierung der Patienten ohne jegliches CIED mit den Patienten im R-Modus verglichen. So betrug die mittlere Pulsfrequenz der Patienten ohne R-Modus an Tag eins 81,3 bpm und sank bis Tag zehn knapp 10 bpm, auf Werte um 72,6 bpm, ab. Dahingegen war dieser Trend bei den R-Modus Patienten nicht zu sehen. So lag die mittlere Pulsfrequenz der R-Modus Patienten bei Aufnahme etwa 11 bpm niedriger als in der Vergleichsgruppe. Außerdem war im Verlauf der ersten zehn Tage lediglich ein Verlust von 3 bpm zu verzeichnen.

Tab. 17: *Mittlere Pulsfrequenzen der Patienten ohne CIED im Vergleich zu denen mit R-Modus in den ersten zehn Tagen*

Tag der Hospitalisierung	Pulsfrequenz Pat. ohne CIED	Pulsfrequenz Pat. mit R-Modus	p-Wert
1	81,3 (17,1)	69,7 (11,3)	<0,001
2	77,7 (16,3)	67,5 (11,0)	<0,001
3	76,8 (15,2)	68,4 (11,4)	<0,001
4	75,4 (13,7)	66,7 (12,0)	<0,001
5	74,9 (13,0)	68,8 (10,8)	0,009
6	74,8 (13,9)	68,2 (8,5)	<0,001
7	73,6 (12,8)	66,2 (8,3)	<0,001
8	72,9 (12,6)	66,6 (7,9)	<0,001
9	73,5 (12,5)	62,5 (7,9)	<0,001
10	72,6 (12,0)	66,2 (8,0)	0,012

Angaben sind MW (SD); p-Werte als T-Tests unabhängiger Variablen

Zuletzt wurde dann zur besseren Vergleichbarkeit Abbildung 40 erzeugt. Hierbei kam es zu einer Modulierung von Abbildung 39. Dieses Mal wurden die R-Modus Patienten mit allen anderen CIED-Patienten verglichen. Somit standen sich in dieser Analyse die 37 Patienten mit R-Modus und die 66 Patienten mit VVI- oder DDD-Stimulation gegenüber. Auch hier wird die deutlich niedrigere Pulsfrequenz sichtbar, welche sich bei den R-Modus Patienten abzeichnete.

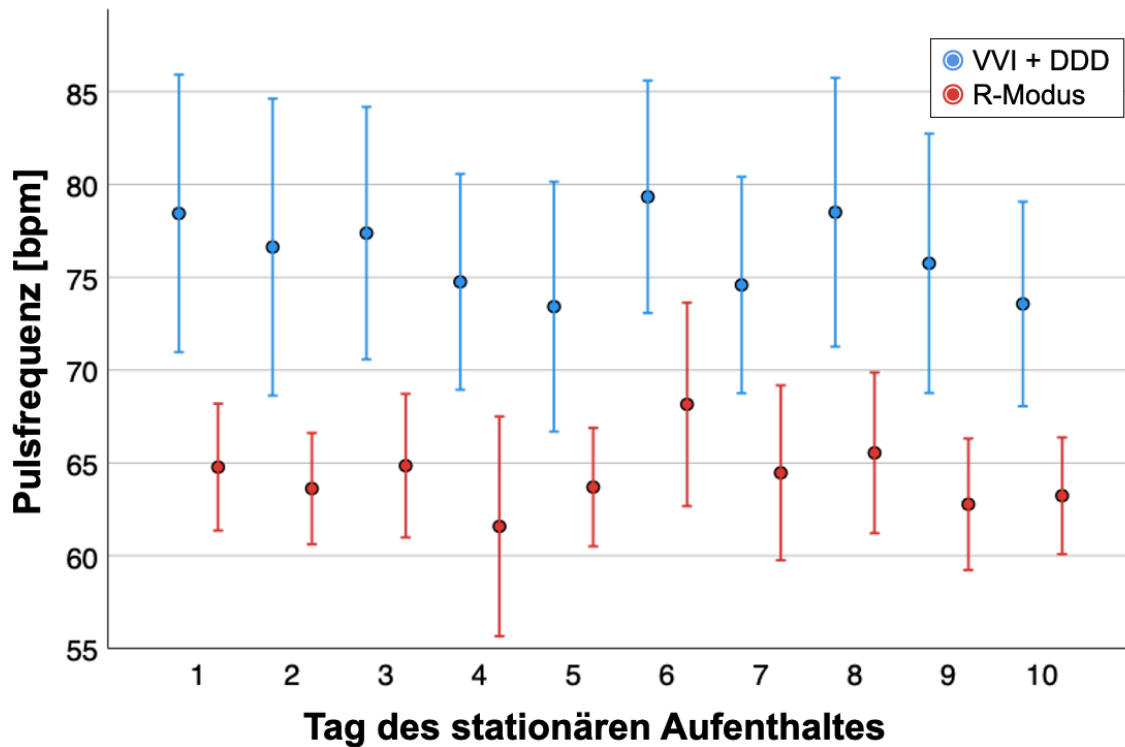


Abb. 40: *Täglich gemessene Pulsfrequenzen der ersten zehn Tage nach Indexhospitalisierung der Patienten mit R-Modus und aller restlichen CIED-Patienten (MW±SD)*

Zwar blieb hier auch bei den übrigen VVI- und DDD-Patienten die Pulsfrequenzabsenkung gen Tag zehn weitestgehend aus, allerdings lag ein insgesamt höheres Niveau der Pulsfrequenz vor.

3.3.3 Pulsfrequenz bei Entlassung

Nachdem der jeweilige letzte stationäre Tag der Patienten vor ihrer Entlassung ausfindig gemacht wurde, konnte die Pulsfrequenz an diesem Tag ermittelt und dokumentiert werden. So wurden von 621 Patienten (99,7%) die Entlass-Pulsfrequenzen ermittelt und ausgewertet. Alle für diese Analyse eingeschlossenen Patienten wurden anschließend, anhand der errechneten Tertilen, in drei Gruppen eingeteilt. Die Patienten mit Pulsfrequenzen von bis zu 63 bpm gehörten der Subgruppe eins (T1; 27,3%) an und stellten somit die Gruppe der niedrigsten Pulsfrequenz dar. Es schloss sich die zweite Gruppe, mit Pulsfrequenzen von 64 bis 76 bpm an (T2; 41,6%). Zuletzt zeigte sich die Gruppe mit Pulsfrequenzen von über 77 bpm (T3; 29,2%).

3.3.3.1 Patientencharakteristika

Bei Betrachtung der in Tabelle 18 dargestellten Übersicht erschienen drei weitestgehend homogene Subkohorten.

Tab. 18: *Klinische Charakteristika zum Zeitpunkt der Indexhospitalisierung in Abhängigkeit von der Pulsfrequenz bei Entlassung*

	T1 (<64)	T2 (64-76)	T3 (>76)	p-Wert
N (%)	170 (27,3)	259 (41,6)	182 (29,2)	
Klinische Charakteristika				
Alter [Jahre]	75 (9)	75 (10)	73 (13)	0,043 ¹
Männliches Geschlecht	108 (63,5)	159 (61,4)	106 (58,2)	ns ²
BMI [kg/m ²]	29 (6)	29 (6)	30 (7)	ns ¹
LVEF [%]	48 (16)	46 (17)	45 (18)	ns ¹
HFpEF	90 (52,9)	118 (45,6)	85 (46,7)	ns ²
HFrEF	62 (36,5)	119 (45,9)	75 (41,2)	
NYHA-Klasse				
II	10 (5,9)	15 (5,8)	6 (3,3)	
III	79 (46,5)	114 (44,0)	84 (46,2)	ns ²
IV	77 (45,3)	125 (48,3)	90 (49,5)	
Erstdiagnose HF				
de novo HF	33 (19,4)	54 (20,8)	35 (19,2)	
<1 Jahr	17 (10,0)	22 (8,5)	22 (12,1)	ns ²
1-5 Jahre	35 (20,6)	38 (14,7)	38 (20,9)	
>5 Jahre	66 (38,8)	114 (44,0)	60 (33,0)	
Ödeme	118 (69,4)	185 (71,4)	129 (70,9)	ns ²
NT-pro-BNP [pg/ml]	4144 (1908; 8148)	5175 (2596; 10467)	4478 (1986; 10211)	ns ³
Kreatinin [mg/dl]	1,69 (1,20)	1,61 (1,11)	1,46 (0,71)	ns ¹
eGFR [ml/min/1,73m ²]	47 (22)	48 (22)	51 (21)	ns ¹

¹einfaktorielle Varianzanalyse / ²Chi-Quadrat-Test / ³Kruskal-Wallis-Test
Angaben sind N (%), MW (SD) oder Median (Quartile)

Sowohl LVEF als auch BMI und andere klinische Charakteristika erschienen in den Gruppen ähnlich. Lediglich das Alter zeigte sich in der T3-Kohorte um zwei Jahre jünger als in den Vergleichsgruppen. Das männliche Geschlecht machte den größten Anteil in der Gruppe der bradykarden Pulsfrequenzen aus (T1=63,5% vs. T2=61,4% vs. T3=58,2%). Auch die Zeit seit Diagnosestellung einer Herzinsuffizienz ist in den drei Gruppen weitestgehend äquivalent. Hinzu ist zu nennen, dass die NYHA-Verteilung in den drei Gruppen etwas divergierte. So zeigte sich, dass der Anteil an Patienten mit NYHA-Klasse IV in der Gruppe T3 am höchsten war, gefolgt von T2 und T1 (50% vs. 48% vs. 45%).

Weitergehend erschien die Nierenfunktion der drei Gruppen ähnlich. So zeigte lediglich die tachykarde Gruppe (T3) etwas bessere Werte als die Vergleichsgruppen, was anhand eines niedrigeren Kreatinins und einer höheren eGFR sichtbar wurde (Kreatinin und eGFR bei T1: 1,69 mg/dl und 47 ml/min/1,73m²; Kreatinin und eGFR bei T2: 1,61 mg/dl und 48 ml/min/1,73m²; Kreatinin und eGFR bei T3: 1,46 mg/dl und 51 ml/min/1,73m²). Darüber hinaus zeigte sich eine höhere Rate an Patienten mit mindestens drei Vorerkrankungen in der T1 Gruppe im Vergleich zu T2 und T3 (61,8% vs. 57,7% vs. 56,0%).

Im Zusammenhang mit der aktuellen Betrachtung der Entlass-Pulsfrequenz wurde in den gezeigten Subkohorten auch eine Analyse der Herz- und Pulsfrequenzen bei Aufnahme untersucht. So wurde gezeigt, dass diese Patienten bereits bei Aufnahme eine, ihrer Gruppe anhand der Entlass-Pulsfrequenz entsprechenden, Herz- und Pulsfrequenz aufwiesen (Abbildung 41). Dementsprechend lag die mittlere Herzfrequenz bei Patienten der normofrequenten Gruppe, zum Zeitpunkt der Aufnahme, im EKG bei 87 bpm und die Pulsfrequenz bei 81 bpm. Die bradykarde Gruppe wies bei Aufnahme Werte von 79 und 75 bpm auf, während die tachykarde Gruppe Werte um 90 und 87 bpm präsentierte, wie in Tabelle 19 dargestellt wurde. So zeigten zwei durchgeführte einfaktorielle Varianzanalysen für die Unterschiede der Herzfrequenz- und Pulsfrequenz-Messungen jeweils signifikante Ergebnisse.

Ergebnisse

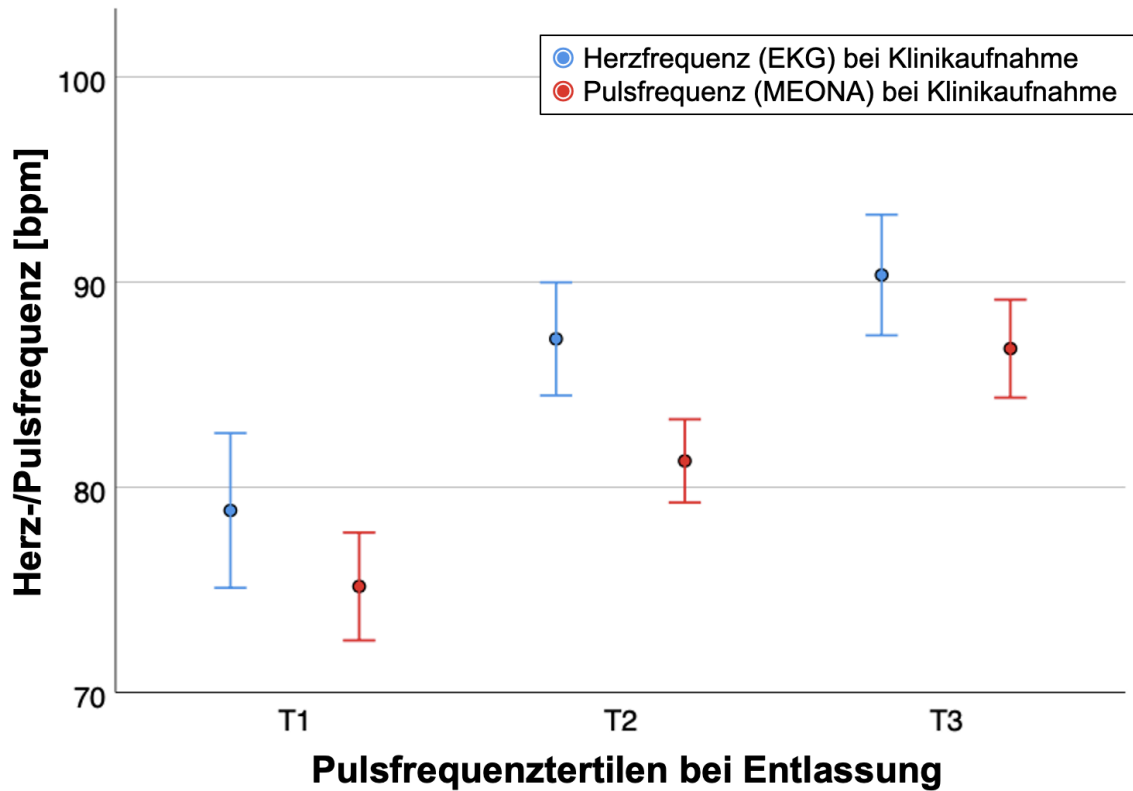


Abb. 41: *Initiale Herz- und Pulsfrequenzen, aus dem EKG und aus MEONA, der verschiedenen Entlass-Pulsfrequenz-Gruppen (MW \pm SD)*

Tab. 19: *Zusammenhang zwischen den Herz- und Pulsfrequenzen zum Zeitpunkt der Aufnahme und Entlassung*

	T1 (<64)	T2 (64-76)	T3 (>76)	p-Wert
N (%)	170 (27,3)	259 (41,6)	182 (29,2)	
Elektrokardiografische Daten				
Erste Herzfrequenz [bpm]	79 (25)	87 (22)	90 (20)	<0,001 ¹
Erste Pulsfrequenz [bpm]	75 (17)	81 (16)	87 (16)	<0,001 ¹
Prästationäres CIED	35 (20,6)	48 (18,5)	28 (15,4)	ns ²
davon aktive Schrittmacher*	23 (65,7)	32 (66,7)	15 (53,6)	ns ²

¹einfaktorielle Varianzanalyse / ²Chi-Quadrat-Test

Daten sind MW (SD) oder N (%)

* von den vorhandenen prästationären CIED waren N (%) bei Aufnahme aktiv

Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass in der bradykarden Gruppe (T1) eine höhere Rate an CIED-Trägern vorlag als in der T2- oder T3-Kohorte (20,6% vs. 18,5% vs. 15,4%). Zudem waren in der tachykarden Gruppe deutlich weniger der implantierten Schrittmacher bei Hospitalisierung aktiv, was in Abbildung 42, in Form eines Balkendiagrammes, zu sehen ist (T3: 53,6% vs. T1: 65,7% vs. T2: 66,7%).

