

Justus-Liebig-Universität Gießen  
Fachbereich Medizin  
Campus Kerckhoff  
Klinik für Herzchirurgie und chirurgische Intensivmedizin

## **Technologischer Fortschritt in der kardialen Device-Therapie**

Habilitationsschrift  
zur Erlangung der Lehrbefähigung für das Fach Herzchirurgie  
im Fachbereich Medizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von

Dr. med. Tibor Ziegelhoffer, PhD.

Bad Nauheim 2022

*Für Ulrike und Theo*

# Inhaltsverzeichnis

<b><i>Inhaltsverzeichnis</i></b> .....	<b><i>I</i></b>
<b><i>Abkürzungsverzeichnis</i></b> .....	<b><i>III</i></b>
<b>A. Einleitung</b> .....	<b>4</b>
<b>B. Eigene Arbeiten</b> .....	<b>10</b>
<b>B.1 Haltbarkeit und Performance von zwei unterschiedlichen Konzepten für die linksventrikuläre Stimulation mit bipolaren epikardialen Sonden im Langzeit-Follow-up</b> .....	<b>10</b>
B.1.1 Hintergrund und Methoden.....	10
B.1.2 Ergebnisse .....	12
B.1.3 Zusammenfassung .....	13
B.1.4 Original Arbeit.....	14
<b>B.2 Die Rolle der transvenösen multipolaren linksventrikulären Sonden bei kardialer Resynchronisationstherapie</b> .....	<b>22</b>
B.2.1 Hintergrund und Methoden.....	22
B.2.2 Ergebnisse .....	23
B.2.3 Zusammenfassung .....	24
B.2.4 Original Arbeit.....	25
<b>B.3 Vergleich von mehr als 1000 transvenösen und epikardialen linksventrikulären Sonden im Fünf-Jahres-Follow-up</b> .....	<b>29</b>
B.3.1 Hintergrund und Methoden.....	29
B.3.2 Ergebnisse .....	30
B.3.3 Zusammenfassung .....	32
B.3.4 Original Arbeit.....	34
<b>B.4 Intraoperative Defibrillationstests sind nicht obsolet – Resultate einer multizentrischen Studie mit 4572 Patienten</b> .....	<b>41</b>
B.4.1 Hintergrund und Methoden.....	41
B.4.2 Ergebnisse .....	43
B.4.3 Zusammenfassung .....	46
B.4.4 Original Arbeit.....	47
<b>B.5 Wahrscheinlichkeit der Konversion in den Sinusrhythmus und dessen Aufrechterhaltung bei Patienten mit CRT und Vorhofflimmern im 5-Jahres Follow-up</b> .....	<b>55</b>
B.5.1 Hintergrund und Methoden.....	55
B.5.2 Ergebnisse .....	57
B.5.3 Zusammenfassung .....	61
B.5.3 Original Arbeit.....	62

---

<b>C. Diskussion .....</b>	<b>72</b>
C.1    Epikardiale Sonden sind besser als ihr Ruf.....	72
C.2    Verbesserungspotenzial → Multipolare transvenöse linksventrikuläre Sonden .....	74
C.3    Vergleich der epikardialen und transvenösen LV-Sonden im Langzeit Follow-up .....	75
C.4    Wertigkeit der intraoperativen ICD-Testung.....	77
C.5    Stellenwert der atrialen Sondenimplantation im Rahmen der CRT-Versorgung bei Patienten mit Vorhofflimmern.....	83
<b>D. Literatur .....</b>	<b>87</b>
<b>E. Ehrenwörtliche Erklärung .....</b>	<b>100</b>
<b>F. Publikationsverzeichnis.....</b>	<b>101</b>
<b>G. Curriculum vitae .....</b>	<b>121</b>
<b>H. Danksagung .....</b>	<b>128</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ACC	American College of Cardiology
AHA	American Heart Association
AF	Vorhofflimmern
AV-Knoten	Atrioventrikulärer Knoten
BMI	Body-Mass-Index
CABG	Aortokoronare Bypassoperation
CRT	Kardiale Resynchronisationstherapie
CRT-D	Kardiale Resynchronisationstherapie-Defibrillator
CRT-P	Kardiale Resynchronisationstherapie-Herzschrittmacher
DFT	Defibrillationsschwellentestung
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
DGTHG	Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie
DR-ICD	Zweikammer-Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
DT	Defibrillationstest
EHRA	European Heart Rhythm Association
ESC	European Society of Cardiology
HRS	Heart Rhythm Society
ICD	Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
IQTIG	Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen
LA	Linker Vorhof
LBBB	Linksschenkelblock
lp-AF	Langanhaltendes persistierendes Vorhofflimmern
LV	Linker Ventrikel
LVEDD	Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVESD	Linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser
MKE	Mitralklappenersatz
MRT	Magnetresonanztomographie
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds Ratio
ps-AF	Persistierendes Vorhofflimmern
px-AF	Paroxysmales Vorhofflimmern
SR	Sinusrhythmus
VR-ICD	Einkammer-Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator

## A. Einleitung

Die Grundsteine für die Diagnostik von Herzrhythmusstörungen wurden schon in der Antike durch Hippokrates und Aristoteles gelegt<sup>1</sup>. Aufgrund der fehlenden pathophysiologischen Kenntnisse wurde ein Konzept für modernes Pacing, basierend auf der transthorakalen elektrischen Stimulation des Herzens, jedoch erst 1889 durch den englischen Arzt John Mac William erstellt<sup>1</sup>. Ungeachtet dessen musste die Medizin aber weitere Jahrzehnte warten, bis die neuen Entdeckungen bezüglich der Anatomie und Physiologie des Herzens sowie der technische Fortschritt mit Einführung des Elektrokardiograms, den Transfer seiner Theorie in eine effektive Therapie ermöglichten. 1928 hat Mark Lidwell, ein australischer Anästhesist, durch elektrische Stimulation mit einer transthorakal in den Ventrikel eingeführten Stimulationselektrode erfolgreich das Leben eines Kindes gerettet, welches nach der Geburt einen Herzstillstand erlitten hatte. Weitere Pioniere, wie Alber Hyman, Wilfred Bigelow, John Hopps, Paul Zoll, Earl E. Bakken und Walton Lillehei, welche die Einführung des externen Schrittmachers in die Therapie von bradykarden Herzrhythmusstörungen ermöglichten, prägten die Entwicklung der Elektrodevicetherapie für die nächsten 30 Jahre<sup>1</sup>. Allerdings konnte diese Therapie nur mittels transthorakaler Stimulation erzielt werden und war deshalb mit hoher Invasivität und somit auch mit entsprechendem Komplikationspotenzial verbunden. Die daraus resultierende limitierte Anwendung, zusammen mit wissenschaftlichem und technischem Fortschritt, beschleunigte die Entwicklung von implantierbaren kardialen elektronischen Systemen<sup>1</sup>.

Die erste vollständige Implantation eines kardialen elektronischen Systems erfolgte am 8. Oktober 1958 in Stockholm, als der schwedische Herzchirurg Ake Senning in Zusammenarbeit mit Rune Elmqvist, dem Leiter der Abteilung für medizinische Elektronik bei Siemens-Elema, dem 43-jährigen Patienten Arne Larsson einen Herzschrittmacher implantierte<sup>2</sup>. Dieser wurde noch in Eigenarbeit in der zugehörigen Klinikwerkstatt hergestellt. Das Gehäuse wurde aus einer sterilisierten Schuhcremedose angefertigt und die Lebensdauer der verwendeten Batterie betrug nur wenige Stunden. Gleichwohl war die Therapie erfolgreich und der Patient wurde beeindruckende 86 Jahre alt. Im Laufe seines Lebens wurden ihm insgesamt 26 Herzschrittmacher implantiert<sup>2</sup>.

Heute, mehr als 60 Jahre später, ist der Einsatz der implantierbaren kardialen elektronischen Systeme ein nicht mehr wegzudenkender Bestandteil in der Therapie von Herzrhythmusstörungen und Herzinsuffizienztherapie. In dem jährlich veröffentlichten Bericht des Instituts für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG) werden die

aktuellen nationalen Fallzahlen dokumentiert. Die bundesweite Auswertung der Qualitätsdatabase zum Erfassungsjahr 2019 von „Herzschrittmacher-Implantation“ zählte über 100.000 Eingriffe im Bereich der Herzschrittmacherimplantation, Herzschrittmacheraggregatwechsel und Herzschrittmacherrevision/-systemwechsel/-explantation<sup>3</sup>. Im Bereich „Implantierbare Defibrillatoren-Implantation“ wurden 2019 zusätzlich mehr als 40.000 Eingriffe im Gebiet der Defibrillator Implantation (ICD-Erstimplantation und -Systemumstellung von Herzschrittmacher auf ICD), ICD-Aggregatwechsel und ICD-Revision/-Systemwechsel/-Explantation durchgeführt<sup>4</sup>. Die große Breite der verfügbaren implantierbaren kardialen elektronischen Systeme, beginnend mit den Einkammer-Schrittmachersystemen, bis zu komplexen Cardiac Resynchronisation Therapy (CRT)-Schrittmacher- und Defibrillatorsystemen, sowie deren große Implantationszahlen, sind nicht nur dem inzwischen sehr breitem Indikationsspektrum, sondern auch dem technischen Fortschritt zuzuschreiben. Die Indikationen für den Einsatz implantierbarer kardialer Systeme finden sich in Leitlinien, Kommentaren, Curricula und Empfehlungen der nationalen sowie internationalen Fachgesellschaften, wie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG), des American College of Cardiology (ACC), der American Heart Association (AHA), der Heart Rhythm Society (HRS), und der European Society of Cardiology (ESC) wieder<sup>5-10</sup>.