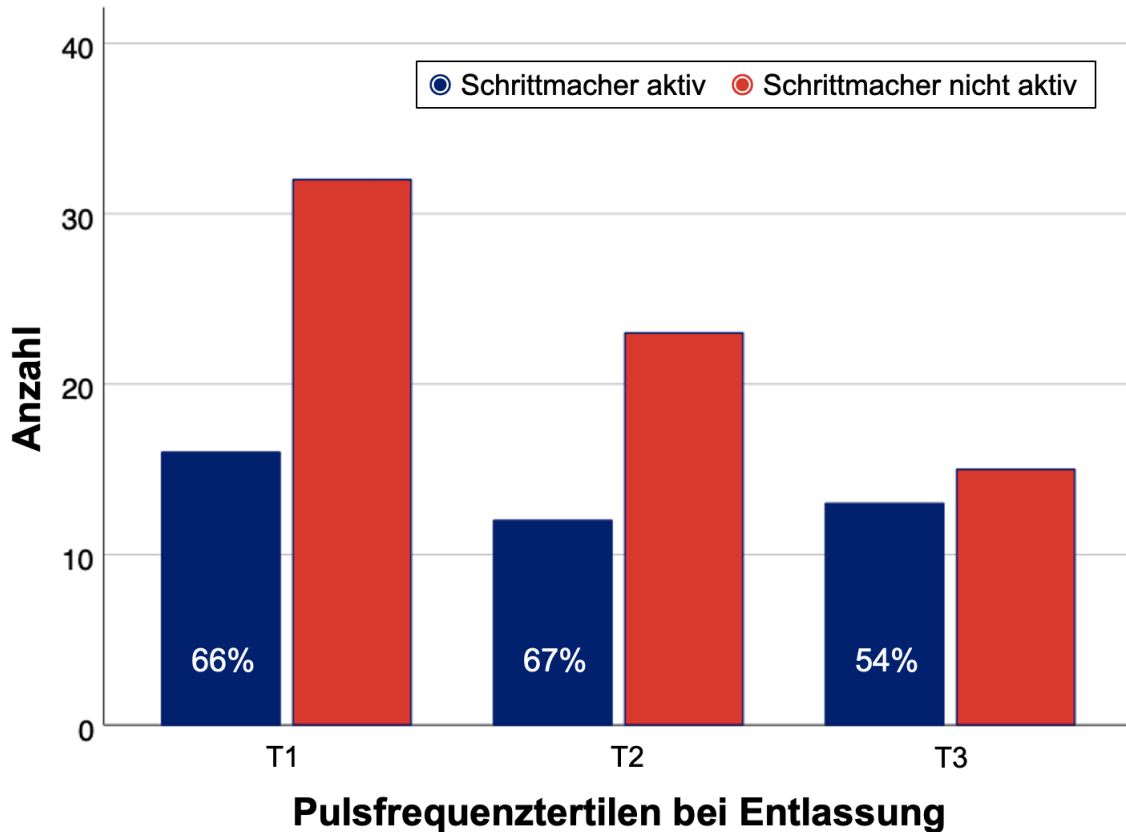


Abb. 42: Balkendiagramm zum Vergleich der verschiedenen Pulsfrequenzgruppen bei Entlassung und der Aktivität der CIEDs bei Aufnahme

Bei einem Blick auf Tabelle 20 werden die Unterschiede der verschiedenen Gruppen anhand ihrer Medikation bei Aufnahme und Entlassung dargestellt.

Tab. 20: Medikamenteneinnahme ausgewählter Medikamentengruppen zum Zeitpunkt der Aufnahme und Entlassung bei Indexhospitalisierung in Abhängigkeit von der Pulsfrequenz bei Entlassung

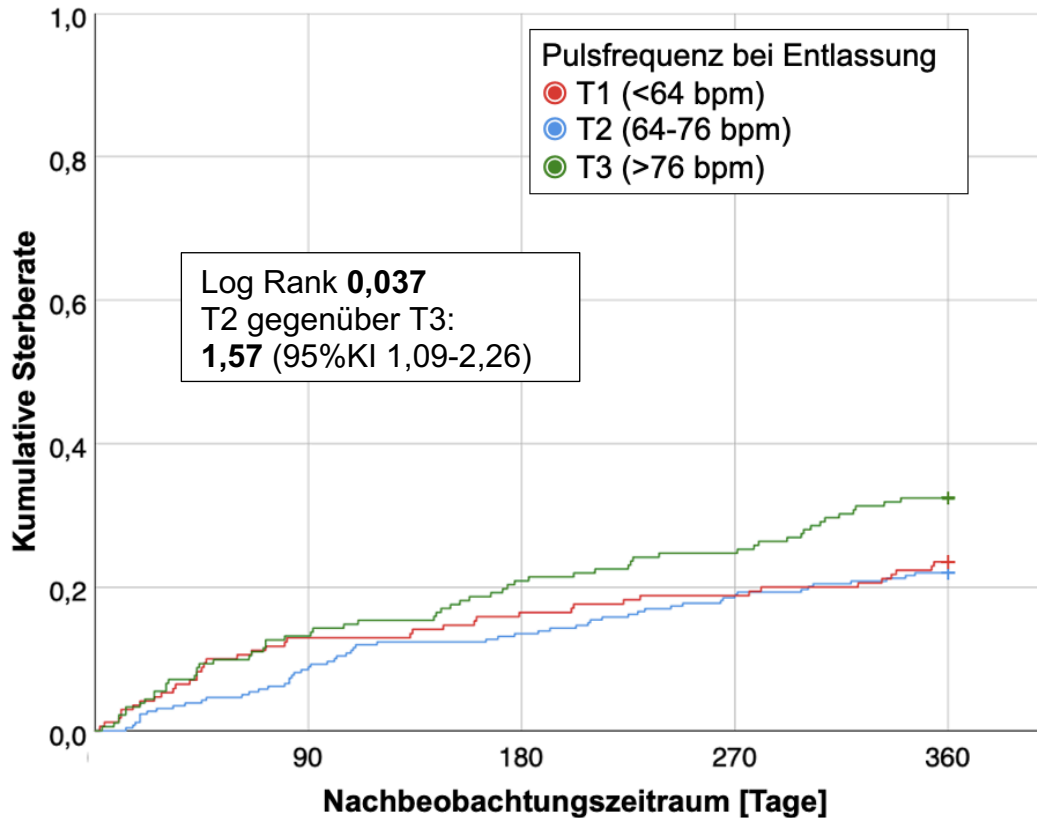
	T1 (<64)	T2 (64-76)	T3 (>76)	p-Wert
N (%)	170 (27,3)	259 (41,6)	182 (29,2)	
Prästationär				
Antiarrhythmika	13 (7,6)	13 (5,0)	10 (5,5)	ns
Beta-Blocker	117 (68,8)	180 (69,5)	118 (64,8)	ns
Glykoside	32 (18,8)	38 (14,7)	25 (13,7)	ns
Ivabradin	1 (0,6)	8 (3,1)	8 (4,4)	ns
Bei Entlassung				
Antiarrhythmika	12 (7,1)	13 (5,0)	11 (6,0)	ns
Beta-Blocker	135 (79,4)	224 (86,5)	139 (76,4)	0,01
Glykoside	46 (27,1)	64 (24,7)	46 (25,3)	ns
Ivabradin	4 (2,4)	11 (4,2)	13 (7,1)	ns

Daten sind N (%); p-Werte als Chi-Quadrat-Tests

Der vorangestellten Tabelle lässt sich entnehmen, dass insbesondere Beta-Blocker und Herzglykoside in der tachykarden Gruppe T3 bei Klinikaufnahme weniger vorhanden waren als bei den anderen beiden Gruppen. Zusätzlich ist zu erkennen, dass es in allen drei Pulsfrequenzgruppen zu einem deutlichen Anstieg der Verschreibungen von Beta-Blockern, Herzglykosiden und Ivabradin kam. Lediglich der Einsatz von Antiarrhythmika blieb auf einem konstanten Niveau.

3.3.3.2 Prognostische Bedeutung der Pulsfrequenz bei Entlassung

Bei Einsicht in die klinischen Parameter und den Verlauf während der ersten Hospitalisierungsphase zeigten sich weder Unterschiede bei der Hospitalisierungsdauer (in allen Gruppen 12 Tage) noch wiesen die drei Gruppen unterschiedliche Anzahlen der intrahospitalen Tode auf. Lediglich bei der Betrachtung der intrahospitalen Verschlechterungen zeigten sich marginale Unterschiede (T1: 67%, T2: 62%, T3: 72%). Sieht man sich die in Abbildung 43 dargestellte Kaplan-Meier Kurve an, so wurden alle Patienten, von denen eine Pulsfrequenz bei Entlassung vorhanden war, nach Einteilung in eine der drei Gruppen (T1-T3) hinsichtlich ihrer 1-Jahres Mortalität betrachtet. Hierbei ergab sich ein signifikant schlechteres Überleben der Patienten, welche der tachykarden T3-Gruppe (Überlebenswahrscheinlichkeit T3: 68%, T1: 79%, T2: 80%, p-Wert=0,037) zugehörig waren.



Fallzahl					
T1	170	148	142	138	130
T2	259	237	224	211	202
T3	182	158	144	137	123

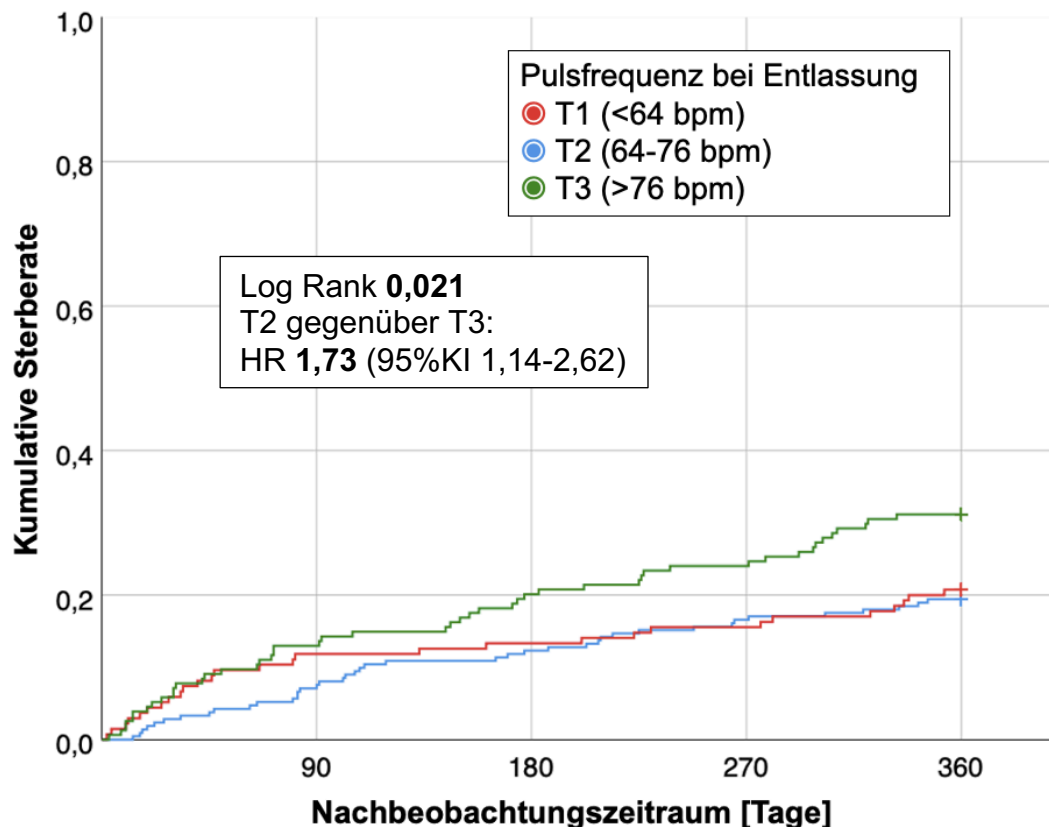
Abb. 43: Kumulative Sterberate innerhalb eines Jahres in Abhängigkeit von der Pulsfrequenz bei Entlassung, eingeteilt in drei Gruppen (Kaplan-Meier-Diagramm)

Tab. 21: 12-Monatsrisiko für das Versterben in Abhängigkeit von der Pulsfrequenz bei Entlassung, eingeteilt in drei Gruppen

Modell	Prädiktor	HR	95% KI	p-Wert
I	Normofrequent	(Referenz)		
	Bradykard	1,10	0,73 – 1,65	0,651
	Tachykard	1,57	1,09 – 2,26	0,015
II	Normofrequent	(Referenz)		
	Bradykard	1,12	0,66 – 1,88	0,680
	Tachykard	1,97	1,22 – 3,17	0,005
	Geschlecht	1,35	0,87 – 2,09	0,182
	Alter	1,04	1,02 – 1,07	<0,001
	NYHA	1,21	0,84 – 1,74	0,315
	CIED	2,25	1,41 – 3,59	<0,001
NT-pro-BNP	1,00	1,00 – 1,00	<0,001	
III	Normofrequent	(Referenz)		
	Bradykard	1,06	0,71 – 1,58	0,790
	Tachykard	1,77	1,23 – 2,56	0,002
	Geschlecht	1,17	0,84 – 1,63	0,366
	Alter	1,03	1,01 – 1,05	<0,001
	CCI	1,23	1,13 – 1,33	<0,001

HR: Hazard Ratio; 95% KI: Konfidenzintervall von 95%; Cox-Proportional-Hazard-Modell II adjustiert für Geschlecht, Alter, NYHA-Klasse, Vorhandensein eines CIED und NT-pro-BNP bei Aufnahme / Cox-Proportional-Hazard-Modell III adjustiert für Geschlecht, Alter und CCI

Dieses Ergebnis wurde noch deutlicher, nachdem die Patienten blockweise anhand des Tragens eines CIEDs eingeteilt, neue Tertilenbereiche festgelegt und für beide jeweils eine Überlebenszeitrechnung angefertigt wurde. So konnte gezeigt werden, dass der soeben beobachtete Effekt bei Betrachtung der Patienten ohne CIED (N=506) noch stärker sichtbar wurde (Abbildung 44 und Tabelle 22), wohingegen dieser Effekt bei einer singulären Sicht auf die Patienten mit CIED (N=111) verschwand (Abbildung 45). Hieraus ergab sich bei den Patienten ohne jegliches kardiales Gerät eine Hazard Ratio von 1,73 für die T3-Gruppe, gegenüber der Referenzgruppe. Somit besaßen die Patienten der tachykarden Gruppe, im Vergleich zur normofrequenten Referenzgruppe, in der Subkohorte ohne CIED, nach Adjustierung für Alter, Geschlecht und NYHA-Klasse bei Aufnahme, ein um 73 % erhöhtes Risiko innerhalb eines Jahres nach der Indexhospitalisierung zu versterben. Dahingegen betrug der p-Wert im LogRank-Test 0,824 bei Betrachtung der Patienten mit CIED und Einteilung in die entsprechenden Pulsfrequenz-Tertilen. Hier ergab sich also kein Vor- oder Nachteil bezüglich des Überlebens.



Fallzahl					
T1	135	119	117	114	107
T2	211	196	185	176	170
T3	154	134	123	117	106

Abb. 44: Kumulative Sterberate innerhalb eines Jahres in Abhängigkeit von der Pulsfrequenz bei Entlassung, eingeteilt in drei Gruppen und nach Ausschluss der Patienten mit CIED (Kaplan-Meier-Diagramm)

Tab. 22: 12-Monatsrisiko für das Versterben in Abhängigkeit von der Pulsfrequenz bei Entlassung, eingeteilt in drei Gruppen und nach Ausschluss der Patienten mit CIED

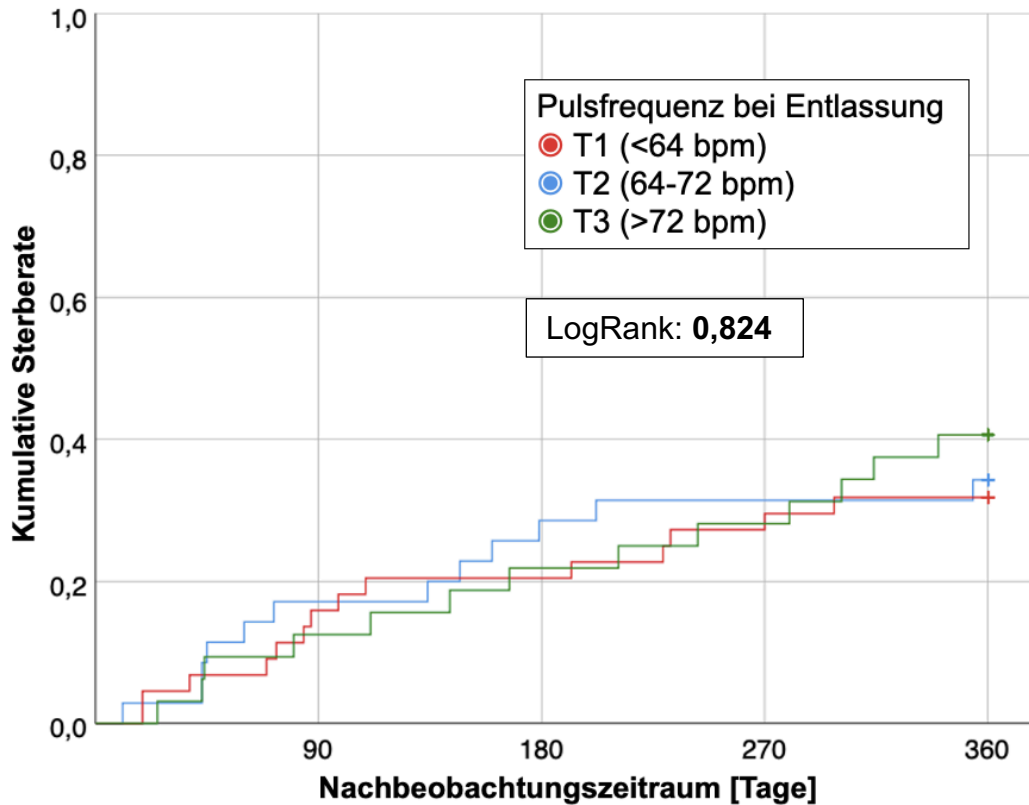
Modell	Prädiktor	HR	95% KI	p-Wert
I	Normofrequent	(Referenz)		
	Bradykard	1,09	0,67 – 1,76	0,724
	Tachykard	1,73	1,14 – 2,62	0,010
II	Normofrequent	(Referenz)		
	Bradykard	1,28	0,67 – 2,45	0,456
	Tachykard	2,35	1,35 – 4,09	0,002
	Geschlecht	1,41	0,86 – 2,30	0,172
	Alter	1,05	1,02 – 1,08	0,002
	NYHA	1,37	0,88 – 2,13	0,170
	NT-pro-BNP	1,00	1,00 – 1,00	<0,001