Die Grundlage für ein einwandfrei funktionierendes implantierbares kardiales elektronisches System ist eine gute Funktionalität der einzelnen Systemkomponenten und deren Interaktion. Nahezu alle aktuell verfügbaren Systeme, mit Ausnahme von „Leadless Einkammer-Herzschrittmachern“, bestehen aus einem Aggregat und einer, abhängig vom implantierten System, variablen Anzahl an Sonden. Die modernen Herzschrittmacher- und ICD-Aggregate sind ausgestattet mit einer Vielzahl von Funktionen. Die stetig und rasant fortschreitende Entwicklung der Technik machte die modernen Aggregate sehr zuverlässig, bei gleichzeitig entwickelter enormer Breite an möglichen Stimulationsmodi und verschiedenen Formen der antitachykarden Therapie. Obwohl die Zuverlässigkeit der implantierten Aggregate allgemein anerkannt ist, kam es gelegentlich zu Sicherheitsrückrufaktionen der einzelnen Hersteller. Ursache hierfür sind mögliche Interaktionen von sehr komplexen Algorithmen während einer Therapie. Gleichwohl stellen die Sonden im Vergleich zu den Aggregaten die eigentliche Achillesferse der modernen Elektro-Device-Therapie dar. Die Funktion der Sonden ist die Übertragung der elektrischen Aktivität des Herzens zum implantierten Aggregat und, falls im Rahmen des Therapiealgorithmus notwendig, die anschließende Übertragung des elektrischen Impulses in das gewünschte Areal des Herzens. Somit ist die einwandfreie Funktion der Sonden

---

eine Voraussetzung für die Therapiesicherheit und Effektivität des implantierten kardialen elektronischen Systems.

Die historisch ersten Herzschrittmachersysteme übertrugen die erforderlichen elektrischen Stimulationsimpulse an das Myokard durch unipolare epikardiale Sonden. Diese mussten von Herzchirurgen durch eine Thorakotomie implantiert werden. Zusätzlich waren diese Sonden anfällig für Dysfunktionen, was zu einer hohen Revisionsrate mit erneut notwendiger Thorakotomie führte. Der daraus resultierende dringende Wunsch zur Reduktion der Invasivität, zusammen mit dem technischen Fortschritt führte zur klinischen Einführung der transvenös implantierbaren Sonden. Diese stellen heutzutage den Standard für die verschiedensten implantierbaren kardialen elektronischen Systeme dar. Allerdings steigt mit dem sich kontinuierlich erweiterndem Indikationsspektrum und mit der steigenden allgemeinen Lebenserwartung der Bevölkerung auch die Anzahl von Patienten, bei denen eine transvenöse Sondenimplantation nicht erfolgreich, unmöglich oder unter bestimmten Umständen nicht zielführend ist. Unter diesen Voraussetzungen können alternativ epikardiale Sonden implantiert werden. Derzeit sind bei den modernen epikardialen Sonden zwei verschiedene technische Konzepte verfügbar, die Einschraub- und die Annähsonden. Die fehlenden Daten in der Literatur zum Vergleich zwischen diesen beiden epikardialen Sondentypen bildeten den Anlass für eine Vergleichsstudie<sup>11</sup>, die im Kapitel B.1 behandelt wird.

Gut funktionierende linksventrikuläre Sonden sind Voraussetzung für eine effektive kardiale Resynchronisationstherapie (CRT). Diese werden heutzutage standardmäßig transvenös via Koronarsinus implantiert. Allerdings könnten eine ungünstige Anatomie des venösen Abflusssystemes des Herzens, inakzeptable Stimulationsschwellen oder die unerwünschte Stimulation des Nervus phrenicus, Hindernisse zur erfolgreichen Implantation transvenöser linksventrikulärer Sonden darstellen. Durch die Entwicklung und Einführung der multipolaren linksventrikulären Sonden in die klinische Anwendung hat man Lösungen für einige dieser Probleme entwickelt, mit dem Ziel die Erfolgsrate der transvenösen linksventrikulären Sondenimplantation zu verbessern. Die klinischen Erfahrungen mit diesen neuartigen Sonden wurden im Rahmen einer Studie in der Kerckhoff-Klinik, Bad Nauheim gesammelt und publiziert<sup>12</sup>. Die Ergebnisse dieser Studie werden in Kapitel B.2 präsentiert.

Die erfolgreiche Einführung der multipolaren linksventrikulären Sonden in die klinische Praxis hat die Erfolgsrate der transvenösen Sondenimplantation zwar maßgeblich verbessert, allerdings wurden, um die kardiale Resynchronisationstherapie durchführen zu können, bei bestimmten anatomischen Anomalien, teilweise auch bei kontinuierlich anhaltendem Zucken des Zwerchfells aufgrund unerwünschter, schmerzhafter Stimulation des Nervus phrenicus oder

bei wiederkehrenden Elektrodenversetzungen und somit kurz- oder langfristig einem Versagen des transvenösen Ansatzes, die epikardialen linksventrikulären Sonden weiterhin verwendet. In einer früheren Studie (siehe Kapitel B.1) haben wir gezeigt, dass die epikardialen Aufnahm- und Einschraubsonden stabile Langzeitergebnisse aufweisen und die Implantation mit einer geringen Komplikationsrate durchgeführt werden kann. Ein direkter Vergleich von epikardialen und transvenösen linksventrikulären Sonden war jedoch aufgrund der limitierten Datenlage weiterhin nur begrenzt möglich. Aus diesen Gründen haben wir eine Studie zum Vergleich der Haltbarkeit, Leistung und den erzielten Therapieerfolg zwischen epikardialen und transvenösen linksventrikulären Sonden während eines Beobachtungszeitraums von 5 Jahren durchgeführt<sup>13</sup>. Die Ergebnisse dieser Studie werden in Kapitel B.3 vorgestellt.

Ein implantierbarer Kardioverter-Defibrillator (ICD) gehört heutzutage zur Standardtherapie von tachykarden Herzrhythmusstörungen bei Patienten mit hohem Risiko für einen plötzlichen Herztod. Die Basis für eine breite Anwendung von ICDs bilden die Ergebnisse von mehreren multizentrischen, prospektiven Studien, die in den letzten Dekaden publiziert worden sind. Es konnte nachgewiesen werden, dass eine ICD-Therapie das Überleben von Patienten, sowohl bei primärprophylaktischer und auch bei sekundärprophylaktischer Indikation, erhöhen kann. Die evidenzbasierten Empfehlungen für die ICD-Therapie sind in den aktuellen Richtlinien von ESC und ACC/AHA zusammengefasst<sup>5,6,8</sup>. Seit der Einführung der ICD-Therapie in die klinische Praxis in den frühen 1980er Jahren, waren ICD-Tests zum Zeitpunkt der Geräteimplantation ein wesentlicher Bestandteil des operativen Verfahrens. Die ausschlaggebende Begründung für die intraoperative ICD-Testung war die Ermittlung der Defibrillationsschwelle (DFT) als Grundlage für die Programmierung der ICD-Schockparameter und die Sicherstellung einer angemessenen Erkennung von Kammerflimmern/Tachyarrhythmie, Systemintegrität und einer wirksamen Beendigung der Arrhythmie<sup>14-17</sup>. Der DFT-Test repräsentiert die intraoperativ wiederholte Induktion von Kammerflimmern und die anschließende Anwendung von Testschocks mit abnehmender Energie, um den Schwellenwert für eine effektive Defibrillation zu bestimmen. Im letzten Jahrzehnt kam es zu einer Verlagerung von DFT zu einem einzigen intraoperativen Defibrillationstest (DT), um die Anzahl der Defibrillationen und der damit verbundenen möglichen Komplikationen zu verringern. Normalerweise entspricht die im Rahmen des DT angelegte Energie einer Sicherheitsmarge von  $\geq 10$  Joule unter der maximalen Generatorleistung. Die anhaltenden technischen Fortschritte bei der Entwicklung neuer ICD-Sonden, Schockalgorithmen, einer schnelleren therapeutischen Energieabgabe und die Einführung von „high energy“ Defibrillatoren in die klinische Praxis führten jedoch dazu, dass

die Notwendigkeit intraoperativer Defibrillationstests grundsätzlich in Frage gestellt wurde. Allerdings waren diese Strategien nicht zufriedenstellend evidenzbasiert<sup>18</sup>. Aus diesen Gründen wurden einige klinische Studien wie die SIMPLE- oder die NORDIC ICD-Studie gestartet, um diese Ansichten zu untermauern<sup>19,20</sup>. Diese prospektiven Studien beschränkten sich jedoch nur auf „de novo“ Implantationen in ausgewählten Patientenkohorten, sodass die große Anzahl von Patienten mit bereits implantiertem ICD-System weggelassen wurde. Gerade bei diesem Patientenkollektiv kann das Alter der implantierten Sonden zum Zeitpunkt des Austauschs des ICD-Impulsgenerators einen großen Einfluss auf die Funktionalität des implantierten ICD-Systems haben. Dies wird unterstützt durch die Ergebnisse einer Studie von Kleemann et al.<sup>21</sup>. In dieser Studie wurden 990 konsekutive Patienten, bei denen eine erste ICD-Implantation durchgeführt wurde, auf die jährliche Rate transvenöser Defibrillationssondendefekte im Langzeit-Follow-up über einen Zeitraum von mehr als 10 Jahren untersucht. Bei diesem Patientenkollektiv stieg die jährliche Sondendysfunktionsrate mit der Zeit nach der Implantation progressiv an und erreichte nach 10 Jahren bereits 20%<sup>21</sup>.