Ergebnisse

Modell	Prädiktor	HR	95% KI	p-Wert
III	Normofrequent	(Referenz)		
	Bradykard	1,03	0,64 – 1,66	0,909
	Tachykard	1,97	1,29 – 3,00	0,002
	Geschlecht	1,08	0,74 – 1,59	0,677
	Alter	1,04	1,02 – 1,07	<0,001
	CCI	1,29	1,18 – 1,42	<0,001

HR: Hazard Ratio; 95% KI: Konfidenzintervall von 95%

Cox-Proportional-Hazard-Modell II adjustiert für Geschlecht, Alter, NYHA-Klasse und NT-pro-BNP bei Aufnahme / Cox-Proportional-Hazard-Modell III adjustiert für Geschlecht, Alter und CCI



Fallzahl					
T1	35	29	25	24	23
T2	44	37	35	32	30
T3	32	28	25	23	19

Abb. 45: Kumulative Sterberate innerhalb eines Jahres in Abhängigkeit von der Pulsfrequenz bei Entlassung, eingeteilt in drei Gruppen und nach Ausschluss der Patienten ohne CIED (Kaplan-Meier-Diagramm)

3.3.4 Zusammenfassung der Ergebnisse

Nach gründlicher Durchsicht der hier präsentierten Ergebnisse kann festgehalten werden, dass die Pulsfrequenz bei Aufnahme der Patienten keinen signifikanten Einfluss auf das 1-Jahres-Überleben hatte. Dies zeigte sich sowohl in der Gesamtanalyse als auch in der Analyse der Subkohorten mit und ohne CIED. Lediglich die Subgruppenanalyse der Patienten ohne jegliches CIED erbrachte nach Adjustierung für Geschlecht, Alter und CCI ein signifikant schlechteres Überleben der Patienten, welche

initial während der akuten Phase der Baselinehospitalisierung eine tachykarde Herzfrequenz aufwiesen. Dahingegen hatte die Pulsfrequenz, mit der die Patienten nach Hause entlassen wurden, sehr wohl einen entscheidenden Einfluss auf die Mortalität. So war besonders die tachykarde Gruppe (T3-Gruppe) bei Entlassung von einer höheren Mortalität innerhalb eines Jahres betroffen. Dies erwies sich als besonders signifikant nach Aufspaltung der Patienten in die Subkohorte mit und ohne CIED. Der genannte Effekt war besonders in der Gruppe ohne CIED signifikant ($p=0,021$), wohingegen die Gruppe mit CIED hier keinen Unterschied zeigte ($p=0,824$).

Um eine Verbindung zwischen den initialen und letzten Herz- und Pulsfrequenzen herzustellen wurden die täglichen Pulsfrequenzen der Patienten betrachtet. Hierbei stellte sich heraus, dass die Patienten mit einem CIED besonders in den ersten vier Tagen, aber generell gesehen auch über den gesamten Aufenthalt, eine niedrigere Pulsfrequenz aufwiesen. Dies wurde anschließend durch eine Subgruppen-Analyse weiter spezifiziert, wobei sich herausstellte, dass besonders die Patienten mit R-Modus eine niedrigere Pulsfrequenz zeigten. Zusätzlich wurde ersichtlich, dass besonders eine Absenkung der Pulsfrequenz gen Entlassung, welche bei den Patienten ohne CIED deutlich sichtbar wurde, bei den Patienten mit R-Modus ausblieb. Darauffolgend wurden vor der erneuten Analyse die Patienten mit R-Modus ausgeschlossen. In Abbildung 46 ist eine Modulation von Abbildung 34. Hierbei wurde erneut die Pulsfrequenzen der ersten fünf Tage zwischen den Patienten mit CIED und ohne CIED verglichen. Hierbei wurden allerdings die Patienten mit R-Modus von der Analyse ausgeschlossen.

Ergebnisse

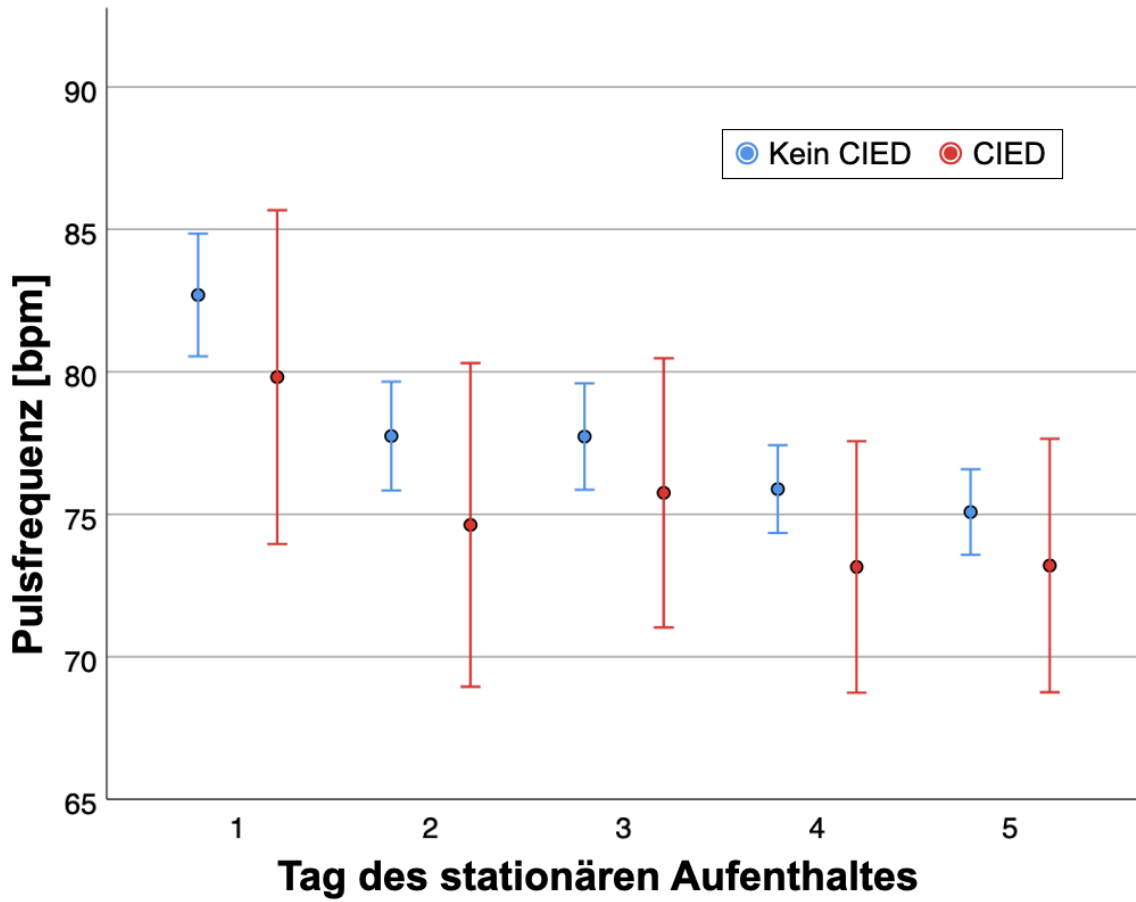


Abb. 46: Täglich gemessene Pulsfrequenzen der ersten fünf Tage nach Indexhospitalisierung in Abhängigkeit von dem Vorhandensein eines CIED nach Ausschluss der Patienten mit R-Modus (MW \pm SD)

So konnte hier gezeigt werden, dass sich nach Ausschluss der Patienten mit R-Modus die Pulsfrequenzen der Patienten mit und ohne CIED angleichen und auch ein Abfall gen Entlassung der Patienten zu verzeichnen war.

4 Diskussion

4.1 Das Patientenkollektiv des AHF-Registers

Die 623 Patienten, welche im Zeitraum vom 26.08.2014 bis 02.01.2018 in das AHF-Register aufgenommen wurden, konnten detailliert phänotypisiert werden. Dabei lag das Durchschnittsalter des AHF-Kollektivs mit 74 Jahren etwas höher als das Alter in vergleichbaren Studien, während der männliche Anteil an Studienteilnehmern mit 61 % vergleichbar war (14, 109-112). Die LVEF des Kollektivs war mit 46 % sehr gut vergleichbar mit diesen früheren Studien, lediglich die *IN-HF-Studie* (*Italian Network on Heart Failure Studie*), ein italienisches Patientenkollektiv, wies mit 38 % LVEF eine niedrigere LVEF auf (112). Im AHF-Register Würzburg wurde bewusst die Unterteilung in Patienten mit HFrEF und Patienten mit HFpEF gewählt. Die Unterkategorie HFmrEF wurde zu den Patienten mit HFrEF addiert, da in vorherigen Studien gezeigt werden konnte, dass die Patientencharakteristika von HFrEF und HFmrEF nahezu identisch waren (113) und sich die Aussagekraft bezüglich dieser Patientenkohorte, aufgrund der geringen Fallzahlen, vermutlich auch in dieser Kohorte als minimal herausgestellt hätte. Weiterhin ist bekannt, dass die Rate an Patienten mit einer dekompensierten Herzinsuffizienz deutlich größer ist als die einer neu aufgetretenen Herzschwäche. So war bei der *EHFS-II-Studie* (*EuroHeart Failure Survey II Studie*) bei 35 % der Patienten, bei der *ADHERE-Studie* (*Acute Decompensated Heart Failure National Registry-Studie*) bei 25 % der Patienten und bei der *OPTIMIZE-HF-Studie* (*Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure*) nur bei 13 % der Patienten die Herzinsuffizienz neu aufgetreten und war somit vorher nicht bekannt (14, 114). Dies erschien deckungsgleich mit den gezeigten Ergebnissen aus dem AHF-Register, wobei 20 % der eingeschlossenen Patienten an einer neu aufgetretenen Herzinsuffizienz erkrankt waren. Bezüglich der Vorerkrankungen können die erhobenen Daten sehr gut mit anderen Studien in Einklang gebracht werden. So war mit Abstand die führende Komorbidität die arterielle Hypertonie, gefolgt von einer koronaren Herzkrankheit, dem Vorhofflimmern und dem Diabetes mellitus (siehe Abbildung 12). In Anbetracht der in dieser Arbeit berichteten Herz- und Pulsfrequenzdaten ist zu erwähnen, dass diese bei den bereits vorhandenen Studien rar waren und somit schlecht in Vergleich gebracht werden können. Lediglich das italienische AHF-Register zeigte eine durchschnittliche Aufnahme-Herzfrequenz von 90 bpm, was weitestgehend den hier beschriebenen Resultaten, mit 86 bpm, entspricht (112). Zu Pulsfrequenzdaten, welche gemittelt über den stationären Aufenthalt erfasst wurden, liegen nach der Recherche anderer Arbeiten bisher keine Vergleichsdaten vor.

Bezüglich der klinischen Endpunkte wurden in vorherigen Studien hohe intrahospitale Sterberaten beobachtet. So berichtete das *ADHERE-Register* und die *OPTIMIZE-HF-Studie* (Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure) über intrahospitalen Todesraten von 4 % und die *EHFS-II-Studie* über sogar 7 % intrahospital verstorbenen Patienten. Dieses Ereignis trat im AHF-Register Würzburg nur in 2 % der Fälle auf, was in etwa der Hälfte bis zu einem Drittel der anderen Register entspricht (114). Hingegen ist zu nennen, dass die Sterberate mit 26 % innerhalb eines Jahres, im Vergleich zu den bereits vorhandenen Studien aus Italien und Europa, um 2 % beziehungsweise 5 % höher liegt (111, 112).

4.2 Cardiovascular implantable electronic device

4.2.1 Vorhandensein eines CIED

Bereits mehrere Studien haben eine Verbesserung der Lebensqualität, aber auch der Überlebenschancen durch die Implantation von CIEDs, im Vergleich zur alleinigen medikamentösen Therapie, gezeigt (41, 56, 59, 115). Dabei ist zu beachten, dass diese Geräte besonders bei Patienten mit einer chronischen, vorbestehenden Herzinsuffizienz untersucht wurden. Die Datenlage zur Beobachtung dieser kardial wirksamen, elektronischen Geräte bei der akuten Herzinsuffizienz ist allerdings rar. So wurde zwar in größeren Registern zur Untersuchung der akuten Herzinsuffizienz von Patienten mit Schrittmachern oder anderen Geräten gesprochen, diese teilweise aber nicht näher differenziert. So war etwa ein Viertel des *ADHERE-Registers* Träger eines kardialen Gerätes. In dem *EHFS-II-Register* hatten nur 9 % der Probanden ein kardiales Gerät implantiert (14, 110). Lediglich das italienische Register *IN-HF-Register* gab nähere Angaben zu den verschiedenen Geräten. Hierbei waren insgesamt 15 % *Device*-Träger (112). So lassen sich die Daten des AHF-Registers Würzburg mit 18 % CIED-Trägern sehr gut in die erwähnten Studien einfügen und mit diesen vergleichen. Auch die vorgefundene Geschlechterverteilung spiegelt sehr gut die Verteilung in anderen Studien wider. So waren die Patienten mit CIED in 78 % der Fälle männlich, während in der Vergleichsgruppe, ohne CIED, nur etwas mehr als die Hälfte (57%) dem männlichen Geschlecht angehörten. Zu erwähnen ist besonders, dass die Patienten mit CIED eine schlechtere LVEF aufwiesen, und somit häufiger der Gruppe HFrEF angehörten. Diese waren seltener von einer neu aufgetretenen Herzinsuffizienz betroffen, hatten eine schlechtere Nierenfunktion, litten deutlich häufiger an einer Herzklappenerkrankung und vor allem einer Kardiomyopathie, waren zwei Tage länger hospitalisiert und wiesen eine

niedrigere Herzfrequenz bei Aufnahme auf. All das zusammengefasst legt die grundlegende Annahme nahe, dass Patienten mit einem CIED insgesamt schwerer und multipler erkrankt sind als die Vergleichsgruppe.

So brachte bereits der bloße Vergleich der Patienten mit und ohne CIED ein interessantes Ergebnis hervor. Wie in Abbildung 17 zu sehen ist, hatten die Patienten mit CIED eine signifikant schlechtere 1-Jahres-Mortalität als die Patienten ohne ein solches. Mögliche Erklärungsansätze für dieses Phänomen sollen nun im Folgenden erörtert und beleuchtet werden.

4.2.2 Einfluss der CIED-Art

In der vorliegenden Arbeit wurden die Patienten mit CIED nochmals in drei Gruppen unterteilt. Patienten mit einem RV-Schrittmacher, mit einem alleinigen ICD oder einem Kombigerät aus CRT mit ICD-Funktion. Hierbei gilt es zu betonen, dass alle Patienten mit einem CRT auch eine ICD-Funktion aufwiesen. So lag bei allen Patienten der CRT-Gruppe ein CRT-D. Das war ein interessanter Befund, da es keine Patienten mit einem CRT-P-Device gab. So trugen im *IN-HF-Register (Italian Network on Heart Failure Studie)* 4 % ein CRT-D und 2 % ein CRT-P Gerät (112). Hier wäre als Erklärungsansatz zu benennen, dass es bei einer einmaligen Implantation eines CRT-Gerätes sinnvoll ist, die Möglichkeit einer Defibrillationsfunktion zu implantieren und zu aktivieren. So sind mittlerweile kaum mehr reine CRT-P-Geräte, ohne Defibrillationsfunktion, auf dem Markt. Im hier vorliegenden AHF-Register waren 6 %, somit 37 Patienten, Träger eines CRT-D. Bei der Betrachtung von Abbildung 21 wird ersichtlich, dass die Patienten mit CRT-D-Device und RV-Schrittmacher ein schlechteres 1-Jahres-Überleben aufwiesen als die Referenzgruppe, ohne jegliches Device. Zusätzlich hatten Patienten mit einem ICD einen kleinen, aber relevanten Überlebensvorteil. So wurde in anderen Register-Studien zur chronischen Herzinsuffizienz gezeigt, dass sich die Implantation eines CRT-P, aber vor allem eines CRT-D Gerätes, positiv auf die Lebensqualität und die primären Endpunkte bezüglich des Versterbens auswirkten (116, 117). Es gilt allerdings zu beachten, dass die Indikation zur Implantation kritisch und sorgfältig gestellt werden muss. So empfiehlt die ESC in den neuen Leitlinien eine CRT-Implantation besonders bei einer LVEF unter 35 %, einer QRS-Dauer von mehr als 150 ms oder einer nachgewiesenen asynchronen Pumpfunktion, trotz ausgeschöpfter medikamentöser Therapie (118). Zusätzlich ist eine relative Indikation zur Neuimplantation oder zum Aufrüsten eines bestehenden Schrittmachers gegeben, wenn von der Notwendigkeit einer ventrikulären Stimulation bei einem hochgradigen AV-Block mit eingeschränkter

LVEF ausgegangen wird. Die Indikation zur Implantation sollte sorgfältig abgewogen werden, da eine fehlerhafte Indikationsstellung zu einer Verschlechterung der Lebensqualität und vor allem der Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten führen kann (72, 74, 75). So wurde die Kohorte der CRT-D Patienten im AHF-Register besonders auf das Vorhandensein dieser Kriterien geprüft, wodurch sich herausstellte, dass die vorausgesetzten Parameter, der soeben genannten Indikationen, in den meisten Fällen erfüllt waren. Die mittlere LVEF der 37 Patienten mit CRT-D lag bei 25 %. Circa 90 % wurden in die NYHA-Gruppen III oder IV eingeteilt und die mittlere QRS-Dauer wurde mit 169 ms ermittelt (vgl. Abbildung 19). Hinzu kam, dass die Auslastung der CRT-D Geräte bei 97,3 % lag, was bedeutet, dass zum Zeitpunkt der Aufnahme in der internistischen Notaufnahme der Universitätsklinik Würzburg, beinahe alle Patienten der CRT-D Gruppe von ihrem Gerät stimuliert wurden und von der biventrikulären Stimulation profitierten. Dies spricht dafür, dass die Indikationsstellung im Vorfeld, bei den Patienten mit CRT-D, größtenteils gerechtfertigt war und hier vermutlich nicht der Grund für das schlechte Abschneiden in der Überlebenszeitrechnung liegt. Zusätzlich ist aufgrund der Indikationskriterien für eine CRT-D-Implantation davon auszugehen, dass diese Patienten insgesamt schwerer erkrankt sind. Hier konnte allerdings nach Adjustierung für Geschlecht, Alter und CCI gezeigt werden, dass die Übersterblichkeit der CRT-D-Patienten auch nach Modellierung der Analyse noch signifikant vorhanden war.

Patienten mit einem RV wiesen, im Vergleich zu den CRT-D Patienten, eine deutlich bessere LVEF auf und waren häufiger der HFpEF-Gruppe zugehörig. Allerdings ist zu erwähnen, dass sich in RV-Kohorte alle Patienten auf die NYHA-Klassen III und IV verteilten, sich die Länge der Hospitalisierung länger als die der Referenzgruppe darstellte und die Sterberate im Vergleich zur Referenzgruppe ohne CIED höher lag. Lediglich die ICD-Gruppe erwies sich, bei Blick auf das 1-Jahres-Überleben, mit ihren 28 Teilnehmern als vergleichbar mit den Patienten ohne CIED. Hier lag die LVEF ähnlich niedrig wie bei den CRT-D Patienten, allerdings wurden nur 28,6 % der Patienten der höchst-symptomatischen NYHA-Klasse IV zugeordnet. Bei genauerer Betrachtung der Ergebnisse fällt allerdings ein Merkmal auf, welches die Patienten der Gruppe mit RV-Stimulation und CRT, von denen ohne jegliches CIED und mit ICD unterscheidet und auch in der weiterführenden Darlegung und Diskussion über die Ergebnisse einen entscheidenden Faktor spielt. Die Herzfrequenz bei Aufnahme ins Krankenhaus bei akuter Herzinsuffizienz lag, wie in Abbildung 20 ersichtlich, in der Referenzgruppe und bei den Patienten mit ICD bei 87 bpm. Im Vergleich hierzu wiesen die beiden anderen

Subgruppen eine mehr als 10 bpm niedrigere Herzfrequenz auf (Herzfrequenz von RV: 77 bpm und von CRT-D 76 bpm).

4.2.3 Einfluss des Schrittmachermodus

Trohmann *et al.* konnten 2020 zeigen, welche verschiedenen Ansätze und Möglichkeiten es gibt, Patienten mit einer chronotropen Inkompetenz die Möglichkeit der Herzfrequenz-Adaptation zurückzugeben (88). So wurden anfangs Geräte mit einem XL-Sensor entwickelt, welche bei sportlicher Aktivität mit körperlicher Bewegung, dem Patienten die Chance der Herzfrequenzsteigerung und somit einer besseren Belastbarkeit bieten (90). Schnell wurde klar, dass diese Funktion zwar schnell reagiert, aber leider keine physiologische Adaptation an die körperliche Aktivität darstellt, weshalb es anschließend zu verschiedenen Weiterentwicklungen des R-Modus kam. Hierdurch wurden Geräte wie der MV-Sensor und die CLS entwickelt. So wurden auch diese *Devices* mittlerweile bei der chronischen Herzinsuffizienz mehrfach getestet und haben daher ihren festen Stellenwert bei der Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz, da sie die Lebensqualität verbessern und die körperliche Belastbarkeit im Alltag von Patienten mit einer bekannten Herzschwäche steigern können (82, 119). Fragestellung dieser Arbeit war unter anderem herauszufinden, welchen Stellenwert diese herzfrequenzadaptive Stimulation bei Patienten mit akuter Herzinsuffizienz hat und wie sie sich bei einer Dekompensation auswirkt. So konnte durch Coenen *et al.* gezeigt werden, dass lediglich die CLS bei mentalem Stress, und somit ohne körperliche Bewegung, eine adäquate Herzfrequenzsteigerung bewirkt (97). Im Rahmen der *PROVIDE-Studie (Protos CLS Validation for Improvement in Day-to-day Exercise)* wurde untersucht, wie stark die Herzfrequenz bei mentalem Stress, in diesem Falle herbeigeführt durch Mathematikaufgaben, ansteigen kann. Hier stellte sich heraus, dass dies bei einem CLS-Gerät durchaus adäquat stattfand, während es bei den XL-Sensoren zu einer kaum wahrnehmbaren Stimulation kam. Untersucht wurden 131 Patienten mit einem mittleren Alter von 72 Jahren. 57 % der Kohorte war dem männlichen Geschlecht angehörig und 73 % gehörten der NYHA-Klasse I oder II an. Das Studienalter der AHF-Probanden von 74 Jahren lässt sich sehr gut mit der genannten Kohorte der Studie vergleichen, wohingegen im Würzburger-Register 84 % der Patienten männlich waren und nur etwa knapp 3 % der NYHA-Gruppe I und II zugehörten. Dies ist aber sehr wahrscheinlich dem Umstand geschuldet, dass die *PROVIDE-Studie (Protos CLS Validation for Improvement in Day-to-day Exercise)* die chronische, kompensierte Herzinsuffizienz

betrachtete und es sich im Rahmen dieser Arbeit um Patienten handelte, welche an einer akuten Herzinsuffizienz litten.

Eine weitere Studie aus dem Jahr 2007 von Chandiramani *et al.* untersuchte im Rahmen der *ER-Studie (emotional response)* die Herzfrequenzreaktion von Patienten mit einem XL-Sensor im Vergleich zu einem CLS-Gerät. Auch hierbei stellte sich heraus, dass lediglich das CLS-Gerät zur adäquaten Reaktion, auf einen mentalen Reiz, führte. Allerdings handelte es sich auch hierbei um eine Studie zur chronischen Herzinsuffizienz.

Bei Betrachtung der oben gezeigten Ergebnisse muss beachtet werden, dass Patienten mit einem R-Modus im AHF-Register lediglich herzfrequenz-adaptierte Geräte in Form eines XL-Sensors besaßen. So kommen in den hier dargestellten Ergebnissen weder Patienten mit einem MV-Sensor noch einem CLS-Gerät vor. Dies war in erster Linie verwunderlich, da besonders der MV-Sensor bereits seit mehreren Jahren erhältlich und erprobt ist.

Interessanterweise konnte in Tabelle 9 gezeigt werden, dass die Altersverteilung der verschiedenen Gruppen, aufgeteilt anhand des Schrittmachermodus, sehr homogen war. Die LVEF in der Gruppe mit R-Modus zeigte vergleichbare Ergebnisse wie die Referenzgruppe. Des Weiteren wurde ersichtlich, dass Patienten mit XL-Sensor in Bezug auf das Vorerkrankungsprofil homogen mit den weiteren Gruppen auftraten. So konnte anhand der gegebenen klinischen Charakteristika anfangs kein direkter kausaler Zusammenhang gefunden werden, warum diese Patienten ein derart schlechtes Outcome aufwiesen. Erst bei Betrachtung von Abbildung 25 und Tabelle 11 fiel ein gravierender Unterschied der Gruppen auf. Es zeigte sich bei Aufnahme eine etwa 15 bpm niedrigere Herzfrequenz in der Kohorte mit R-Modus im Vergleich sowohl mit der Referenzgruppe als auch mit den beiden anderen Schrittmachergruppen. So sind die Herzfrequenzen der Patienten ohne R-Modus-Stimulation sehr gut vergleichbar mit anderen Studien, welche die Herzfrequenz bei Aufnahme und akuter Dekompensation einer Herzinsuffizienz aufzeigten (102, 104). Hier konnte in einigen Studien gezeigt werden, dass eine höhere Herzfrequenz, bei Aufnahme in das Krankenhaus, ein prognostisch günstiger Faktor war. Dies muss unbedingt separat zu den Gegebenheiten bei der chronischen Herzinsuffizienz gesehen werden, worauf im Kapitel 4.3.3 nochmals detailliert eingegangen wird. Hier wird zu einem chronisch-kompensierten Zeitpunkt, zur Reduktion der mechanischen Belastung des Herzens, eine möglichst niedrige Herzfrequenz als prognostisch günstig angesehen. Bei der weiteren Interpretation der Ergebnisse und gesonderten Betrachtung von Abbildung 37 ist zu erkennen, dass die

Aufnahme-Herzfrequenz der R-Modus Patienten, im Vergleich zu der restlichen Studienpopulation, deutlich niedriger lag und anschließend im Verlauf des hospitalen Aufenthaltes relativ konstant auf einem Niveau blieb. So ist bei den anderen Patienten erkennbar, dass es zu einer höheren Herzfrequenz bei Aufnahme, im Sinne einer Dekompensation und somit einer Stressreaktion, kam und diese im Verlauf der ersten Tage im Krankenhaus, im Rahmen der Rekompensation, wieder abnahm. Ein Versuch dieses beobachtete Phänomen zu erklären ist die benötigte Bedarfstachykardie, welche bei akuter, kardialer Dekompensation von Nöten ist. So ist die Herzleistung im akuten Fall eingeschränkt und das Schlagvolumen nimmt ab. Die physiologische Reaktion darauf ist eine Tachykardie, welche die absinkende Kontraktionskraft kompensiert und die Versorgung des Körpers mit Sauerstoff vorübergehend sicherstellt. Diese Bedarfstachykardie ist eine übliche Reaktion des Körpers auf eine Stresssituation, welche täglich, in gewissem Maße, bei jedem gesunden Menschen, abläuft. Bei den Patienten mit chronotroper Inkompetenz ist dieser Mechanismus allerdings gestört. Die Generierung der genannten Bedarfstachykardie und somit eines ausreichenden Herzminutenvolumens ist nicht möglich. Hier sollte der R-Modus des Schrittmachers aktiv werden und die Herzfrequenz modulieren. Das entscheidende Problem hierbei ist allerdings, dass der Schrittmacher in der Dekompensationssituation diese akute Lebensbedrohung nicht erkennt und die Herzfrequenz nicht ansteigen lassen kann, da es sich um einen XL-Sensor handelt. So benötigt das Gerät für eine Aktivitätssteigerung eine mechanische Beschleunigung. Diese ist aber bei einem Patienten mit den Symptomen einer akuten Herzschwäche nicht gegeben, da sich dieser aufgrund von Dyspnoe, Brustschmerzen oder anderen auftretenden Symptomen nicht bewegen, sondern ganz im Gegenteil, eher ruhig verhalten wird. Somit kann der eingebaute Schrittmacher nicht seiner Funktion nachkommen und das Herz nicht dementsprechend stimulieren.

4.3 Herzfrequenz

4.3.1 Herzfrequenz bei Klinikaufnahme

Angelehnt an das kontrovers diskutierte Thema der Herzfrequenz, zum Zeitpunkt der Klinikaufnahme, bei Patienten mit akuter Herzinsuffizienz, konnten die Ergebnisse aus dem AHF-Register die Aussage der Publikation von Rosa *et al.* vorerst stützen. Diese zeigte, dass die Herzfrequenz bei Aufnahme allein keinen signifikanten Einflussfaktor auf das Überleben innerhalb eines Jahres darstellt (103). Bei Betrachtung der

Patientencharakteristika der genannten Studie und des AHF-Registers Würzburg zeigten sich deutliche Ähnlichkeiten. So waren die Patienten in der AHF-Studie im Schnitt um lediglich zwei Jahre älter, die Anzahl an Männern war sehr identisch und auch die bei Rosa *et al.* gemessene LVEF lag mit 45 % den, im AHF-Register gemessenen, 46 % sehr nahe. Leider wurde in der genannten Publikation keine Aussage über das Vorhandensein von Patienten mit einem CIED gemacht. Aus diesem Grund wurden anschließend nur die 511 Patienten der Gesamtkohorte untersucht und es wurden alle Patienten mit CIED aus der Analyse ausgeschlossen. Hierdurch ergab sich, in einem adjustierten Cox-Proportional-Hazard-Modell, ein anderes Ergebnis, welches mit den Erkenntnissen von Abraham *et al.* und Bui *et al.* verglichen werden kann (101, 120, 121). So zeigte sich in Abbildung 33 eine Kaplan-Meier-Kurve, welche deutlich aussagt, dass die Patienten mit bradykarden Herz-Kreislauf-Verhältnissen bei Aufnahme einen Überlebensvorteil gegenüber denen mit tachykarden Herzfrequenzen haben. Jarkovsky *et al.* zeigten als Ausschnitt des *AHEAD-Registers (Acute heart failure database-Register)* 2020, dass Patienten mit einer akuten Herzinsuffizienz ein signifikant schlechteres 12-Monats-Überleben aufwiesen, je höher ihre Herzfrequenz bei Aufnahme war. So handelte es sich hierbei um eine tschechische multizentrische Studie, welche insgesamt 2335 Patienten einschloss. Diese waren im Median 71 Jahre alt, in 58 % der Fälle männlich und hatten eine durchschnittliche Aufnahme-Herzfrequenz von 88 bpm. Die LVEF betrug im Median 37 % und knapp 50 % der Patienten waren zum Zeitpunkt der Hospitalisierung mit Beta-Blockern vorbehandelt. 15 % der Patienten starben innerhalb der ersten sechs Monate nach Krankenhausaufnahme und 22 % innerhalb der ersten zwölf Monate. Verglichen mit den vorliegenden Daten aus dem AHF-Register Würzburg zeigten sich somit sehr homogene Ergebnisse. So lag das mittlere Alter im Vergleich bei 74 Jahren, die LVEF war mit 49 % etwas höher und der Anteil an Männern mit 56 % vergleichbar. Ebenso lag die Herzfrequenz bei Aufnahme mit 87 bpm auf einem ähnlichen Niveau. Bei Betrachtung der Mortalität ergaben sich auch hier identische Werte. So starben in beiden Kohorten innerhalb der ersten sechs Monate 15 % der Patienten. Nach zwölf Monaten waren im *AHEAD-Register* noch 78 %, im AHF-Register noch 76 % der Patienten am Leben. Lediglich die Anzahl an vorbehandelten Patienten mit Beta-Blockern stellten sich etwas divergierend dar. So waren vor der stationären Aufnahme im AHF-Register bereits 65 % der Patienten mit einem Beta-Blocker vorbehandelt, während im *AHEAD-Register* deutlich weniger Patienten bereits einen Beta-Blocker einnahmen. Anzumerken ist allerdings noch, dass das *AHEAD-Register* lediglich Patienten mit einem Sinusrhythmus einschloss,

wohingegen in den Analysen des AHF-Registers sowohl Patienten mit Sinusrhythmus als auch Vorhofflimmern enthalten waren.