Wie bereits erwähnt, stellt eine gute Funktion und das Zusammenspiel aller Systemkomponenten, inklusive der ICD-Sonden, die Bedingung für ein einwandfrei funktionierendes, implantierbares, kardiales elektronisches System und daher auch für eine erfolgreiche antitachykarde ICD-Therapie. Daher haben wir in einer multizentrischen Studie die Wirksamkeit, Sicherheit und Berechtigung der intraoperativen DT bei realem und nicht vorselektiertem Kollektiv, bestehend aus 4572 Patienten, untersucht<sup>22</sup>. Diese Studie wird in Kapitel B.4 behandelt.

Im Falle einer reduzierten linksventrikulären Ejektionsfraktion  $< 35\%$ , eines Linksschenkelblocks mit QRS Komplex  $> 120$  ms und einer manifesten Herzinsuffizienz mit New York Heart Association (NYHA) Stadium III-IV sollte eine CRT-Geräteimplantation gemäß den Empfehlungen der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) (Klasse I / IIa)<sup>23</sup> durchgeführt werden. Das Hauptziel der CRT-Therapie besteht darin, die Herzfunktion zu erhalten oder sogar zu verbessern und dadurch auch die Symptomatik, die Leistungsfähigkeit und letztendlich auch die Lebensqualität der Patienten positiv zu beeinflussen. Allerdings konnten neuere Studien zeigen, dass 5 - 40% der Patienten mit Herzinsuffizienz zusätzlich Vorhofflimmern entwickeln<sup>24-30</sup>. Die Datenlage zur Effizienz einer CRT-Therapie bei Patienten mit zusätzlichem Vorhofflimmern ist unzureichend. Während relevante größere CRT-Studien (z. B. CARE-HF<sup>31</sup>, COMPANION<sup>32,33</sup>) herzinsuffiziente Patienten mit gleichzeitig vorliegendem Vorhofflimmern ausdrücklich ausschlossen, zeigten einige kleinere Studien, dass die erwarteten vorteilhaften Effekte der CRT Therapie bei diesem

Patientenkollektiv weniger ausgeprägt sind. Darüber hinaus weisen Patienten mit Vorhofflimmern im Vergleich zu Personen im Sinusrhythmus eine signifikant höhere CRT-Non-Responder-Rate auf<sup>34-36</sup>. Andererseits ist die Wahrscheinlichkeit der Konversion von Vorhofflimmern in dem Sinusrhythmus unter CRT-Stimulation nicht bekannt und es ist weiterhin unklar, ob diese Patienten von der Implantation einer atrialen Sonde profitieren würden. Um diese Aspekte zu untersuchen, analysierten wir den Rhythmus und das Outcome der Patienten mit Vorhofflimmern nach einer CRT-Implantation im Langzeit-Follow-up<sup>37</sup>. Diese Studie wird im Detail in Kapitel B.5 präsentiert.

## **B. Eigene Arbeiten**

### **B.1 Haltbarkeit und Performance von zwei unterschiedlichen Konzepten für die linksventrikuläre Stimulation mit bipolaren epikardialen Sonden im Langzeit-Follow-up**

#### **B.1.1 Hintergrund und Methoden**

Implantierbare kardiale CRT-Systeme sind, zusätzlich zu einer medikamentösen Therapie, ein essenzieller Bestandteil in der Behandlung einer fortgeschrittenen Herzinsuffizienz. Zahlreiche Studien belegen, dass eine biventrikuläre Stimulation mittels CRT-System bei Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz mit hoher Wahrscheinlichkeit zu einer Verbesserung der linksventrikulären systolischen Pumpfunktion führt<sup>38-40</sup>. Das Rationale dahinter ist, dass durch die biventrikuläre Stimulation eine Resynchronisation der ventrikulären Dyssynchronie erreicht und eine rasche Verbesserung der Pumpfunktion der betroffenen Ventrikel erzielt wird. Zusätzlich kommt es unter dauerhafter Stimulation in der Mehrzahl der Fälle zu einem ventrikulären Reverse-Remodeling und somit auch zu einer dauerhaften Verbesserung der ventrikulären Pumpfunktion<sup>32,38-45</sup>. Die Kriterien zur Implantation von CRT-Systemen sind zusammengefasst in den Leitlinien und Empfehlungen der internationalen sowie nationalen Fachgesellschaften<sup>5-7,46</sup>.

Die Geschichte der linksventrikulären (LV) Stimulation wurde lange Zeit von den, mittels Thorakotomie implantierten, unipolaren epikardialen Sonden geprägt. Der technische Fortschritt, welcher eine standardmäßig durchführbare, transvenöse, retrograde Kanülierung des Koronarsinus ermöglichte, ebnete den Siegeszug des transvenösen Zuganges. Heutzutage stellt dieser Zugang den Goldstandard für eine primäre linksventrikuläre Sondenimplantation dar. Die verbesserte Implantationstechnik führte gleichzeitig zu ständig sinkenden Komplikations- und stetig steigenden Erfolgsraten. Gleichzeitig kam es, besonders in den letzten zwei Dekaden, zu einer Erweiterung des Indikationsspektrums für eine linksventrikuläre Stimulation. Dies, zusammen mit der steigenden allgemeinen Lebenserwartung der Bevölkerung, führte zu einem erheblichen Anstieg der Patientenzahl, die mittels eines CRT-Systems versorgt wurden. Allerdings können anatomische Hindernisse, wie Koronarsinus-Stenosen, Koronarvenenverschlüsse, fehlende Zielkoronarvenen oder anatomische Fehlanlagen (z. B. persistierende linke obere Hohlvene), die transvenöse LV-Sondenanlage

verhindern. Ebenfalls ist bei Dysfunktion einer transvenös implantierten LV-Sonde aufgrund einer chronischen Nervus phrenicus Stimulation, inakzeptablen transvenösen Reizschwellen, rezidivierenden Sondenluxationen oder sondenassoziierten Herzrhythmusstörungen, eine erneute transvenöse LV-Sondenanlage nicht immer möglich. In diesen Fällen ist die Anlage einer epikardialen LV-Sonde eine Alternative.

Die Implantation einer epikardialen LV-Sonde erfolgt zumeist über eine laterale Thorakotomie. Der Zugang kann jedoch, insbesondere bei Lungenverwachsungen oder Perikardadhäsionen durch vorausgegangene operative Eingriffe am Thorax, intrathorakale entzündliche Prozesse, oder durch anatomische Besonderheiten erschwert und/oder das operative Risiko erhöht sein. Gleichzeitig sind durch diesen Zugang nur limitierte Areale des Myokardes zur Sondenanlage erreichbar. Alternativ zur lateralen Thorakotomie können epikardiale Sonden simultan bei anderen notwendigen Operationen, z. B. einer aortokoronaren Bypassoperation, über eine mediane Sternotomie implantiert werden<sup>47,48</sup>. Unter diesen Umständen besteht für die Sondenimplantation ein uneingeschränkter Zugang zum gesamten Myokard.

Derzeit sind bei den modernen epikardialen Sonden zwei verschiedene technische Sondenkonzepte verfügbar: Einschraub- und Annähsonden. Trotz der Tatsache, dass beide Konzepte theoretische Vor- und Nachteile besitzen, kann in der aktuellen Literatur kein Vergleich zwischen diesen beiden epikardialen Sondenkonzepten gefunden werden. Außerdem sind die Daten zur Haltbarkeit und Langzeit-Performance epikardialer Sonden bei Erwachsenen, wie auch der Einfluss des chirurgischen Implantationswegs, immer noch begrenzt und nur wenige Studien zu diesen Thema (durchgeführt mit einer kleinen Anzahl von Patienten) publiziert<sup>49</sup>. Aus diesem Grund initiierten wir eine Vergleichsstudie, in deren Rahmen wir retrospektiv 130 Patienten mit implantierten bipolaren steroideluirenden epikardialen LV Einschraub- bzw. Annähsonden aus unserem Zentrum analysierten. Zusätzlich zu den detaillierten Patientendaten (biometrische Daten, Angaben zu Grund- und Nebenerkrankungen, usw.) wurden Angaben zum Implantationsweg (mediane Thorakotomie oder laterale Minithorakotomie), zur Verwendung eines kardiopulmonalen Bypasses, zum Typ der implantierten Sonden (Einschraubsonde MyoDex™ 1084T, St. Jude Medical, St. Paul, MN, USA; Annähsonde Capture Epi 4968, Medtronic, Minneapolis, MN, USA), den elektrotechnischen Sondenparametern (Wahrnehmung [mV], Reizschwelle [V / 0, 5 ms], Impedanz [Ohm]), den Echokardiographiedaten und der klinischen NYHA-Klasse zum Zeitpunkt der Implantation, nach 3 Monaten und anschließend im Abstand von 6 Monaten während des Follow-ups von insgesamt 48 Monaten analysiert und statistisch ausgewertet.