Lourenco *et al.* erklärten, entgegen der soeben behandelten Annahme, dass eine höhere Herzfrequenz eine protektive Wirkung nach sich ziehen würde. So wurde behauptet, dass Patienten mit einer höheren Herzfrequenz eine bessere Überlebenschance hatten, da sie befähigt waren, eine bedarfsgerechte Tachykardie herbeizuführen und somit ihr Herzzeitvolumen aufrecht zu erhalten. Hierbei wurden 564 Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von 78 Jahren und einem Anteil von 44 % an Männern bezüglich ihrer Überlebenschancen, in Abhängigkeit von der Herzfrequenz bei Aufnahme, analysiert. Hierbei zeigte sich bereits ein etwas älteres Kollektiv und ein deutlich geringerer Anteil an Männern als im Register aus Würzburg. Die Herzfrequenz bei Aufnahme war mit 87 bpm identisch, allerdings unterschied sich die Anzahl an Patienten mit vorbestehender Beta-Blocker-Therapie deutlich. Auch die verstorbenen Patienten waren im portugiesischen Register deutlich höher. So starben dort bereits 4 % intrahospital und 36 % innerhalb eines Jahres nach Indexhospitalisierung (im Vergleich zum AHF-Register: 2% intrahospital und 24% innerhalb eines Jahres). Es wurden hierbei leider keinerlei Aussagen über CIEDs gemacht, allerdings enthielt das Register sowohl Patienten im Sinusrhythmus als auch mit Vorhofflimmern. So ist, aufgrund des Aufbaus des Patientenkollektivs, ein uneingeschränkter Vergleich mit dem AHF-Register schwierig, obwohl beide Kernaussagen durchaus in Einklang gebracht werden können. So wurde weiter von einer schlechteren Überlebenschance der Patienten mit bradykarderen Herzfrequenzen bei Aufnahme berichtet und dies mit ihrer potenziell vorhandenen, chronotropen Inkompetenz erklärt. Auch diese Beobachtung konnte im AHF-Register Würzburg festgestellt werden. Besonders bei den Patienten mit einem R-Modus fiel diese Übersterblichkeit besonders auf. So kann hier die Verbindung der beiden Studien aufgrund der Indikation für einen R-Modus (chronotrope Inkompetenz) hergestellt werden. Bei gemeinsamer Betrachtung von Abbildung 26 und 39 wird ein entscheidendes Problem sichtbar, welches der R-Modus, in der Ausführung eines XL-Sensors, mit sich bringt. Hier ist das auffällig schlechte Überleben der R-Modus Patienten und gleichzeitig deren Herzfrequenzen im Vergleich zu den anderen Patienten in den ersten Tagen nach Hospitalisierung zu sehen. Der Vergleich dieser zwei Kohorten ist nicht uneingeschränkt möglich, da die R-Modus Patienten mit einem durchaus heterogenen Kollektiv aller restlichen Patienten verglichen werden. Dennoch wurde hier ein entscheidender Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen dargestellt, welcher bei dem Versuch, eine Erklärung für das beobachtete Phänomen zu finden, unbedingt

bedacht werden sollte. So zeigte sich die niedrige Herz- und Pulsfrequenz bei den R-Modus Patienten bereits am ersten Tag, während hier die anderen Kohorten in ihrer Dekompensationsphase vermutlich von der Bedarfstachykardie profitierten.

4.3.2 Pulsfrequenz während der Hospitalisierung

Bei der Überlegung, wie sich die Pulsfrequenz der Patienten mit und ohne CIED über den stationären Aufenthalt entwickelt, wurde Abbildung 35 angefertigt. So wurde von Lancellotti *et al.* und Ancion *et al.* zwar untersucht, welcher Zeitrahmen besonders hervorzuheben ist, wenn es um die Pulsfrequenzmessung geht, allerdings konzentrierten sich beide Studien auf einen festgelegten Zeitrahmen. So wurde im Zeitraum von 24 bis 36 Stunden nach Aufnahme und am vierten Tag der Hospitalisierung die Pulsfrequenz gemessen (104, 122). In der vorliegenden Arbeit soll aber ein durchschnittlicher Verlauf der Pulsfrequenz, während der Hospitalisierung und somit der Rekompensation, gezeigt werden. Hierbei wurde besonders viel Wert darauf gelegt die Patienten mit und ohne CIED zu vergleichen. Dies liegt daran, dass davon ausgegangen werden kann und auch gezeigt wurde, dass Patienten mit einem CIED häufiger bradykardisierende Medikamente, im engeren Sinne Beta-Blocker, Antiarrhythmika und Ivabradin erhalten als die Patienten ohne CIED (vergleiche Tabelle 5). So wurde entschieden, dass besonders diese beiden Patientengruppen getrennt werden, da hier ein Indikationsbias vorlag.

Besonders hervorzuheben und zu diskutieren sind die Abbildungen 38 und 40 mit dem Pulsfrequenzverlauf der verschiedenen Schrittmacherfunktionalitäten. So wurde in Abbildung 40 sichtbar, dass die Patienten mit einem frequenzadaptierbaren CIED im Vergleich zu den übrigen CIED Patienten eine, über den Verlauf gesehen, niedrigere Pulsfrequenz aufwiesen. Zwar fehlte bei beiden Gruppen weitestgehend ein Abfall der Pulsfrequenz gegen Ende der Hospitalisierung, allerdings befanden sich die R-Modus-Patienten grundsätzlich auf einem niedrigeren Pulsfrequenz-Niveau. Noch gravierender wird dieser Umstand bei Betrachtung von Abbildung 39. Hier wurden nun die 37 R-Modus Patienten mit der restlichen Gesamtkohorte verglichen. Hierbei zeigte sich, dass die Patienten ohne R-Modus – somit alle Patienten ohne CIED oder mit VVI- oder DDD-Stimulation – eine deutlich erhöhte Pulsfrequenz zu Beginn der Hospitalisierung hatten, welche allerdings gegen Ende des stationären Aufenthaltes absank. Dies wird im Rahmen der verschiedenen Phasen der akuten Herzinsuffizienz als Rekompensation gesehen, in welcher sich der Körper erholt, wieder seinen Grundzustand annimmt und keine Bedarfstachykardie mehr benötigt. Nun gilt es, die fehlende Tachykardie der R-

Modus Patienten und deren signifikant schlechteres Überleben innerhalb eines Jahres (Abbildung 26) in Einklang zu bringen. Entscheidender Faktor für die Implantation eines CIED mit R-Modus-Funktion ist die chronotrope Inkompetenz der Patienten, welche bei der chronischen Herzinsuffizienz gehäuft auftritt (82). Besonders diese chronotrope Inkompetenz wird den Patienten bei der akuten Dekompensation einer bestehenden Herzinsuffizienz zum Verhängnis und lässt den Patienten nicht adäquat auf diese akute Verschlechterung der hämodynamischen Funktion reagieren. Der Körper benötigt in dieser Situation ein erhöhtes Herzzeitvolumen, welches aufgrund der Herzinsuffizienz nicht über das Schlagvolumen, sondern lediglich über die Pulsfrequenz generiert werden kann. Ist allerdings auch dieser Mechanismus, aufgrund des fehlenden Erkennens des Schrittmachers, nicht im Stande eine adäquate Pulsfrequenzsteigerung zu erzielen, so gleitet der Patient zunehmend in eine kardiale Pumpschuld und es kommt zu einer weiteren Verschlechterung der Herzinsuffizienz. Besonders die Gegebenheit, dass es sich bei den R-Modus-Geräten der betroffenen 37 Patienten des AHF-Registers nur um XL-Sensoren handelt, macht diese Theorie sehr wahrscheinlich, da diese zwar schnell reagieren, allerdings eine mechanische Stimulation durch Bewegung benötigen (84, 85).

4.3.3 Pulsfrequenz bei Entlassung

Auf die Rekompensation der Patienten, während der Hospitalisierungs-Phase, folgt die Übergabe der Patienten in die ambulante Versorgung und es erfolgt somit der Kreisschluss mit der chronisch-kompensierten Herzinsuffizienz. Besonders in dieser Phase ist die Pulsfrequenz der Patienten wichtig, wie bereits vorherige Studien nahelegten. So zeigten Park *et al.* in einer Studie zu diesem Thema, dass sich eine niedrige und gut eingestellte Pulsfrequenz bei Entlassung, protektiv auf das Überleben innerhalb eines Jahres auswirkte. Im Rahmen des *KorAHF-Registers (Korean Acute Heart Failure)* wurden über 5600 Patienten eingeschlossen und deren Pulsfrequenz bei Entlassung miteinander verglichen. Das durchschnittliche Alter war mit 67 Jahren um 6 Jahre jünger als im AHF-Register und die Geschlechterverteilung war mit 60 % männlicher Probanden identisch. Besonders auffällig war eine deutlich eingeschränkte LVEF bei den koreanischen Studienteilnehmern mit 28 %. Die Pulsfrequenz lag wiederum mit 86 bpm auf dem gleichen Niveau wie bei den Studienteilnehmern aus Würzburg. Auch die Studienpopulationen bei den Publikationen von Laskey *et al.* und Rosa *et al.* können mit der Kohorte aus Würzburg in Einklang gebracht werden, weshalb es weitestgehend nicht verwunderlich ist, dass auch hierbei ähnliche Ergebnisse entstanden. So konnte gezeigt werden, dass besonders Patienten mit einer erhöhten

Pulsfrequenz bei Entlassung ein höheres Mortalitätsrisiko aufwiesen als die Vergleichsgruppen. Zu nennen ist, dass bei den bisherigen Studien immer strikt zwischen Sinusrhythmus und Vorhofflimmern getrennt wurde und beide Kohorten getrennt voneinander analysiert wurden. Dies erfolgte bei der beobachteten AHF-Kohorte nicht. Hier wurden im ersten Schritt alle Patienten betrachtet. Anschließend kam es zu einer Subspezifizierung anhand des Vorhandenseins eines CIEDs. Besonders hier zeigte sich, ersichtlich in Abbildung 44, ein deutlicher Überlebensnachteil der Patienten ohne CIED in Verbindung mit einer erhöhten Pulsfrequenz. So konnte gezeigt werden, dass die Pulsfrequenz bei den Patienten mit CIED keinen prognostisch wichtigen Stellenwert hat. Dies ließe sich am ehesten erklären, indem man die Hypothese aufstellt, dass diese Patienten gehäuft bradykardisierende Medikamente einnehmen, um die Funktionalität, des bei ihnen indizierten Schrittmachers, aufrecht zu erhalten und eine optimale Stimulation zu gewährleisten.

4.4 Limitationen und Stärken der Studie

Diese Studie hatte sich zum Ziel gesetzt, sowohl die heutzutage gängigen CIEDs als auch die Herzfrequenzen bei Patienten mit akuter Herzinsuffizienz darzustellen. Besonders diese Thematiken und die Tatsache, dass es sich um eine unizentrische Studie handelt, machte die Rekrutierung eines starken Studienkollektivs herausfordernd. Dennoch wurde hier mit 623 eingeschlossenen und in die Analysen einfließenden Patienten ein solides und aussagekräftiges Kollektiv erbracht, welches in hohem Maße die Gesamtbevölkerung widerspiegeln kann. Bei den Subgruppenanalysen der Schrittmacherpatienten wurde dieses Kollektiv stark ausgedünnt, weshalb besonders auf statistische Reproduzierbarkeit und Signifikanz geachtet wurde.

Bei der Geschlechterverteilung zeigte sich, dass die Kohorte deutlich vom männlichen Geschlecht geprägt wurde. So waren insgesamt mehr als 60 % der Studienteilnehmer männlich. Besonders in der Subgruppe der CIED-Träger war dieser Anteil nochmals ausgeprägter. So waren über 77,7 % der Patienten in der Kohorte mit einem CIED dem männlichen Geschlecht zugehörig. Dies muss bedacht werden beim Versuch die Ergebnisse auf die Gesamtbevölkerung zu beziehen, da durch den gegebenen Umstand gegebenenfalls gesonderte Untersuchungen bei Frauen von Nöten sind (123).

Zusätzlich zu erwähnen ist die semi-automatisierte EKG-Bewertung bei Aufnahme. Diese wurde zwar primär digital vom EKG-Gerät durchgeführt, allerdings wurde anschließend, aufgrund von aufgetretenen Unschlüssigkeiten der automatisiert

befundeten EKGs, entschieden, dass eine Validierung durch den Promovenden und einen Assistenzarzt in fortgeschrittenem Stadium der kardiologischen Facharztweiterbildung notwendig ist. Hierdurch kann eine sichere Diagnostik von Herzfrequenz, Rhythmus und Schrittmacherfunktionalität gewährleistet werden. Zusätzlich wurde die Unterteilung der Schrittmachermodi manuell durch den Promovenden aus dem Klinik-Informationssystem extrahiert und abgebildet. Um weitere Schwächungen der Kollektivgröße zu vermeiden, verzichtete man auf die Unterteilung in Patienten mit Sinusrhythmus und Vorhofflimmern. Hier wäre es in weiteren Studien sinnvoll, einen möglichen Unterschied dieser beiden Kohorten zu untersuchen.

Ersichtlich wurde auch, dass die Herz- und Pulsfrequenzmessungen der beiden Quellen (erstes EKG und MEONA am ersten Tag) teilweise divergieren. So ist hier nach dem Grund dieser Abweichungen zu suchen. Festzuhalten ist, dass die EKG-Daten sehr rasch nach Hospitalisierung erhoben wurden, da bei jeder internistischen Aufnahme mit den bekannten Herzinsuffizienz-Symptomen, ein 12-Kanal-EKG abgeleitet wird. Als Erklärung, warum diese Herz- und Pulsfrequenzen teilweise unterschiedlich waren, wäre zu nennen, dass die Pulsfrequenzen der Patienten in der Notaufnahme nicht direkt in MEONA übertragen werden konnten. Es wurde zwar eine Pulsfrequenzmessung dokumentiert, die am ersten Tag erhoben wurde, allerdings möglicherweise nicht in der primären Phase der Hospitalisierung. Eine Prüfung der Korrelation zwischen den beiden Quellen (Herz- und Pulsfrequenz) ergab ein stark positives Ergebnis, sodass die Ergebnisse in Bezug auf beide Quellen ein stabiles Fundament beinhalten (Abbildung 29). Zusätzlich ist zu erwähnen, dass aus Gründen der Vollständigkeit, alle Analysen sowohl mit der Aufnahme-Herzfrequenz als auch mit der Aufnahme-Pulsfrequenz durchgeführt wurden. Hierbei ergaben sich die gleichen Ergebnisse, sodass davon ausgegangen werden kann, dass der Dokumentationszeitpunkt in den ersten 24 Stunden keinen entscheidenden Faktor spielt.

Eine Stärke dieser Studie ist die Verfügbarkeit täglicher Pulsfrequenzmessdaten. Dabei wurde der Mittelwert aus der höchsten und niedrigsten Herzfrequenz pro Tag verwendet. Des Weiteren ist zu nennen, dass nach der Unterteilung ein Vergleich der verschiedenen *Devices* untereinander erfolgte. Die Indikationen für die Implantationen der *Devices* wurden von uns geprüft und waren stets vorliegend. Allerdings erlaubte das Studiendesign keinen Vergleich, ob Patienten mit CIED ohne dieses einen Vor- oder Nachteil in Bezug auf die von uns gesetzten Endpunkte gehabt hätten.

Es gilt weiterhin zu beachten, dass in dem gezeigten Gesamtkollektiv lediglich Patienten mit R-Modus in Form eines XL-Sensors vertreten waren. So konnte zwar gezeigt werden, dass diese Patienten ein deutlich schlechteres Überleben als die Referenzgruppe hatten, allerdings konnte nicht untersucht werden, ob sich ein Unterschied im Vergleich zu einem MV-Sensor oder einer CLS ergeben hätte.

Abschließend sollte als bekannter, aber nicht zu vernachlässigender Faktor genannt werden, dass es sich bei dieser Studie um eine prospektive Kohortenstudie handelt, so dass nicht verlässlich auf kausale Zusammenhänge rückgeschlossen, sondern lediglich von möglichen Einflussfaktoren berichtet werden darf (124).

4.5 Forschungsausblick

Bei einem Rückblick auf die einleitenden Worte dieser Arbeit wird schnell klar, dass die akute Herzinsuffizienz im Vergleich zur chronisch bestehenden Herzinsuffizienz bisher stark vernachlässigt wurde und hier noch deutlich Potential und Nachholbedarf bei der wissenschaftlichen Arbeit besteht. So nahmen wir uns dem Problem der paradoxen Gegebenheiten der optimalen Herzfrequenz bei Klinikaufnahme an und konnten hier zeigen, dass eine bradykarde Herzfrequenz, besonders bei Patienten mit chronotroper Inkompetenz, ein starker Risikofaktor für das Outcome dieser Patienten darstellt. So gilt es in weiteren Studien zu klären, welche Herzfrequenzanpassung bei Patienten mit AHF geeignet ist und, besonders in diesem Zusammenhang, welche die richtige Therapie für Patienten mit CIED im akuten Stadium der Herzinsuffizienz ist. Hierbei rückte besonders die frequenzadaptierte Regulation mittels XL-Sensor in den Vordergrund und erwies sich, in diesem akuten Stadium der Herzinsuffizienz, als gefährlich für diese Patienten. Es sollte kritisch hinterfragt werden, ob XL-Sensoren für das ausgewählte Patientenkollektiv mit chronotroper Inkompetenz und gleichzeitig erhöhtem Risiko für eine akute Dekompensation, die richtige Therapie darstellen. So wurden, wie erwähnt, andere Sensoren für die Herzfrequenzadaptation entwickelt und befinden sich bereits auf dem Markt. Allerdings war es sehr eindrücklich, dass alle Patienten mit R-Modus im AHF-Register diesen in Form eines XL-Sensors in der Vergangenheit erhielten. Hier gilt es zu klären, warum diese Art der Frequenzadaptation in diesem hohen Maße implantiert wurde und es sollte ein Weg gefunden werden, die Patienten, welche diese Zusatzfunktion bereits erhalten haben, auf eine gewisse Art und Weise zu schützen. Ein Ansatz der kurzfristigen Behebung dieses Problems wäre die manuelle Einstellung einer höheren – normofrequenten oder tachykarden – Herzfrequenz bei Vorstellung, aufgrund

einer akuten Herzinsuffizienz. Hierdurch gibt man dem Patienten die Möglichkeit einer Kompensation mittels Bedarfstachykardie, wenn es der Schrittmacher aufgrund fehlender mechanischer Reize nicht erkennen kann. Hier sind definitiv weitere Studien und Analysen notwendig, um in erster Linie zu klären, welche die optimale Herzfrequenz bei Aufnahme und im Verlauf der Hospitalisierung ist. Anschließend gilt es herauszufinden, wie man dem Patienten eine möglichst physiologische Herzfrequenzsteigerung zukommen lassen kann, um ihn vor der Übersterblichkeit zu schützen. Abschließend wäre es sinnvoll zu untersuchen, wie sich die anderen frequenzadaptierten Schrittmachersysteme, im Rahmen einer akuten Herzinsuffizienz, verhalten und welches System letztendlich wirklich die physiologischste Stimulationsart darstellt.

5 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit untersuchte, wie sich das Tragen eines CIED zum Zeitpunkt der Indexhospitalisierung auf das Überleben von Patienten mit akuter Herzinsuffizienz auswirkt. So rückten hier besonders die Patienten mit einem R-Modus, welcher bei chronotroper Inkompetenz implantiert wird, in den Vordergrund. Es wurde gezeigt, dass diese Patienten bei Aufnahme aufgrund einer akuten Herzinsuffizienz eine schlechtere Prognose im Hinblick auf Tod jeglicher Ursache aufwiesen als deren Vergleichsgruppen. Dies lässt sich kausal am ehesten durch die fehlende Erkennung der kritischen Situation, durch den XL-Sensor, erklären. Hierdurch bleibt eine, normalerweise physiologisch auftretende, Erhöhung der Herzfrequenz, zur Steigerung des Herzzeitvolumens, aus. Weiterhin konnte aufgezeigt werden, dass eine Pulsfrequenzabsenkung gen Entlassung in die ambulante Weiterbehandlung bei Patienten mit R-Modus ausbleibt, was im Gegensatz dazu bei chronotrop kompetenten Patienten, im Sinne einer Rekompensation, sichtbar wurde. Außerdem wurde ersichtlich, dass die Herzfrequenz bei Aufnahme keinen signifikanten Parameter darstellt, während sich eine niedrige Entlass-Herzfrequenz protektiv auf die Patienten auswirkte. Bisher einzigartig in der deutsch- und englischsprachigen Literatur wurde während der Hospitalisierung ein Pulsfrequenz-Profil der Patienten erstellt.

Abschließend kann festgehalten werden, dass Patienten mit chronotroper Inkompetenz und gleichzeitiger akuter Herzinsuffizienz eine sehr vulnerable Kohorte darstellen und diese in der aufgezeigten, lebensbedrohlichen Situation, nicht von einem XL-Sensor, aufgrund des Wirkmechanismus, profitieren können. Besonders bei Kenntnis dieser Voraussetzung ist zu hinterfragen – und im Weiteren zu klären – warum lediglich XL-Sensoren vertreten waren. Besonders die MV-Sensoren könnten eine gute und fortschrittliche Alternative darstellen und können auch in Form eines *blended Sensors*, als Kombigerät, genutzt werden. Hier gilt es diesem hochsensiblen Patientenkollektiv mit chronotroper Inkompetenz, in Zukunft, eine personalisierte und sichere Lösung an die Hand zu geben.

6 Literaturverzeichnis

1. Bui AL, Horwich TB, Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2011;8(1):30-41.
2. Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ, Capewell S, McMurray JJV. More 'malignant' than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2001;3(3):315-22.
3. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart.* 2007;93(9):1137-46.
4. Ziaeian B, Fonarow GC. Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nature Reviews Cardiology.* 2016;13(6):368-78.
5. (Destatis) SBD. Krankheitskosten anhand Diagnose von 2015 2021 [updated 12.12.2021. Available from: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Krankheitskosten/_inhalt.html.
6. Maggioni AP, Dahlstrom U, Filippatos G, Chioncel O, Crespo Leiro M, Drozdz J, Fruhwald F, Gullestad L, Logeart D, Fabbri G, Urso R, Metra M, Parissis J, Persson H, Ponikowski P, Rauchhaus M, Voors AA, Nielsen OW, Zannad F, Tavazzi L. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail.* 2013;15(7):808-17.
7. Schmuker CGJKB-PRNSC. Diagnosehäufigkeit und Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen. *Versorgungs-Report Früherkennung.* 2019.
8. T M. *Deutscher Herzbericht 2017.* 2017.
9. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in Prevalence and Outcome of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2006;355(3):251-9.
10. Curtis JP, Sokol SI, Wang Y, Rathore SS, Ko DT, Jadbabaie F, Portnay EL, Marshalko SJ, Radford MJ, Krumholz HM. The association of left ventricular ejection fraction, mortality, and cause of death in stable outpatients with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(4):736-42.
11. Rastogi A, Novak E, Platts AE, Mann DL. Epidemiology, pathophysiology and clinical outcomes for heart failure patients with a mid-range ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(12):1597-605.
12. Kurmani S, Squire I. Acute Heart Failure: Definition, Classification and Epidemiology. *Curr Heart Fail Rep.* 2017;14(5):385-92.
13. Ho KKL, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: The Framingham Study. *J Am Coll Cardiol.* 1993;22(4 Supplement 1):A6-A13.
14. Nieminen MS, Harjola V-P. Definition and Epidemiology of Acute Heart Failure Syndromes. *The American Journal of Cardiology.* 2005;96(6, Supplement):5-10.
15. Roger VL. Epidemiology of Heart Failure. *Circ Res.* 2013;113(6):646-59.
16. Störk S, Handrock R, Jacob J, Walker J, Calado F, Lahoz R, Hupfer S, Klebs S. Epidemiology of heart failure in Germany: a retrospective database study. *Clin Res Cardiol.* 2017;106(11):913-22.
17. Deutschland SB. *Statistisches Jahrbuch 2019 Kategorie Gesundheit.* 2019:129.

18. Farmakis D, Parissis J, Lekakis J, Filippatos G. Acute Heart Failure: Epidemiology, Risk Factors, and Prevention. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2015;68(3):245-8.
19. Mebazaa A, Parissis J, Porcher R, Gayat E, Nikolaou M, Boas FV, Delgado JF, Follath F. Short-term survival by treatment among patients hospitalized with acute heart failure: the global ALARM-HF registry using propensity scoring methods. *Intensive Care Med*. 2011;37(2):290-301.
20. Voors AA, Anker SD, Cleland JG, Dickstein K, Filippatos G, van der Harst P, Hillege HL, Lang CC, ter Maaten JM, Ng L, Ponikowski P, Samani NJ, van Veldhuisen DJ, Zannad F, Zwinderman AH, Metra M. A systems BIOlogy Study to Tailored Treatment in Chronic Heart Failure: rationale, design, and baseline characteristics of BIOSTAT-CHF. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(6):716-26.
21. Butler J, Fonarow GC, Zile MR, Lam CS, Roessig L, Schelbert EB, Shah SJ, Ahmed A, Bonow RO, Cleland JG, Cody RJ, Chioncel O, Collins SP, Dunnmon P, Filippatos G, Lefkowitz MP, Marti CN, McMurray JJ, Misselwitz F, Nodari S, O'Connor C, Pfeffer MA, Pieske B, Pitt B, Rosano G, Sabbah HN, Senni M, Solomon SD, Stockbridge N, Teerlink JR, Georgiopoulou VV, Gheorghiadu M. Developing therapies for heart failure with preserved ejection fraction: current state and future directions. *JACC Heart Fail*. 2014;2(2):97-112.
22. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P. 2016 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;37(27):2129-200.
23. Kelder JC, Cramer MJ, van Wijngaarden J, van Tooren R, Mosterd A, Moons KG, Lammers JW, Cowie MR, Grobbee DE, Hoes AW. The diagnostic value of physical examination and additional testing in primary care patients with suspected heart failure. *Circulation*. 2011;124(25):2865-73.
24. Mant J, Doust J, Roalfe A, Barton P, Cowie MR, Glasziou P, Mant D, McManus RJ, Holder R, Deeks J, Fletcher K, Qume M, Sohanpal S, Sanders S, Hobbs FD. Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care. *Health Technol Assess*. 2009;13(32):1-207, iii.
25. Herold G. Herold Innere Medizin - Köln 2019 - Kapitel Herzinsuffizienz.
26. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P. 2016 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;37(27):2129-200.
27. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, Johnson MR, Kasper EK, Levy WC, Masoudi FA, McBride PE, McMurray JJV, Mitchell JE, Peterson PN, Riegel B, Sam F, Stevenson LW, Tang WHW, Tsai EJ, Wilkoff BL. 2013 ACCF/AHA Guideline for

- the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(16):e147-e239.
28. S BCD-WAH. Use of Natriuretic Peptide Measurement in the Management of Heart Failure. 2013.
 29. Wang CS, FitzGerald JM, Schulzer M, Mak E, Ayas NT. Does this dyspneic patient in the emergency department have congestive heart failure? *JAMA.* 2005;294(15):1944-56.
 30. Ezekowitz JA, O'Meara E, McDonald MA, Abrams H, Chan M, Ducharme A, Giannetti N, Grzeslo A, Hamilton PG, Heckman GA, Howlett JG, Koshman SL, Lepage S, McKelvie RS, Moe GW, Rajda M, Swiggum E, Virani SA, Zieroth S, Al-Hesayen A, Cohen-Solal A, D'Astous M, De S, Estrella-Holder E, Fremes S, Green L, Haddad H, Harkness K, Hernandez AF, Kouz S, LeBlanc MH, Masoudi FA, Ross HJ, Roussin A, Sussex B. 2017 Comprehensive Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Heart Failure. *Can J Cardiol.* 2017;33(11):1342-433.
 31. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, Domanski M, Troutman C, Anderson J, Johnson G, McNulty SE, Clapp-Channing N, Davidson-Ray LD, Fraulo ES, Fishbein DP, Luceri RM, Ip JH. Amiodarone or an Implantable Cardioverter-Defibrillator for Congestive Heart Failure. *N Engl J Med.* 2005;352(3):225-37.
 32. Farwell D, Patel NR, Hall A, Ralph S, Sulke AN. How many people with heart failure are appropriate for biventricular resynchronization? *Eur Heart J.* 2000;21(15):1246-50.
 33. Fried AG, Parker AB, Newton GE, Parker JD. Electrical and hemodynamic correlates of the maximal rate of pressure increase in the human left ventricle. *J Card Fail.* 1999;5(1):8-16.
 34. Tofield A. A wearable defibrillator life vest. *Eur Heart J.* 2017;38(4):236-.
 35. Francis J, Reek S. Wearable cardioverter defibrillator: a life vest till the life boat (ICD) arrives. *Indian Heart J.* 2014;66(1):68-72.
 36. Kaya E, Rassaf T, Wakili R. Subcutaneous ICD: Current standards and future perspective. *IJC Heart & Vasculature.* 2019;24:100409.
 37. Viani S, Migliore F, Tola G, Pisanò ECL, Russo AD, Luzzi G, Sartori P, Piro A, Rordorf R, Forleo GB, Rago A, Segreti L, Bertaglia E, Biffi M, Lovecchio M, Valsecchi S, Diemberger I, Bongiorni MG. Use and outcomes of subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator (ICD) after transvenous ICD extraction: An analysis of current clinical practice and a comparison with transvenous ICD reimplantation. *Heart Rhythm.* 2019;16(4):564-71.
 38. Baalman SWE, Quast ABE, Brouwer TF, Knops RE. An Overview of Clinical Outcomes in Transvenous and Subcutaneous ICD Patients. *Curr Cardiol Rep.* 2018;20(9):72.
 39. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Ruppel R. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest : the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation.* 2000;102(7):748-54.
 40. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, Dorian P, Roy D, Sheldon RS, Mitchell LB, Green MS, Klein GJ, O'Brien B. Canadian implantable defibrillator study (CIDS) :

- a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation*. 2000;101(11):1297-302.
41. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, Domanski M, Troutman C, Anderson J, Johnson G, McNulty SE, Clapp-Channing N, Davidson-Ray LD, Fraulo ES, Fishbein DP, Luceri RM, Ip JH. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352(3):225-37.
 42. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Brown MW, Andrews ML. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2002;346(12):877-83.
 43. Steinbeck G, Andresen D, Seidl K, Brachmann J, Hoffmann E, Wojciechowski D, Kornacewicz-Jach Z, Sredniawa B, Lupkovics G, Hofgärtner F, Lubinski A, Rosenqvist M, Habets A, Wegscheider K, Senges J. Defibrillator implantation early after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2009;361(15):1427-36.
 44. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, Roberts RS, Hampton JR, Hatala R, Fain E, Gent M, Connolly SJ. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2004;351(24):2481-8.
 45. Elming MB, Nielsen JC, Haarbo J, Videbæk L, Korup E, Signorovitch J, Olesen LL, Hildebrandt P, Steffensen FH, Bruun NE, Eiskjær H, Brandes A, Thøgersen AM, Gustafsson F, Egstrup K, Videbæk R, Hassager C, Svendsen JH, Høfsten DE, Torp-Pedersen C, Pehrson S, Køber L, Thune JJ. Age and Outcomes of Primary Prevention Implantable Cardioverter-Defibrillators in Patients With Nonischemic Systolic Heart Failure. *Circulation*. 2017;136(19):1772-80.
 46. Køber L, Thune JJ, Nielsen JC, Haarbo J, Videbæk L, Korup E, Jensen G, Hildebrandt P, Steffensen FH, Bruun NE, Eiskjær H, Brandes A, Thøgersen AM, Gustafsson F, Egstrup K, Videbæk R, Hassager C, Svendsen JH, Høfsten DE, Torp-Pedersen C, Pehrson S. Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Systolic Heart Failure. *N Engl J Med*. 2016;375(13):1221-30.
 47. Desai AS, Fang JC, Maisel WH, Baughman KL. Implantable Defibrillators for the Prevention of Mortality in Patients With Nonischemic Cardiomyopathy: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *JAMA*. 2004;292(23):2874-9.
 48. Abildstrom SZ, Rask-Madsen C, Ottesen MM, Andersen PK, Rosthøj S, Torp-Pedersen C, Køber L. Impact of age and sex on sudden cardiovascular death following myocardial infarction. *Heart*. 2002;88(6):573-8.
 49. Santos AB, Kraigher-Krainer E, Bello N, Claggett B, Zile MR, Pieske B, Voors AA, McMurray JJ, Packer M, Bransford T, Lefkowitz M, Shah AM, Solomon SD. Left ventricular dyssynchrony in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2014;35(1):42-7.
 50. Morris DA, Vaz Perez A, Blaschke F, Eichstadt H, Ozcelik C, Haverkamp W. Myocardial systolic and diastolic consequences of left ventricular mechanical dyssynchrony in heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2012;13(7):556-67.
 51. Cleland JG, 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.

52. Higgins SL, Hummel JD, Niazi IK, Giudici MC, Worley SJ, Saxon LA, Boehmer JP, Higginbotham MB, De Marco T, Foster E, Yong PG. Cardiac resynchronization therapy for the treatment of heart failure in patients with intraventricular conduction delay and malignant ventricular tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(8):1454-9.
53. Linde C, Leclercq C, Rex S, Garrigue S, Lavergne T, Cazeau S, McKenna W, Fitzgerald M, Deharo JC, Alonso C, Walker S, Braunschweig F, Bailleul C, Daubert JC. 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.
54. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, Kocovic DZ, Packer M, Clavell AL, Hayes DL, Ellestad M, Trupp RJ, Underwood J, Pickering F, Truex C, McAtee P, Messenger J. Cardiac Resynchronization in Chronic Heart Failure. *N Engl J Med.* 2002;346(24):1845-53.
55. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, Walker S, Varma C, Linde C, Garrigue S, Kappenberger L, Haywood GA, Santini M, Bailleul C, Daubert JC. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med.* 2001;344(12):873-80.
56. Cleland JG, Freemantle N, Erdmann E, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L, Daubert JC. 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.
57. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L. Longer-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure [the CArdiac RESynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial extension phase]. *Eur Heart J.* 2006;27(16):1928-32.
58. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med.* 2005;352(15):1539-49.
59. Linde C, Gold MR, Abraham WT, St John Sutton M, Ghio S, Cerkenik J, Daubert C. 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.
60. Daubert C, Gold MR, Abraham WT, Ghio S, Hassager C, Goode G, Szili-Torok T, Linde C. Prevention of disease progression by cardiac resynchronization therapy in patients with asymptomatic or mildly symptomatic left ventricular dysfunction: insights from the European cohort of the REVERSE (Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(20):1837-46.
61. 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.
62. Goldenberg I, Kutiyafa V, Klein HU, Cannom DS, Brown MW, Dan A, Daubert JP, Estes NAM, Foster E, Greenberg H, Kautzner J, Klempfner R, Kuniss M, Merkely B, Pfeffer MA, Quesada A, Viskin S, McNitt S, Polonsky B, Ghanem A, Solomon SD, Wilber D, Zareba W, Moss AJ. Survival with Cardiac-Resynchronization Therapy in Mild Heart Failure. *N Engl J Med.* 2014;370(18):1694-701.