## B.1.2 Ergebnisse

### Patienten und Komplikationen

Die Analyse der präoperativen Patientenmerkmale ergab keine statistischen Unterschiede zwischen den Gruppen. In 44 Fällen wurden Einschraubsonden (MyoDex™ 1084T, St. Jude Medical) und in 76 Fällen Aufnahmsonden (Capture Epi 4968, Medtronic) implantiert. Bei 93 Patienten wurde als chirurgischer Zugang eine linksseitige Minithorakotomie und bei 37 Patienten eine mediane Sternotomie durchgeführt. Bei 34 Patienten wurde aufgrund begleitender herzchirurgischer Eingriffe (CABG, Mitralklappenrekonstruktion) ein kardiopulmonaler Bypass angewendet.

Insgesamt traten keine chirurgisch bedingten, perioperativen oder postoperativen Sonden-assoziierten Todesfälle auf. Zwei Sonden, eine Einschraub- und eine Annähsonde, wurden aufgrund einer erhöhten Reizschwelle unipolarisiert, blieben aber im weiteren Verlauf stimulationsfähig und die elektrischen Parameter stabil. Bei einem Patienten mit schwerer Adipositas und Diabetes mellitus trat eine oberflächliche Infektion nach epikardialer Sondenimplantation über eine laterale Minithorakotomie auf. Es erfolgte eine rasche Sanierung, so dass eine Sondenexplantation nicht erforderlich wurde.

### Follow-up

Der Vergleich der elektrotechnischen Parameter zwischen den Einschraub- und Annähsonden zeigte, unabhängig vom verwendeten chirurgischen Zugang, einige sondenspezifische Unterschiede.

Die mittlere Reizschwelle beider Sondentypen war initial nahezu identisch (1,1/0,5 V/ms für Aufnahmsonden versus 1,2/0,5 V/ms für Einschraubsonden), nahm aber in der Gruppe mit den Annähsonden während des gesamten Beobachtungszeitraums geringfügig ab (mindestens 0,7 V). In der Gruppe mit Einschraubsonden zeigte sich hingegen während der ersten 3 Monate ein moderater, aber signifikanter Anstieg (maximal 1,5 V) gefolgt von einer kontinuierlichen Abnahme der Reizschwelle. Nach 24 Monaten konnten keine relevanten Unterschiede zwischen beiden Sondentypen (0,9/0,5 V/ms gegenüber 1,1/0,5 V/ms) mehr festgestellt werden.

Ein Vergleich der Impedanzen zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen während des gesamten Follow-ups. Die initiale Impedanz der Einschraubsonden (gemessen bei 5 V) war 435 Ohm gegenüber 710 Ohm der Annähsonden ( $p < 0,001$ ). In beiden Gruppen wurde innerhalb der ersten 3 Monate eine leichte Abnahme der Impedanzwerte

festgestellt. Danach blieben die Impedanzen über einen Zeitraum zwischen 3 und 36 Monaten stabil, gefolgt von einem allmählichen Anstieg.

Im Gegensatz zur Reizschwelle und Impedanz wurden beim Sensing keine Unterschiede zwischen den beiden Sondentypen beobachtet. Überraschenderweise zeigten die bereits anfänglich guten Sensingwerte (10 – 12 mV) während der gesamten Nachbeobachtungszeit sogar einen kontinuierlichen Anstieg.

Die Ergebnisse der Subanalyse der elektrotechnischen Sondenparameter in Abhängigkeit vom chirurgischen Zugangsweg (laterale Minithorakotomie versus mediane Thorakotomie), spiegelte die zuvor ermittelten sondenspezifischen Unterschiede wider. Somit konnte ein relevanter Einfluss des chirurgischen Zugangsweges auf die Langzeitperformance der epikardialen Sonden ausgeschlossen werden.

Die NYHA-Klasse war präoperativ in allen Gruppen nahezu gleich. Sechs Monate nach der Implantation wurde bei allen Gruppen eine nicht signifikante Abnahme der NYHA-Klasse beobachtet. Diese Ergebnisse bestätigten die klinische Effektivität der CRT-Stimulation. Die Auswertung der Echokardiographiedaten zeigte eine moderate Verbesserung der Mitralklappeninsuffizienz, alle anderen gemessenen Parameter sind über den gesamten Beobachtungszeitraum von 48 Monaten stabil geblieben. Signifikante Unterschiede in Abhängigkeit vom implantierten Sondentyp konnten ebenso zu keinem Zeitpunkt nachgewiesen werden.

### **B.1.3 Zusammenfassung**

In unserer Studie konnten wir zeigen, dass die Implantation epikardialer Sonden sehr sicher ist, mit einer nur sehr geringen Komplikationsrate. Keines der unterschiedlichen technischen Konzepte für die epikardiale Sonden (Einschraub- und Annähsonden) erwies sich als überlegen. Vielmehr zeigten alle epikardialen Sonden eine hervorragende Langzeitperformance und Haltbarkeit und stellen daher eine gute Alternative zu transvenösen Sonden dar.

## B.1.4 Original Arbeit

70 Original Cardiovascular/Society Paper

## Endurance and Performance of Two Different Concepts for Left Ventricular Stimulation with Bipolar Epicardial Leads in Long-Term Follow-Up\*

H. Burger<sup>1</sup> J. Kempfert<sup>1</sup> A. van Linden<sup>1</sup> Z. Szalay<sup>1</sup> M. Schoenburg<sup>1</sup> T. Walther<sup>1</sup> T. Ziegelhoeffer<sup>1</sup><sup>1</sup>Department of Cardiac Surgery, Kerckhoff-Klinik, Bad Nauheim, Germany

Thorac Cardiovasc Surg 2012;60:70-77.

Address for correspondence and reprint requests Dr. Tibor Ziegelhoeffer, M.D., Ph.D., Department of Cardiac Surgery, Kerckhoff-Klinik, Benekestr. 2-8, 61231 Bad Nauheim, Germany (e-mail: tibor.ziegelhoeffer@mpi-bn.mpg.de).

### Abstract

**Background** Epicardial left ventricular (LV) leads represent an alternative for CRT therapy if transvenous lead implantation fails. Data on endurance, performance, the impact of the surgical approach (lateral minithoracotomy vs. median sternotomy simultaneously with other cardiac surgery), and the optimal technical concept (screw-in vs. suture-on) is limited.

**Methods** Over a period of 48 months we evaluated 130 consecutive patients with comparable characteristics. A total of 54 screw-in (MyoDex™ 1084T, SJM) and 76 suture-on (Capture Epi 4968, Medtronic) bipolar epicardial steroid-eluting LV leads were implanted either via a left lateral or a median thoracotomy. Sensing, pacing threshold, impedance and NYHA class were recorded at defined time points.

**Results** No surgery-related death or major complication was observed. At the time of implantation, the pacing threshold, sensing and NYHA class did not differ significantly between the two groups. The impedances of screw-in leads were significantly lower compared to those of suture-on leads. Suture-on leads showed a moderate initial drop in their pacing threshold but afterwards remained stable. Screw-in leads were characterized by a moderate but significant increase in the pacing threshold in the first year followed by a continuous decrease thereafter. Twenty-four months post-implantation no differences between both lead types could be detected. Sensing and NYHA class improved in both groups. The surgical approach had no significant impact on lead functionality.

**Conclusion** Our study showed that the implantation of epicardial leads was safe with very low complication rates. There was no superior technical epicardial lead concept (screw-in vs. suture-on leads) and all epicardial leads demonstrated an excellent long-term performance and durability. Therefore, it seems that epicardial leads represent a good alternative to transvenous leads and surgeons should be encouraged to implant epicardial leads during concomitant cardiac surgery when the indications for CRT are present.

### Keywords

- ▶ pacing (incl. resynchronization/biventricular)
- ▶ electrophysiology (includes mapping)
- ▶ arrhythmia therapy (includes Maze; surgical ablation)
- ▶ epicardial leads
- ▶ cardiac resynchronization therapy
- ▶ surgical access
- ▶ screw-in leads
- ▶ suture-on leads

\* This paper was presented at the annual meeting of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery, Stuttgart, February 2010.

received  
January 17, 2011  
accepted after revision  
May 19, 2011  
published online  
July 25, 2011

Copyright © 2012 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA.  
Tel: +1(212) 584-4662.