63. Woods B, Hawkins N, Mealing S, Sutton A, Abraham WT, Beshai JF, Klein H, Sculpher M, Plummer CJ, Cowie MR. Individual patient data network meta-analysis of mortality effects of implantable cardiac devices. *Heart*. 2015;101(22):1800-6.
64. Cleland JG, Abraham WT, Linde C, Gold MR, Young JB, Claude Daubert J, Sherfese L, Wells GA, Tang AS. An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure. *Eur Heart J*. 2013;34(46):3547-56.
65. Gervais R, Leclercq C, Shankar A, Jacobs S, Eiskjaer H, Johannessen A, Freemantle N, Cleland JG, Tavazzi L, Daubert C. Surface electrocardiogram to predict outcome in candidates for cardiac resynchronization therapy: a sub-analysis of the CARE-HF trial. *Eur J Heart Fail*. 2009;11(7):699-705.
66. Gold MR, Thebault C, Linde C, Abraham WT, Gerritse B, Ghio S, St John Sutton M, Daubert JC. Effect of QRS duration and morphology on cardiac resynchronization therapy outcomes in mild heart failure: results from the Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction (REVERSE) study. *Circulation*. 2012;126(7):822-9.
67. Zusterzeel R, Selzman KA, Sanders WE, Canos DA, O'Callaghan KM, Carpenter JL, Pina IL, Strauss DG. Cardiac resynchronization therapy in women: US Food and Drug Administration meta-analysis of patient-level data. *JAMA Intern Med*. 2014;174(8):1340-8.
68. Upadhyay GA, Choudhry NK, Auricchio A, Ruskin J, Singh JP. Cardiac resynchronization in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of prospective cohort studies. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(15):1239-46.
69. Lopes C, Pereira T, Barra S. Cardiac resynchronization therapy in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Rev Port Cardiol*. 2014;33(11):717-25.
70. Stavrakis S, Garabelli P, Reynolds DW. Cardiac resynchronization therapy after atrioventricular junction ablation for symptomatic atrial fibrillation: a meta-analysis. *Europace*. 2012;14(10):1490-7.
71. Doshi RN, Daoud EG, Fellows C, Turk K, Duran A, Hamdan MH, Pires LA. Left ventricular-based cardiac stimulation post AV nodal ablation evaluation (the PAVE study). *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005;16(11):1160-5.
72. Steffel J, Robertson M, Singh JP, Abraham WT, Bax JJ, Borer JS, Dickstein K, Ford I, Gorcsan J, 3rd, Gras D, Krum H, Sogaard P, Holzmeister J, Brugada J, Ruschitzka F. The effect of QRS duration on cardiac resynchronization therapy in patients with a narrow QRS complex: a subgroup analysis of the EchoCRT trial. *Eur Heart J*. 2015;36(30):1983-9.
73. Sohaib SM, Finegold JA, Nijjer SS, Hossain R, Linde C, Levy WC, Sutton R, Kanagaratnam P, Francis DP, Whinnett ZI. Opportunity to increase life span in narrow QRS cardiac resynchronization therapy recipients by deactivating ventricular pacing: evidence from randomized controlled trials. *JACC Heart Fail*. 2015;3(4):327-36.
74. Ruschitzka F, Abraham WT, Singh JP, Bax JJ, Borer JS, Brugada J, Dickstein K, Ford I, Gorcsan J, 3rd, Gras D, Krum H, Sogaard P, Holzmeister J. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex. *N Engl J Med*. 2013;369(15):1395-405.

75. Birnie DH, Ha A, Higginson L, Sidhu K, Green M, Philippon F, Thibault B, Wells G, Tang A. Impact of QRS morphology and duration on outcomes after cardiac resynchronization therapy: Results from the Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial (RAFT). *Circ Heart Fail.* 2013;6(6):1190-8.
76. Hai JJ, Chan YH, Lau CP, Tse HF. Single-chamber leadless pacemaker for atrial synchronous or ventricular pacing. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2020;43(12):1438-50.
77. Kutalek SP, Sharma AD, McWilliams MJ, Wilkoff BL, Leonen A, Hallstrom AP, Kudenchuk PJ. Effect of pacing for soft indications on mortality and heart failure in the dual chamber and VVI implantable defibrillator (DAVID) trial. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2008;31(7):828-37.
78. Steinwender C, Khelae SK, Garweg C, Chan JYS, Ritter P, Johansen JB, Sagi V, Epstein LM, Piccini JP, Pascual M, Mont L, Sheldon T, Splett V, Stromberg K, Wood N, Chinitz L. Atrioventricular Synchronous Pacing Using a Leadless Ventricular Pacemaker: Results From the MARVEL 2 Study. *JACC: Clinical Electrophysiology.* 2020;6(1):94-106.
79. Piccini JP, Stromberg K, Jackson KP, Kowal RC, Duray GZ, El-Chami MF, Crossley GH, Hummel JD, Narasimhan C, Omar R, Ritter P, Roberts PR, Soejima K, Reynolds D, Zhang S, Steinwender C, Chinitz L. Patient selection, pacing indications, and subsequent outcomes with de novo leadless single-chamber VVI pacing. *Europace.* 2019;21(11):1686-93.
80. Healey JS, Toff WD, Lamas GA, Andersen HR, Thorpe KE, Ellenbogen KA, Lee KL, Skene AM, Schron EB, Skehan JD, Goldman L, Roberts RS, Camm AJ, Yusuf S, Connolly SJ. Cardiovascular outcomes with atrial-based pacing compared with ventricular pacing: meta-analysis of randomized trials, using individual patient data. *Circulation.* 2006;114(1):11-7.
81. Fernández Lozano I, Mateas FR, Osca J, Sancho Tello MJ, García Bolao I, Martínez Ferrer J, Fidalgo Andrés ML, Rodríguez García J, Leal del Ojo J, Ripoll Vera T, Coma Sanmartín R, Cano Pérez O, Pombo Jimenez M, Medina Palomo C, Pérez Álvarez L, Hernández Madrid A, Perez Castellano N, Mont Girbau L, Mitjans AM, Arribas F, Merino Llorens JL, Pérez Villacastín J, Alzueta Rodriguez J, Carmona Salinas JR, Fernández-Ortiz A, Alonso AM, Anguita M, Cequier Á, Comín J, Diaz-Buschmann I, Fernández Lozano I, Gómez de Diego JJ, Pan M, Worner F. Comments on the 2013 ESC Guidelines on Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2014;67(1):6-14.
82. Brubaker PH, Kitzman DW. Prevalence and management of chronotropic incompetence in heart failure. *Curr Cardiol Rep.* 2007;9(3):229-35.
83. Elhendy A, Mahoney DW, Khandheria BK, Burger K, Pellikka PA. Prognostic significance of impairment of heart rate response to exercise: impact of left ventricular function and myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(5):823-30.
84. Shen H, Zhao J, Zhou X, Li J, Wan Q, Huang J, Li H, Wu L, Yang S, Wang P. Impaired chronotropic response to physical activities in heart failure patients. *BMC Cardiovasc Disord.* 2017;17(1):136.
85. Zweerink A, van der Lingen ACJ, Handoko ML, van Rossum AC, Allaart CP. Chronotropic Incompetence in Chronic Heart Failure. *Circ Heart Fail.* 2018;11(8):e004969.

86. Dell'Orto S, Valli P, Greco EM. Sensors for rate responsive pacing. *Indian Pacing Electrophysiol J.* 2004;4(3):137-45.
87. Sims DB, Mignatti A, Colombo PC, Uriel N, Garcia LI, Ehlert FA, Jorde UP. Rate responsive pacing using cardiac resynchronization therapy in patients with chronotropic incompetence and chronic heart failure. *EP Europace.* 2011;13(10):1459-63.
88. Trohman RG, Huang HD, Larsen T, Krishnan K, Sharma PS. Sensors for rate-adaptive pacing: How they work, strengths, and limitations. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2020;31(11):3009-27.
89. Borst U, Siekmeyer G, Maisch B, Kaye S. A new motion responsive pacemaker: first clinical experience with an acceleration sensor pacemaker. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1992;15(11 Pt 2):1809-14.
90. Lazarus A, Mitchell K. A prospective multicenter study demonstrating clinical benefit with a new accelerometer-based DDDR pacemaker. *Dromos Dr Investigators Group. Pacing Clin Electrophysiol.* 1996;19(11 Pt 2):1694-7.
91. Gilliam FR, Giudici M, Benn A, Koplan B, Berg KJC, Kraus SM, Stolen KQ, Alvarez GE, Hopper DL, Wilkoff BL. Design and Rationale of the Assessment of Proper Physiologic Response with Rate Adaptive Pacing Driven by Minute Ventilation or Accelerometer (APPROPRIATE) Trial. *J Cardiovasc Transl Res.* 2011;4(1):21-6.
92. Israel CW, Hohnloser SH. Current status of dual-sensor pacemaker systems for correction of chronotropic incompetence. *The American Journal of Cardiology.* 2000;86(9, Supplement 1):K86-K94.
93. COMAN J, FREEDMAN R, KOPLAN BA, REEVES R, SANTUCCI P, STOLEN KQ, KRAUS SM, MEYER TE. A Blended Sensor Restores Chronotropic Response More Favorably than an Accelerometer Alone in Pacemaker Patients: The LIFE Study Results. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2008;31(11):1433-42.
94. Abi-Samra FM, Singh N, Rosin BL, Dwyer JV, Miller CD. Effect of rate-adaptive pacing on performance and physiological parameters during activities of daily living in the elderly: results from the CLEAR (Cylos Responds with Physiologic Rate Changes during Daily Activities) study. *Europace.* 2013;15(6):849-56.
95. Hsu JC, Darden D, Alegre M, Birgersdotter-Green U, Feld GK, Hoffmayer KS, Han F, Krummen D, Raissi F, Ho G, Taub PR, Urey MA, Adler E. Effect of closed loop stimulation versus accelerometer on outcomes with cardiac resynchronization therapy: the CLASS trial. *J Interv Card Electrophysiol.* 2020.
96. CHANDIRAMANI S, COHORN LC, CHANDIRAMANI S. Heart Rate Changes during Acute Mental Stress with Closed Loop Stimulation: Report on Two Single-Blinded, Pacemaker Studies. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2007;30(8):976-84.
97. Coenen M, Malinowski K, Spitzer W, Schuchert A, Schmitz D, Anelli-Monti M, Maier SKG, Estlinbaum W, Bauer A, Muehling H, Kalscheur F, Puerner K, Boergel J, Osswald S. Closed loop stimulation and accelerometer-based rate adaptation: results of the PROVIDE study. *EP Europace.* 2008;10(3):327-33.
98. Böhm M, Swedberg K, Komajda M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L. Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2010;376(9744):886-94.
99. Fox K, Komajda M, Ford I, Robertson M, Böhm M, Borer JS, Steg PG, Tavazzi L, Tendera M, Ferrari R, Swedberg K. Effect of ivabradine in patients with left-

- ventricular systolic dysfunction: a pooled analysis of individual patient data from the BEAUTIFUL and SHIFT trials. *Eur Heart J.* 2013;34(29):2263-70.
100. da Silva R, Borges ASR, Silva NP, Resende ES, Tse G, Liu T, Roeber L, Biondi-Zoccai G. How Heart Rate Should Be Controlled in Patients with Atherosclerosis and Heart Failure. *Curr Atheroscler Rep.* 2018;20(11):54.
 101. Jarkovsky J, Spinar J, Tyl B, Fougerousse F, Vitovec J, Linhart A, Widimsky P, Miklik R, Spinarova L, Belohlavek J, Malek F, Felsoci M, Kettner J, Ostadal P, Vaclavik J, Dusek L, Lokaj P, Mebazaa A, Cohen Solal A, Parenica J. Heart rate as an independent predictor of long term mortality of acute heart failure patients in sinus rhythm according to their ejection fraction: data from the AHEAD registry. *Eur J Intern Med.* 2020;78:88-94.
 102. Lourenço P, Ribeiro A, Cunha FM, Pintalhão M, Marques P, Cunha F, Silva S, Bettencourt P. Is there a heart rate paradox in acute heart failure? *Int J Cardiol.* 2016;203:409-14.
 103. Rosa AB, Domingo PF, Francisco GS, Juan DJ, Rafael VP, Inés GO, Andreu FG, Jesús Á G, Fernando WD, Jesús S, María Generosa CL, Juan CC, Francisco FA, Jose Ramón GJ. Prognostic value of discharge heart rate in acute heart failure patients: More relevant in atrial fibrillation? *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2020;26:100444.
 104. Ancion A, Tridetti J, Nguyen Trung M-L, Oury C, Lancellotti P. Serial heart rate measurement and mortality after acute heart failure. *ESC Heart Failure.* 2020;7(1):104-7.
 105. Laskey WK, Alomari I, Cox M, Schulte PJ, Zhao X, Hernandez AF, Heidenreich PA, Eapen ZJ, Yancy C, Bhatt DL, Fonarow GC, Program AHAGWTGHF. Heart rate at hospital discharge in patients with heart failure is associated with mortality and rehospitalization. *Journal of the American Heart Association.* 2015;4(4):e001626.
 106. Park JJ, Park HA, Cho HJ, Lee HY, Kim KH, Yoo BS, Kang SM, Baek SH, Jeon ES, Kim JJ, Cho MC, Chae SC, Oh BH, Choi DJ. β -Blockers and 1-Year Postdischarge Mortality for Heart Failure and Reduced Ejection Fraction and Slow Discharge Heart Rate. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(4):e011121.
 107. Vollmert T, Hellmich M, Gassanov N, Er F, Yücel S, Erdmann E, Caglayan E. Heart rate at discharge in patients with acute decompensated heart failure is a predictor of mortality. *Eur J Med Res.* 2020;25(1):47.
 108. Glasheen WP, Cordier T, Gumpina R, Haugh G, Davis J, Renda A. Charlson Comorbidity Index: ICD-9 Update and ICD-10 Translation. *Am Health Drug Benefits.* 2019;12(4):188-97.
 109. Calvert MJ, Freemantle N, Cleland JG. The impact of chronic heart failure on health-related quality of life data acquired in the baseline phase of the CARE-HF study. *Eur J Heart Fail.* 2005;7(2):243-51.
 110. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, Follath F, Harjola VP, Hochadel M, Komajda M, Lassus J, Lopez-Sendon JL, Ponikowski P, Tavazzi L. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J.* 2006;27(22):2725-36.
 111. Harjola VP, Follath F, Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, Hochadel M, Komajda M, Lopez-Sendon JL, Ponikowski P, Tavazzi L. Characteristics, outcomes, and predictors of mortality at 3 months and 1 year in patients hospitalized for acute heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2010;12(3):239-48.

112. Tavazzi L, Senni M, Metra M, Gorini M, Cacciatore G, Chinaglia A, Di Lenarda A, Mortara A, Oliva F, Maggioni AP. Multicenter prospective observational study on acute and chronic heart failure: one-year follow-up results of IN-HF (Italian Network on Heart Failure) outcome registry. *Circ Heart Fail.* 2013;6(3):473-81.
113. Bhambhani V, Kizer JR, Lima JAC, van der Harst P, Bahrami H, Naylor M, de Filippi CR, Enserro D, Blaha MJ, Cushman M, Wang TJ, Gansevoort RT, Fox CS, Gaggin HK, Kop WJ, Liu K, Vasani RS, Psaty BM, Lee DS, Brouwers FP, Hillege HL, Bartz TM, Benjamin EJ, Chan C, Allison M, Gardin JM, Januzzi JL, Jr., Levy D, Herrington DM, van Gilst WH, Bertoni AG, Larson MG, de Boer RA, Gottdiener JS, Shah SJ, Ho JE. Predictors and outcomes of heart failure with mid-range ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(4):651-9.
114. Gheorghiade M, Zannad F, Sopko G, Klein L, Piña IL, Konstam MA, Massie BM, Roland E, Targum S, Collins SP, Filippatos G, Tavazzi L. Acute heart failure syndromes: current state and framework for future research. *Circulation.* 2005;112(25):3958-68.
115. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, Levine JH, Saksena S, Waldo AL, Wilber D, Brown MW, Heo M. 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.
116. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, Carson P, DiCarlo L, DeMets D, White BG, DeVries DW, Feldman AM. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2004;350(21):2140-50.
117. Woods B, Hawkins N, Mealing S, Sutton A, Abraham WT, Beshai JF, Klein H, Sculpher M, Plummer CJ, Cowie MR. Individual patient data network meta-analysis of mortality effects of implantable cardiac devices. *Heart.* 2015;101(22):1800-6.
118. author CUOTP. Neuerungen der ESC-Leitlinien zur akuten und chronischen Herzinsuffizienz 2016. *Herz.* 17 November 2016.
119. Shukla HH, Flaker GC, Hellkamp AS, James EA, Lee KL, Goldman L, Orav EJ, Lamas GA. Clinical and quality of life comparison of accelerometer, piezoelectric crystal, and blended sensors in DDDR-paced patients with sinus node dysfunction in the mode selection trial (MOST). *Pacing Clin Electrophysiol.* 2005;28(8):762-70.
120. Abraham WT, Fonarow GC, Albert NM, Stough WG, Gheorghiade M, Greenberg BH, O'Connor CM, Sun JL, Yancy CW, Young JB. Predictors of in-hospital mortality in patients hospitalized for heart failure: insights from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(5):347-56.
121. Bui AL, Grau-Sepulveda MV, Hernandez AF, Peterson ED, Yancy CW, Bhatt DL, Fonarow GC. Admission heart rate and in-hospital outcomes in patients hospitalized for heart failure in sinus rhythm and in atrial fibrillation. *Am Heart J.* 2013;165(4):567-74.e6.
122. Lancellotti P, Ancion A, Magne J, Ferro G, Piérard LA. Elevated heart rate at 24-36h after admission and in-hospital mortality in acute in non-arrhythmic heart failure. *Int J Cardiol.* 2015;182:426-30.
123. Bozkurt B, Khalaf S. Heart Failure in Women. *Methodist DeBakey Cardiovasc J.* 2017;13(4):216-23.