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0031-1280066>.  
ISSN 0171-6425.

## Introduction

Implanted cardiac resynchronization therapy (CRT) systems represent a "gold standard" in the treatment of advanced heart failure if pharmacological therapy (e.g., ACE-blocker,  $\beta$ -blocker, Spironolacton) alone is not sufficient. Numerous studies have shown that biventricular pacing is very likely to lead to an improvement in left ventricular systolic function in patients with advanced heart failure. The criteria for CRT system implantation are NYHA class III-IV, severely reduced left ventricular systolic function with an ejection fraction (EF) <35%, and intraventricular conduction delay of QRS >120 ms. The rationale for CRT is the resynchronization of ventricular dyssynchrony and therefore an improvement in the impaired pump function of the failing ventricles. Moreover, a reverse remodeling of the ventricle may occur.<sup>1-8</sup>

With advances in techniques for retrograde coronary sinus cannulation, a fully transvenous approach has become the technique of choice for CRT. Nowadays, almost all primary LV lead implantations are performed using a transvenous approach. Unfortunately, with the continuously increasing number of patients who have already received a CRT system or are scheduled for CRT implantation, the number of unsuccessful or impossible transvenous LV lead implantations is rising. Moreover, in cases with endocarditis and vegetations on transvenous leads open chest surgery is often necessary to explant the transvenous leads and implant epicardial leads.

Epicardial leads possess several disadvantages compared to transvenous LV leads. Their implantation requires a thoracotomy, mostly a lateral thoracotomy, with all the associated risks of general anesthesia; it can be difficult to fix the lead on the surface of the beating heart; epicardial fat may obscure underlying structures and increase the LV pacing threshold; pericardial adhesions may make access difficult and risky; finally, they are believed to have a high lead failure rate.<sup>9,10</sup> Unless it is planned as a stand-alone procedure, if CRT is indicated, epicardial leads could be simultaneously im-

planted when performing open chest cardiac interventions via a median sternotomy (e.g., CABG, MVR, etc.).<sup>11,12</sup>

Currently, two different technical epicardial lead concepts are available: screw-in and suture-on leads. Despite the fact that both possess theoretical advantages and disadvantages, no comparison between these two epicardial lead types can be found in the current literature. Similarly, data on the endurance and performance of epicardial leads in adults and the impact of the surgical approach is still limited, with only a few studies on a small number of patients available.<sup>13</sup> Therefore, the aim of our study was to address these issues by retrospectively evaluating 130 patients who underwent epicardial lead implantation.

## Methods

We retrospectively evaluated 130 consecutive patients who underwent implantation of epicardial left ventricular leads between November 2003 and December 2009 in our center. Detailed patient data are summarized in **Table 1**.

At the time of implantation, the surgical approach (median or lateral minithoracotomy), the use of cardiopulmonary bypass if necessary, the implanted lead type (screw-in lead MyoDex™ 1084T, St. Jude Medical, St. Paul, MN, USA; suture-on lead Capture Epi 4968, Medtronic, Minneapolis, MN, USA), electrotechnical implantation parameters (sensing [mV], pacing threshold [V/0, 5 ms], impedance [Ohm]), echocardiography data and clinical NYHA class were noted. All parameters were assessed again at 3 months, and every 6 months thereafter. Follow-up was 48 months.

Median sternotomies were performed in the standard manner used for most cardiac surgery procedures (CABG, aortic valve replacement/reconstruction, etc.). Lead implantations via a lateral minithoracotomy were performed under general anesthesia and on the beating heart as previously described.<sup>14</sup> Briefly, all patients had standard monitoring (ECG, pulse oximetry and invasive arterial monitoring). Right

**Table 1** Preoperative patient characteristics.

Lead type	Screw-in (n = 54)	Suture-on (n = 76)		Screw-in (n = 54)	Suture-on (n = 76)
Male (n)	36	54	Diabetes mellitus (n)	18	21
Female (n)	18	22	Creatinine (mg/dl)	1.4	1.5
Age (year)	65.97	63.6	GFR (ml/min)	48	44.1
Height (cm)	171.5	171.4	EF (%)	24.5	22.6
Weight (kg)	85.4	78.4	NYHA class (n)	3	2.8
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28.8	26.7	Sinus rhythm (n)	32	43
ICM (n)	16	27	Atrial fibrillation (n)	7	20
DCM (n)	28	32	Asystolia (n)	15	13
Lead infection (n)	9	8	Left bundle block (n)	42	56
Hypertension (n)	34	41	Right bundle block (n)	2	1
CAD (n)	17	30	QRS Time (ms)	160.1	163.6

BMI: body mass index; CAD: coronary artery disease; DCM: dilative cardiomyopathy; EF: ejection fraction; GFR: glomerular filtration rate; ICM: ischemic cardiomyopathy; QRS: QRS complex

atrial and right ventricular leads were placed transvenously. Access to the pericardium was achieved by a 5-cm left lateral, midaxillary minithoracotomy in the fourth or fifth intercostal space. The pericardium was exposed and opened anterior to the phrenic nerve. Afterwards screw-in (MyoDex™ 1084T, St. Jude Medical) or suture-on (Capture Epi 4968, Medtronic) leads were placed on the appropriate site. If necessary, the leads were repositioned to guarantee satisfactory parameters.

Results are expressed as mean  $\pm$  SEM. The *t*-test (impedance and sensing) and the Mann-Whitney-Wilcoxon test (pacing threshold) were used for statistical analysis.

## Results

### Patients and complications

Between November 2003 and December 2009 we implanted 130 bipolar steroid-eluting epicardial leads. Preoperative patient characteristics are summarized in **Table 1**. There were no statistical differences in preoperative characteristics between groups. Fifty-four leads were screw-in (MyoDex™ 1084T, St. Jude Medical) leads and 76 were suture-on (Capture Epi 4968, Medtronic) leads. In 93 patients a left lateral minithoracotomy was performed, and 37 patients underwent a median sternotomy. Cardiopulmonary bypass was used in 34 patients because of concomitant surgical procedures (CABG, MVR).

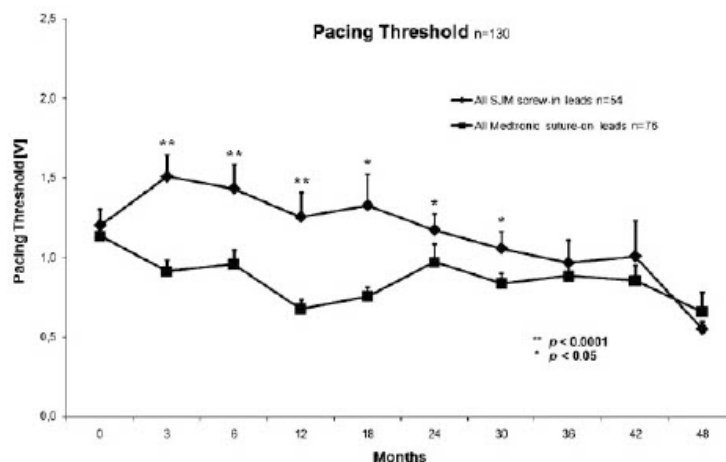
Overall, no surgery-related, perioperative or postoperative lead-associated deaths occurred. One patient received epicardial leads because of fulminant endocarditis with severe heart failure and low-cardiac output. This resulted temporarily in an increase in the ejection fraction. Unfortunately, the patient died 2 weeks later due to progressive heart failure with severe mitral regurgitation. Two leads—one screw-in and one suture-on lead—were unipolarized due to the increased

pacing threshold. These leads remained stable during follow-up. Out of a total of six patients listed for heart transplantation, 3 were transplanted, one patient died and 2 patients showed a substantial improvement after epicardial lead implantation and CRT and could be delisted. Infection after epicardial lead implantation via a lateral minithoracotomy occurred in 1 patient with severe adipositas and diabetes mellitus. This infection was only superficial and was successfully treated within a few days without the need for lead explantation.

### Follow-up

A comparison of the electrotechnical parameters of the screw-in and the suture-on leads irrespective of the surgical approach used showed some lead-specific differences. The initial mean pacing threshold of both lead types was nearly identical (1.1 V/0.5 ms for the suture-on vs. 1.2 V/0.5 ms for the screw-in leads). Whereas the pacing threshold in the group with the suture-on leads showed only a slight decrease (minimum 0.7 V) during the whole observation period, in the group with screw-in leads a moderate but significant increase was noted during the first 3 months (maximum 1.5 V). Subsequently a continuous decrease in the pacing threshold was observed. There were no differences between both lead types after 24 months (0.9 V/0.5 ms vs. 1.1 V/0.5 ms) (**Fig. 1**).

A comparison of impedances showed a significant difference between both groups, a difference that was observed continuously throughout the whole follow-up. Initially, the mean impedance of screw-in leads (as measured at 5 V) was 435 Ohm versus 710 Ohm for suture-on leads ( $p < 0.001$ ). In both groups a slight decrease in impedance values was apparent during the early follow-up period. Impedances remained stable for a period between 3 and 36 months, followed by a gradual increase (**Fig. 2**).



**Figure 1** Mean pacing threshold of suture-on vs. screw-in leads.

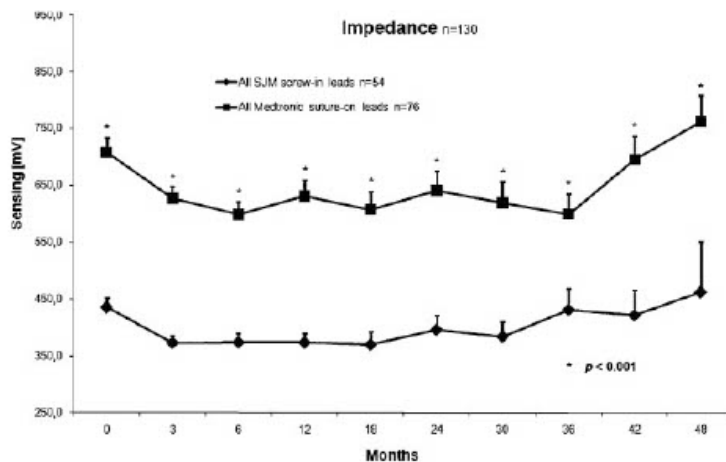


Figure 2 Mean impedance of suture-on vs. screw-in leads.

In contrast to the pacing threshold and impedance, no difference in mean sensing was observed between both lead types. Surprisingly, the already initially good sensing values (10–12 mV) showed an upward trend during the whole follow-up period (= Fig. 3).

A subanalysis of electrotechnical parameters was done to investigate whether the surgical approach had an impact on lead performance. Results of the comparison of pacing thresholds, sensing and impedance between both lead types implanted via a lateral minithoracotomy or a median thoracotomy mirrored the data obtained for the comparisons made without taking account of the surgical approach (= Figs. 4 and 5). However, the results of this analysis must be viewed with caution as only a very low number of screw-in leads (n = 3) were implanted through a median thoracotomy. Cardio-

pulmonary bypass (ECC) was performed in all cases with a median thoracotomy. Patients on cardiopulmonary bypass need to be heparinized and are thus theoretically at a higher risk of bleeding when screw-in leads are used. Such a risk is minimized when suture-on leads are used in this scenario.

Pooled data from both types of lead divided according to the surgical approach differed slightly. These results were largely determined by the lead type used predominantly in the group which underwent a median thoracotomy with cardiopulmonary bypass (3 screw-in and 34 suture-on leads) and by the fact that in the group which underwent a lateral minithoracotomy the lead distribution was almost the same (51 screw-in and 42 suture-on leads).

In addition to electrotechnical lead parameters, NYHA class was evaluated preoperatively and during the whole

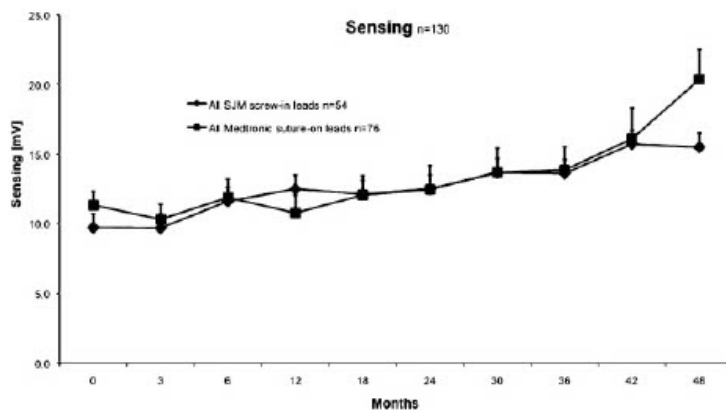
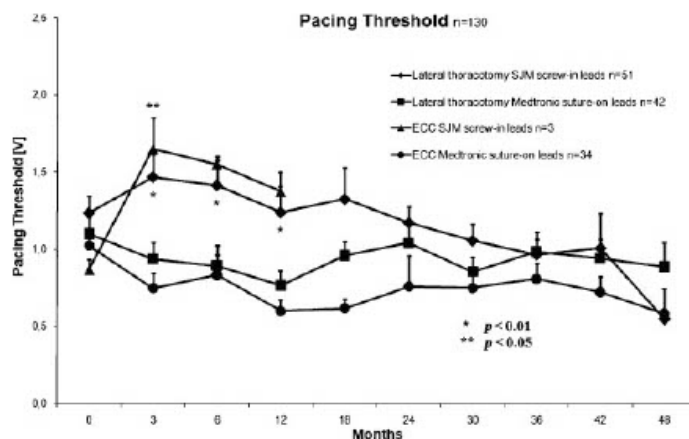


Figure 3 Mean sensing of suture-on vs. screw-in leads.

This document was downloaded for personal use only. Unauthorized distribution is strictly prohibited.



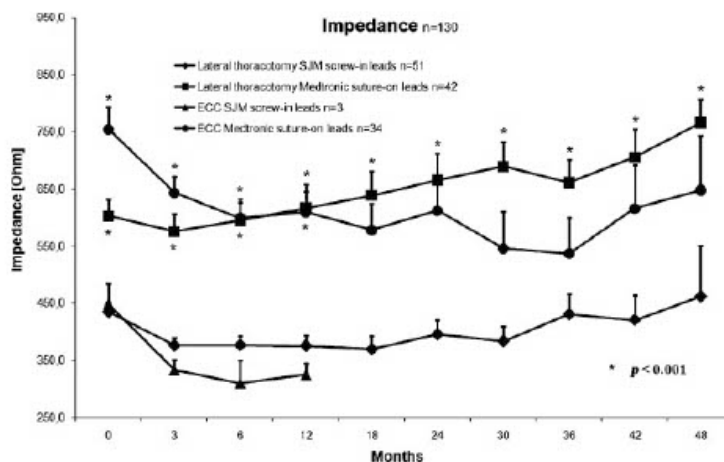
**Figure 4** Mean pacing threshold of screw-in and suture-on leads implanted either via lateral minithoracotomy or via median thoracotomy with the use of cardiopulmonary bypass (ECC).

observation period. The distribution of NYHA classes was homogeneous between groups. The mean NYHA class at the time of implantation was almost the same for all groups. Six months after implantation, a nonsignificant decrease in NYHA class was observed in all patients (→ Fig. 6). These results confirmed the known and propagated benefit of CRT.

The echocardiography data showed no significant differences between both lead types at any time point. There was a moderate improvement in mitral valve regurgitation, whereas all other measured parameters remained stable over the whole follow-up period of 48 months (→ Table 2).

### Discussion

In pacing practice, transvenous leads today represent the first choice and the "gold standard" for all types of stimulation: atrial, right ventricular, and left ventricular. In contrast, epicardial leads have been widely used in the past but have been mostly abandoned because of several disadvantages compared to transvenous leads. Epicardial leads are believed to have a high lead failure rate and to be associated with a significant complication rate compared with transvenous leads.<sup>9,10,15,17</sup> In contrast to this unifying paradigm in adults, the published data from pediatric



**Figure 5** Mean impedances of screw-in and suture-on leads implanted either via lateral minithoracotomy or via median thoracotomy with the use of cardiopulmonary bypass (ECC).

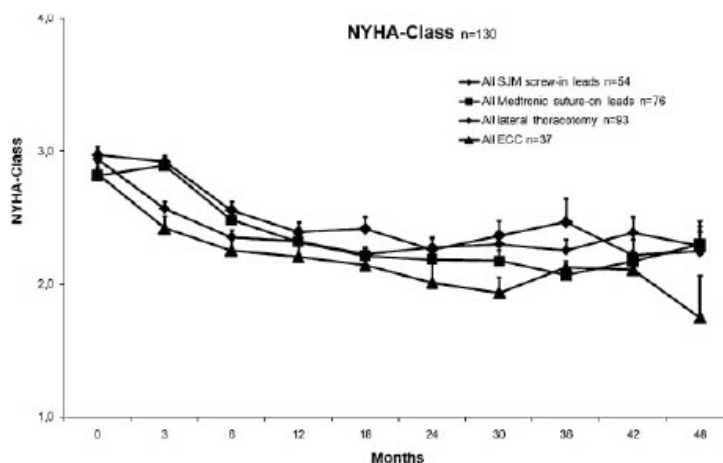


Figure 6 Mean NYHA class according to lead type and surgical approach.

cardiology suggest very good and persistent sensing and pacing threshold characteristics for bipolar steroid-eluting epicardial leads in children with a follow-up of up to 12 years.<sup>16</sup> This contradiction might be partially due to the differences in the types of patients treated in pediatric cardiology compared to adult cardiology procedures. Pediatric patients are younger and smaller, but they are growing and their underlying pathology differs from that of adults. On the other hand, there are only a few reports with a low number of patients and a limited follow-up period evaluating the long-term performance of "modern" epicardial leads in adults.<sup>10,13,16</sup>

Currently, two different technical epicardial lead concepts are available: screw-in leads and suture-on leads. Despite the fact that both possess theoretical advantages and disadvantages, no comparison between these two epicardial lead types can be found in the current literature.