124. Mathis S, Gartlehner G. [Cohort studies]. Wien Med Wochenschr. 2008;158(5-6):174-9.

Appendix

I Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ADHERE	Acute Decompensated Heart Failure National Registry
AHF	Acute Heart Failure
AHEAD	Acute Heart Failure Database
BMI	Body-Mass-Index
bpm	beats per minute / Schläge pro Minute
CCI	Charlson Comorbidity Index
CIED	Cardiovascular Implantable Electronic Device
CLS	Closed-Loop-Stimulation
CRT	Kardiale Resynchronisationstherapie
DDD-Schrittmacher	Zweikammerschrittmacher mit der Möglichkeit zur Wahrnehmung und Stimulation in Vorhof und/oder Ventrikel
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [ml/min/1,73m ²]
EHFS-II-Studie	EuroHeart Failure Survey II
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
ICD/s-ICD	(subkutaner) implantierbarer Cardioverter-Defibrillator
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MEONA	elektronische Patientenfallakte
ms	Millisekunden
MV-Sensor	Minuten-Volumen-Sensor
MW	Mittelwert
N	Anzahl
NT-pro-BNP/BNP	N-terminales pro Brain natriuretic Peptide/ Brain natriuretic Peptide
ns	nicht signifikant
NYHA	New York Heart Association
RV	aktives Schrittmacheraggregat des rechten Herzens
R-Modus	frequenzadaptierter Schrittmacher
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
Tab.	Tabelle
VVI-Schrittmacher	On-Demand-Ventrikel-Schrittmacher
XL-Sensor	Beschleunigungssensor/Accelerometer-Sensor
z. B.	zum Beispiel
Z. n.	Zustand nach

II Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Krankheitskosten verschiedener Krankheitsgruppen in Deutschland pro Jahr [in Millionen Euro, aufgetragen auf Abszisse].....	2
Abb. 2: Einteilung der Patienten in die Herzinsuffizienz-Gruppen anhand der gemessenen LVEF	4
Abb. 3: Die fünf häufigsten Todesursachen bei Männern in Deutschland im Jahr 2016	6
Abb. 4: Die fünf häufigsten Todesursachen bei Frauen in Deutschland im Jahr 2016...	6
Abb. 5: Flussdiagramm des AHF-Kollektivs der vorliegenden Arbeit	24
Abb. 6: Verteilung der Patienten in Altersgruppen unter Berücksichtigung des Geschlechts	30
Abb. 7: Verteilung der Patienten in NYHA-Klassen bei Klinikaufnahme unter Berücksichtigung des Geschlechts	31
Abb. 8: Einteilung der Patienten in Gruppen unter Berücksichtigung der LVEF	32
Abb. 9: Altersverteilung der Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz	33
Abb. 10: Altersverteilung der Patienten mit neu aufgetretener Herzinsuffizienz	34
Abb. 11: Zeit seit der Diagnosestellung „Herzinsuffizienz“	35
Abb. 12: Wichtige Komorbiditäten innerhalb der AHF-Kohorte	36
Abb. 13: Zeitpunkt der Erstdiagnosestellung für Herzinsuffizienz in Abhängigkeit von dem Vorhandensein eines CIED	41
Abb. 14: Herz- und Pulsfrequenzen bei Aufnahme und Entlassung in Abhängigkeit von dem Vorhandensein eines CIED bei Indexhospitalisierung (MW±SD).....	42
Abb. 15: Relevante elektrokardiografische Zeiten in Abhängigkeit von dem Vorhandensein eines CIED bei Indexhospitalisierung (MW±SD).....	43
Abb. 16: Rehospitalisierungsrate innerhalb eines Jahres in Abhängigkeit von dem Vorhandensein eines CIED (Kaplan-Meier-Diagramm).....	44
Abb. 17: Kumulative Sterberate innerhalb eines Jahres in Abhängigkeit von dem Vorhandensein eines CIED (Kaplan-Meier-Diagramm).....	46
Abb. 18: Mittleres Alter in Abhängigkeit von der CIED-Art bei Indexhospitalisierung (MW±SD)	48
Abb. 19: LVEF in Abhängigkeit von der CIED-Art bei Indexhospitalisierung (MW±SD).....	49
Abb. 20: Herz- und Pulsfrequenzen bei Aufnahme und Entlassung in Abhängigkeit von der CIED-Art bei Indexhospitalisierung (MW±SD).....	50
Abb. 21: Kumulative Sterberate innerhalb eines Jahres in Abhängigkeit von der CIED-Art (Kaplan-Meier-Diagramm).....	51
Abb. 22: LVEF in Abhängigkeit von dem Stimulationsmodus bei Indexhospitalisierung (MW±SD)	54
Abb. 23: Glomeruläre Filtrationsrate in Abhängigkeit von dem Stimulationsmodus bei Indexhospitalisierung (MW±SD)	55
Abb. 24: Zeitpunkt der Diagnosestellung Herzinsuffizienz in Abhängigkeit von dem Stimulationsmodus bei Indexhospitalisierung.....	56
Abb. 25: Herz- und Pulsfrequenzen bei Aufnahme und Entlassung in Abhängigkeit von dem Stimulationsmodus bei Indexhospitalisierung (MW±SD)	58
Abb. 26: Kumulative Sterberate innerhalb eines Jahres in Abhängigkeit von dem Stimulationsmodus (Kaplan-Meier-Diagramm).....	59
Abb. 27: Kumulative Sterberate innerhalb eines Jahres in Abhängigkeit von dem Vorhandensein eines CIED, nach Ausschluss von Patienten mit R-Modus (Kaplan-Meier-Diagramm)	61

Abb. 28: Kumulative Sterberate innerhalb eines Jahres in Abhängigkeit von der CIED-Art, nach Ausschluss von Patienten mit R-Modus (Kaplan-Meier-Diagramm)	61
Abb. 29: Punktdiagramm zur Darstellung einer Korrelation zwischen den Herzfrequenzen aus den ersten EKGs und den Pulsfrequenzen am Aufnahmetag	62
Abb. 30: Punktdiagramm zur Darstellung der Korrelation zwischen den Herzfrequenzen aus den weiteren EKGs und den entsprechenden Pulsfrequenzmessungen	63
Abb. 31: Kumulative Sterberate innerhalb eines Jahres in Abhängigkeit von der Herzfrequenz aus dem EKG bei Aufnahme, eingeteilt in drei Gruppen (Kaplan-Meier-Diagramm)	65
Abb. 32: Kumulative Sterberate innerhalb eines Jahres in Abhängigkeit von der Pulsfrequenz aus MEONA bei Aufnahme, eingeteilt in drei Gruppen (Kaplan-Meier-Diagramm)	66
Abb. 33: Kumulative Sterberate innerhalb eines Jahres in Abhängigkeit von der Herzfrequenz aus dem EKG bei Aufnahme, eingeteilt in drei Gruppen, nach Ausschluss der Patienten mit CIED (Kaplan-Meier-Diagramm)	68
Abb. 34: Täglich gemessene Pulsfrequenzen der ersten fünf Tage nach Indexhospitalisierung in Abhängigkeit von dem Vorhandensein eines CIED (MW±SD)	70
Abb. 35: Täglich gemessene Pulsfrequenzen der ersten fünfzehn Tage nach Indexhospitalisierung in Abhängigkeit von dem Vorhandensein eines CIED (MW±SE)	71
Abb. 36: Täglich gemessene Pulsfrequenzen der ersten fünf Tage nach Indexhospitalisierung in Abhängigkeit von der CIED-Art (MW)	72
Abb. 37: Täglich gemessene Pulsfrequenzen der ersten fünf Tage nach Indexhospitalisierung in Abhängigkeit von dem Schrittmachermodus (MW±SE)	73
Abb. 38: Täglich gemessene Pulsfrequenzen der ersten zehn Tage nach Indexhospitalisierung in Abhängigkeit von dem Schrittmachermodus (MW)	74
Abb. 39: Täglich gemessene Pulsfrequenzen der ersten zehn Tage nach Indexhospitalisierung der Patienten mit R-Modus und aller restlichen Patienten (MW±SE)	75
Abb. 40: Täglich gemessene Pulsfrequenzen der ersten zehn Tage nach Indexhospitalisierung der Patienten mit R-Modus und aller restlichen CIED-Patienten (MW±SD)	77
Abb. 41: Initiale Herz- und Pulsfrequenzen, aus dem EKG und aus MEONA, der verschiedenen Entlass-Pulsfrequenz-Gruppen (MW±SD)	80
Abb. 42: Balkendiagramm zum Vergleich der verschiedenen Pulsfrequenzgruppen bei Entlassung und der Aktivität der CIEDs bei Aufnahme	81
Abb. 43: Kumulative Sterberate innerhalb eines Jahres in Abhängigkeit von der Pulsfrequenz bei Entlassung, eingeteilt in drei Gruppen (Kaplan-Meier-Diagramm)	83
Abb. 44: Kumulative Sterberate innerhalb eines Jahres in Abhängigkeit von der Pulsfrequenz bei Entlassung, eingeteilt in drei Gruppen und nach Ausschluss der Patienten mit CIED (Kaplan-Meier-Diagramm)	85
Abb. 45: Kumulative Sterberate innerhalb eines Jahres in Abhängigkeit von der Pulsfrequenz bei Entlassung, eingeteilt in drei Gruppen und nach Ausschluss der Patienten ohne CIED (Kaplan-Meier-Diagramm)	86

Abb. 46: Täglich gemessene Pulsfrequenzen der ersten fünf Tage nach
Indexhospitalisierung in Abhängigkeit von dem Vorhandensein eines CIED
nach Ausschluss der Patienten mit R-Modus (MW±SD) 88

III Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Mögliche Ursachen und auslösende Faktoren einer akuten	8
Tab. 2: Symptome und klinische Zeichen der Herzinsuffizienz	9
Tab. 3: Einteilung in klinische Profile anhand von Perfusion und Volumenstatus	10
Tab. 4: Patientencharakteristika vor und während der Indexhospitalisierung in Abhängigkeit von dem Vorhandensein eines CIED	38
Tab. 5: Relevante Komorbiditäten, elektrokardiografische Daten und Medikamente zum Zeitpunkt der Hospitalisierung in Abhängigkeit von dem Vorhandensein eines CIED	39
Tab. 6: 12-Monatsrisiko für eine Rehospitalisierung in Abhängigkeit von dem Vorhandensein eines CIED	45
Tab. 7: 12-Monatsrisiko für das Versterben in Abhängigkeit von dem Vorhandensein eines CIED	46
Tab. 8: 12-Monatsrisiko für das Versterben in Abhängigkeit von der CIED-Art	51
Tab. 9: Klinische Patientencharakteristika zum Zeitpunkt der Indexhospitalisierung in Abhängigkeit von dem Stimulationsmodus	53
Tab. 10: Komorbiditäten zum Zeitpunkt der Indexhospitalisierung in Abhängigkeit von dem Stimulationsmodus	55
Tab. 11: Relevante elektrokardiografische Daten zum Zeitpunkt der Indexhospitalisierung in Abhängigkeit von dem Stimulationsmodus	57
Tab. 12: 12-Monatsrisiko für das Versterben in Abhängigkeit von dem Stimulationsmodus	59
Tab. 13: 12-Monatsrisiko für das Versterben in Abhängigkeit von der Herzfrequenz aus dem ersten EKG, eingeteilt in drei Gruppen	65
Tab. 14: 12-Monatsrisiko für das Versterben in Abhängigkeit von der Pulsfrequenzmessung am Tag der Klinikaufnahme, eingeteilt in drei Gruppen	67
Tab. 15: 12-Monatsrisiko für das Versterben in Abhängigkeit von der Herzfrequenz aus dem ersten EKG, eingeteilt in drei Gruppen und nach Ausschluss der Patienten mit CIED	68
Tab. 16: Pulsfrequenzen der ersten fünf Tage während der Baseline-Hospitalisierung aufgrund von akuter Herzinsuffizienz in Abhängigkeit von dem Vorhandensein eines CIED	70
Tab. 17: Mittlere Pulsfrequenzen der Patienten ohne CIED im Vergleich zu denen mit R-Modus in den ersten zehn Tagen	76
Tab. 18: Klinische Charakteristika zum Zeitpunkt der Indexhospitalisierung in Abhängigkeit von der Pulsfrequenz bei Entlassung	78
Tab. 19: Zusammenhang zwischen den Herz- und Pulsfrequenzen zum Zeitpunkt der Aufnahme und Entlassung	80
Tab. 20: Medikamenteneinnahme ausgewählter Medikamentengruppen zum Zeitpunkt der Aufnahme und Entlassung bei Indexhospitalisierung in Abhängigkeit von der Pulsfrequenz bei Entlassung	81
Tab. 21: 12-Monatsrisiko für das Versterben in Abhängigkeit von der Pulsfrequenz bei Entlassung, eingeteilt in drei Gruppen	83
Tab. 22: 12-Monatsrisiko für das Versterben in Abhängigkeit von der Pulsfrequenz bei Entlassung, eingeteilt in drei Gruppen und nach Ausschluss der Patienten mit CIED	85

IV Danksagung

Insbesondere möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Professor Störk bedanken, der es mir ermöglicht hat, meine Faszination für das menschliche Herz, im Rahmen dieser Promotion, zu Papier zu bringen.

Ein großes Dankeschön richte ich an Monika Hanke, die mir bei jeder neuen Idee und Aufgabe tatkräftig zur Seite stand. Außerdem danke ich Anett Heyne und Daniela Vilsmeier für all die Unterstützung, die motivierenden Worte und die Zeit auf Station.

Besonderer Dank gilt aber natürlich meiner Mutter Margot, meinem Vater Robert und meiner Schwester Natascha. Ihr steht jederzeit hinter mir und habt mir dieses Studium und die Doktorarbeit ermöglicht. In diesem Rahmen danke ich auch meinen Großeltern Anneliese und Erwin, Martha und Ottmar sowie Erich und Irmgard.

Zu guter Letzt bedanke ich mich bei all meinen Freunden die mich auf meinem Weg begleitet und unterstützt haben und somit mein Studentenleben in Würzburg zu einer unvergesslichen Erfahrung gemacht haben.

VI Eigene Veröffentlichungen und Kongressteilnahme

Im Rahmen der laufenden Dissertationsanfertigung wurde im Oktober 2018 von dem Promovenden und seinem Betreuer ein Abstract für den Kongress der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie 2019 eingereicht. Dieser wurde als Abstract mit der Nummer 1499 im Februar 2019 angenommen und für einen Kurzvortrag ausgewählt. Am 24. April 2019 hat der Promovend im Rahmen der *Translational Science Box – neue translationale Ansätze bei akuter Herzinsuffizienz* die Ergebnisse seiner bisherigen klinischen Forschung, im Namen des Deutschen Zentrums für Herzinsuffizienz Würzburg, vorgestellt. Mit der Überschrift *Prognostic impact of heart rate in acutely decompensated heart failure – Results from the AHF Registry Würzburg* wurde gezeigt, welchen Einfluss die Herzfrequenz bei Aufnahme und Entlassung auf das Überleben der Patienten mit akuter Herzinsuffizienz hat.

Durch eine enge Kooperation des Deutschen Zentrums für Herzinsuffizienz mit der Elektrophysiologie der Medizinischen Klinik I der Universitätsklinik Würzburg wurde ein Manuskript mit dem Titel *Activated rate-response is associated with increased mortality risk in cardiac device carriers after acute heart failure* erstellt. Beteiligte Autoren waren Moritz T. Huttelmaier, Sascha Münsterer, Caroline Morbach, Florian Sahiti, Nina Scholz, Judith Albert, Christiane Angermann, Georg Ertl, Stefan Frantz, Stefan Störk und Thomas H. Fischer. Das Manuskript wurde eingereicht.