Both epicardial lead types can be implanted in a stand-alone procedure (usually via a lateral minithoracotomy) or concomitantly to other cardiac surgery procedures (e.g. CABG, MVR, etc.) via a median thoracotomy. While reports of concomitant epicardial lead implantations during cardiac surgery can be found in the literature, data describing the impact of differing surgical approaches is missing.<sup>11,12</sup>

In our study we retrospectively evaluated all 130 patients who underwent implantation of epicardial left ventricular leads in our center between November 2003 and December 2009. Patients were followed up for up to 48 months. In contrast to the expected pacing threshold and impedance increase, the parameters were excellent and remained stable during the whole observation period. Surprisingly, sensing characteristics even improved.

However, a comparison of the electrotechnical parameters of screw-in and suture-on leads showed some lead-specific

Table 2 Echocardiographic follow-up data.

	Preoperative	12 months	24 months	36 months	48 months
Follow-up (%)	100	65	42	29	16
EF screw-in lead (% ± SEM)	24.5 ± 0.92	25.9 ± 2.01	23.9 ± 2.49	24.2 ± 3.93	24.5 ± 4.25
EF suture-on lead (% ± SEM)	22.6 ± 0.83	23.6 ± 1.15	23.0 ± 1.27	28.4 ± 4.55	24.2 ± 2.18
MI screw-in lead (grade ± SEM)	1.7 ± 0.16	1.7 ± 0.17	1.4 ± 0.25	0.8 ± 0.11	1.0 ± 0.00
MI suture-on lead (grade ± SEM)	2.1 ± 0.14	1.2 ± 0.11	1.5 ± 0.17	1.4 ± 0.21	1.2 ± 0.23
LVESD screw-in lead (mm ± SEM)	57.6 ± 1.35	56.7 ± 2.5	60.5 ± 5.4	53.6 ± 4.72	57.3 ± 14.3
LVESD suture-on lead (mm ± SEM)	57.5 ± 1.63	56.2 ± 2.25	56.1 ± 2.85	56.4 ± 4.72	54.2 ± 3.62
LVEDD screw-in lead (mm ± SEM)	65.7 ± 1.09	66.1 ± 2.15	68.9 ± 5.24	60.4 ± 5.45	
LVEDD suture-on lead (mm ± SEM)	66.8 ± 1.27	64.4 ± 1.86	67.4 ± 2.09	66.9 ± 3.12	64.1 ± 2.75

EF: ejection fraction; LVESD: left ventricular end-systolic diameter; LVEDD: left ventricular end-diastolic diameter; MI: mitral valve insufficiency; SEM: standard error of the mean

differences. Initially nearly identical mean pacing thresholds for both lead types were followed by a slight decrease in the group with suture-on leads whereas in the group with screw-in leads a moderate but significant increase was noted during the first 3 months followed by a continuous decrease. After 24 months this difference had disappeared. In contrast, the initial significant difference in impedance between both groups persisted during the whole observation period. No differences between the mean sensing of both lead types were noted.

Screw-in leads possess the advantage compared to suture-on leads that they minimize the invasiveness of the procedure due to the very small lateral minithoracotomy needed. This can be achieved by using a rotatable lead introducer (e.g., EnPath, SJM) for lead positioning and fixation. This advantage is offset by the limited visibility and concomitant higher risk, particularly the higher risk of coronary injury. However, we observed a low complication rate in both groups with epicardial leads. In a recently published study which involved 303 patients who underwent CRT device implantation with implantation of left ventricular leads via a transvenous approach, the incidence of device-related infections was 4.3%. The incidence of endocarditis was 1.3%<sup>18</sup>. In our patient cohort no surgery-related, perioperative or postoperative lead-associated deaths occurred. No case of endocarditis and only one superficial infection after epicardial lead implantation via lateral minithoracotomy were noted. This infection was successfully treated without the need for lead explantation. This suggests that the implantation of epicardial leads has a much lower complication rate than expected and its complication rate is at least comparable to that associated with the implantation of transvenous leads. Moreover, in contrast to the propagated high failure rate of epicardial leads, in our study only two leads—one screw-in lead and one suture-on lead—were unipolarized due to an increase in the pacing threshold. All other leads remained stable during the whole observation period of 4 years. A subanalysis of electrotechnical parameters excluded the impact of the surgical approach.

Unfortunately, the completeness of follow-up represents the major limitation of our analysis. At 3 months completeness of follow-up was 97%, at six months it was 88%, at 12 months 65%, at 24 months 42%. These numbers dropped continuously to 29% at 36, 26% at 42 months and complete follow-up of 48 months was only achieved in 16%. This was mainly due to the fact that, due to our encouraging results, most implantations were performed in the last two years of the study. Moreover, some patients were lost to follow-up because cardiologists outside our hospital performed the regular system checkups. Nevertheless, the remaining patients showed very constant values in every measure with a very low standard error of the mean. This suggests that despite the reduced number of patients at the end of the observation period, our results can be interpolated as offering a meaningful prediction. Of course, further follow-up in the coming years is needed to finalize and definitely confirm our findings.

## Conclusions

Our study shows that the implantation of epicardial leads is safe with a very low complication rate. Neither of the technical epicardial lead concepts (screw-in vs. suture-on leads) was found to be superior, and all epicardial leads showed an excellent long-term performance and durability. It therefore appears that epicardial leads represent a good alternative to transvenous leads and surgeons should be encouraged to implant epicardial leads during concomitant cardiac surgery if indications for CRT are present.

## References

- 1 St John Sutton MG, Plappert T, Abraham WT, et al. Effect of cardiac resynchronization therapy on left ventricular size and function in chronic heart failure. *Circulation* 2003;107:1985–1990
- 2 Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, et al. Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:2026–2033
- 3 Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med* 2001;344:873–880
- 4 Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002;346:1845–1853
- 5 Young JB, Abraham WT, Smith AL, et al. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. *JAMA* 2003;289:2685–2694
- 6 Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004;350:2140–2150
- 7 Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. 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;27:1928–1932
- 8 Auricchio A, Stellbrink C, Butter C, et al. Clinical efficacy of cardiac resynchronization therapy using left ventricular pacing in heart failure patients stratified by severity of ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:2109–2116
- 9 Lau EW. Achieving permanent left ventricular pacing-options and choice. *PACE* 2009;32:1466–1477
- 10 Hansky B, Vogt J, Gueldner H, et al. Linksventrikuläre Stimulation und CRT: Welche Elektrode passt zu welcher Vene? [Left ventricular pacing and CRT. What CV lead fits into which vein?]. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol* 2006;17(01):114–119
- 11 Mizuno T, Tanaka H, Makita S, Tabuchi N, Arai H, Sunamori M. Biventricular pacing with coronary bypass and Dor's ventriculoplasty. *Ann Thorac Surg* 2003;75(3):998–999
- 12 Golzio PG, Anselmino M, Comoglio C, Vinci M, Rinaldi M, Trevisi GP. Biventricular pacing concomitant to on-pump heart surgery: a case series. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2009;50(6):801–806
- 13 Mair H, Sachweh J, Meuris B, et al. Surgical epicardial left ventricular lead versus coronary sinus lead placement in biventricular pacing. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;27:235–242
- 14 Doll N, Opfermann UT, Rastan AJ, et al. Facilitated minimally invasive left ventricular epicardial lead placement. *Ann Thor Surg* 2005;79(3):1023–1025

- 15 Saggau W, Sack FU, Lange R, et al. Superiority of endocardial versus epicardial implantation of the implantable cardioverter defibrillator (ICD). *Eur J Cardiothorac Surg* 1992;6(4):195–200
- 16 Doll N, Piorkowski C, Czesla M, et al. Epicardial versus transvenous left ventricular lead placement in patients receiving cardiac resynchronization therapy: results from a randomized prospective study. *Thorac Cardiovasc Surg* 2008;56(5):256–261
- 17 Tomaske M, Gerritse B, Kretsers L, et al. A 12-year experience of bipolar steroid-eluting epicardial pacing leads in children. *Ann Thorac Surg* 2008;85:1704–1711
- 18 Romeyer-Bouchard C, Da Costa A, Dauphinot V, et al. Prevalence and risk factors related to infections of cardiac resynchronization therapy devices. *Eur Heart J* 2010;31(2):203–210

## **B.2 Die Rolle der transvenösen multipolaren linksventrikulären Sonden bei kardialer Resynchronisationstherapie**

### **B.2.1 Hintergrund und Methoden**

Die kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) hat sich als wirksam für Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz etabliert<sup>5,6,7,32,38-43,44-46</sup>. Eine der Voraussetzungen für eine adäquate kardiale Resynchronisationstherapie ist die effektive linksventrikuläre Stimulation. Eine ungünstige Anatomie des venösen Abflusssystem des Herzens, inakzeptable Reizschwellen und die unerwünschte Stimulation des Nervus phrenicus könnten ein Hindernis für eine erfolgreiche Platzierung der transvenösen linksventrikulären Sonde sein. In diesen Fällen blieb in der Vergangenheit häufig nur die Implantation einer epikardialen linksventrikulären Sonde als Alternative. Mit dem Ziel einige dieser Probleme, insbesondere die von inakzeptablen Reizschwellen und der ungewollten Stimulation des Nervus phrenicus zu reduzieren, wurden transvenös-implantierbare multipolare linksventrikuläre Sonden als technische Innovation entwickelt.

Die Quartet 1458Q [St Jude Medical Inc] ist eine neue hochflexible innovative Elektrode, die mit vier Kontaktpunkten anstelle von einem (unipolare Leitungen) oder zwei (bipolare Leitungen) ausgestattet ist. Somit können, wenn diese Sonde in Kombination mit einem CRT-D Promote Q-Gerät (St Jude Medical Inc) verwendet wird, bis zu 10 verschiedene Vektoren für die LV-Stimulation programmiert werden. Die ersten klinischen Erfahrungen mit diesen multipolaren LV-Sonden wurden in unserem Zentrum erfasst und analysiert.

Im Rahmen diese Studie wurde 30 konsekutiven Patienten ein Promote Q CRT-D [Modell CD3221-36] in Kombination mit einer LV Sonde Quartet [Modell 1458Q] implantiert. Alle Patienten erfüllten die klassischen CRT-Indikationen gemäß den aktuellen Guidelines<sup>5-7,46</sup>. Die Implantation erfolgte entsprechend der Standardtechniken: Kanülierung des Koronarsinus, Visualisierung der Zielgefäße unter Verwendung eines Kontrastmittels und Fluoroskopie und anschließende Sondenplatzierung in der „over-the-wire“-Technik. Zum Zeitpunkt der Implantation wurden Reizschwelle (bei 0,5 ms), Sensingamplitude sowie Impedanz für verschiedene Stimulationsvektoren bestimmt und im Falle der Auswahl eines anderen Vektors als den bipolaren Standardvektor zur LV-Stimulation wurde die Begründung sorgfältig dokumentiert. Zusätzlich wurden die Implantationszeit der LV-Sonde, die zur Platzierung der LV-Sonde erforderliche Röntgenzeit und, falls eingetreten, der Grund und die Anzahl der Repositionen (Stimulation des Nervus phrenicus, inakzeptable Stimulationparameter, instabile

Sondenposition) erfasst. Letztlich wurde noch vor der Entlassung des Patienten aus dem Krankenhaus eine erneute Systemkontrolle durchgeführt.

## B.2.2 Ergebnisse

Alle 30 in die Studie eingeschlossenen Patienten erfüllten die CRT-Kriterien. Davon waren 24 männlich, 14 Patienten hatten eine ischämische Kardiomyopathie, 16 eine dilatative Kardiomyopathie, 29 einen Linksschenkelblock, einer einen Rechtsschenkelblock und 7 Patienten Vorhofflimmern. Die NYHA Klasse war im Mittelwert 2,9, die Ejektionsfraktion 23,2%, die QRS-Breite 153,5 ms, der end-systolischer LV-Diameter 53,5 mm und der end-diastolischer LV-Diameter 63,8 mm. Alle Patienten unterzeichneten vor dem Eingriff eine Einverständniserklärung.

Die statistische Auswertung der intraoperativ ermittelten Sondenparameter zeigte eine gemittelte Reizschwelle von 1,2 V bei einer Impulsbreite von 0,5 ms, eine Wahrnehmungsamplitude von 12,2 mV und eine Impedanz von 786 Ohm. Insgesamt wurde am Ende des Eingriffes bei 17 Patienten (56,7 %) ein anderer Vektor als der bipolare Standardvektor zur LV-Stimulation gewählt. Die Gründe hierfür waren in den meisten Fällen eine bessere Reizschwelle und in einigen Fällen die Vermeidung einer Nervus phrenicus Stimulation. Die mittlere Implantationszeit der LV-Sonden betrug 13,7 Minuten und zur Platzierung wurden im Mittel 9,2 Minuten Röntgendurchleuchtungszeit benötigt.

In sieben Fällen war eine intraoperative Neupositionierung der LV-Sonde erforderlich. Drei Repositionen waren auf eine Nervus phrenicus Stimulation zurückzuführen, zwei auf inakzeptable Reizschwellen und zwei auf eine instabile Lage. Insgesamt wurde in acht Fällen eine Stimulation des Nervus phrenicus festgestellt, diese jedoch konnte in fünf Fällen durch die alleinige Änderung des Stimulationsvektors beseitigt werden.

Vor der Entlassung aus dem Krankenhaus wurde bei jedem Patienten eine erneute Systeminspektion und gegebenenfalls eine Modifikation der Systemeinstellungen durchgeführt. Bei zwei Dritteln der Patienten konnte der Implantationsstimulationsvektor beibehalten bleiben, während bei den anderen der Vektor nochmals modifiziert wurde. Hervorzuheben ist, dass keine der Modifikationen wegen einer Nervus phrenicus Stimulation, sondern ausschließlich zur Systemoptimierung durchgeführt wurde (zum Beispiel um eine niedrigere Stimulationsschwelle zu erreichen).

### **B.2.3 Zusammenfassung**

Die neuen multipolaren LV-Sonden konnten eine Nervus phrenicus Stimulation reduzieren und ermöglichen, aufgrund der vier Kontakte und der daraus resultierenden Vielzahl an Stimulationsvektoren, gute Reizschwellenwerte. Darüber hinaus kann eine notwendige Neuprogrammierung des Stimulationsvektors nicht invasiv erfolgen, so dass physikalische Neupositionierungen der Sonde vermieden werden können. Diese Möglichkeiten führen zu einer geringeren Anzahl der Repositionen und reduzieren so die Röntgenexpositionszeit und die Menge an notwendigem Kontrastmittel. Dies kann sekundär auch zur Reduktion von kontrastmittelinduzierten Nierenschäden führen.

## B.2.4 Original Arbeit

## CLINICAL CARDIOLOGY: ORIGINAL ARTICLE

## New generation of transvenous left ventricular leads – first experience with implantation of multipolar left ventricular leads

Heiko Burger MD<sup>1</sup>, Torsten Schwarz MD<sup>1</sup>, Wolfgang Ehrlich MD<sup>1</sup>, Johannes Sperzel MD<sup>2</sup>,  
Wolf-Peter Kloevekorn MD<sup>1</sup>, Tibor Ziegelhoeffer MD PhD<sup>1</sup>

H Burger, T Schwarz, W Ehrlich, J Sperzel, W-P Kloevekorn, T Ziegelhoeffer. New generation of transvenous left ventricular leads – first experience with implantation of multipolar left ventricular leads. *Exp Clin Cardiol* 2011;16(1):23-26.

**BACKGROUND:** Aside from unfavourable anatomy, unacceptable pacing thresholds and phrenic nerve stimulation represent major obstacles for successful left ventricular (LV) lead placement for cardiac resynchronization therapy (CRT).

**OBJECTIVE:** To implant, for the first time, a new generation of transvenous multipolar LV leads (a quad-electrode lead) in combination with a CRT-cardioverter defibrillator, and to demonstrate that this combination allows for 10 different pacing vectors to combat the problems cited above.

**METHODS:** Thirty patients were selected for CRT-cardioverter defibrillator implantation. At implantation, standard lead parameters were recorded. The reason for choosing a vector other than the standard bipolar vector for LV pacing, the LV lead implantation time, x-ray exposure time required for lead placement, and the reason for and number of repositions were documented. Before hospital discharge, a system inspection was performed.

**RESULTS:** The implantation lead parameters were satisfactory. In 17 patients, a vector other than the standard bipolar vector was chosen to avoid phrenic nerve stimulation or to establish a better pacing threshold. In seven cases, the LV lead was repositioned (three phrenic nerve stimulations, two unacceptable pacing captures and two nonstable lead positions). Phrenic nerve stimulation was noted in eight cases; however, in five, this was eliminated by changing the stimulation vector. At hospital discharge, two-thirds of patients retained the implantation stimulation vector and in one-third, the vector was modified to further optimize the system.

**CONCLUSIONS:** The quad-electrode lead provides good handling and may reduce the risk of unacceptable pacing thresholds and phrenic nerve stimulation. Consequently, implantation time, x-ray exposure and contrast agent load may be decreased, leading to lower kidney stress. Furthermore, the option for vector change after implantation may reduce the number of necessary reinterventions resulting from the pacing threshold and impedance increase.

**Key Words:** Cardiac resynchronization therapy; Multipolar left ventricular leads; Pacing threshold; Phrenic nerve stimulation; Stimulation vector

Implanted devices for cardiac resynchronization therapy (CRT), such as pacemakers and/or cardioverter defibrillators (CRT-Ds), along with medical treatment have been shown to be an effective adjunctive therapy for patients with advanced heart failure (1,2). The rationale for CRT is the resynchronization of ventricular dyssynchrony and subsequent improvement of the impaired pump function of a failing ventricle. For this purpose, the right atrium, right ventricle and left ventricle are stimulated via transvenous or epicardial leads. Because of less invasive access and, therefore, lower operative risk, transvenous leads represent the 'gold standard' for cardiac pacing (3). A crucial step, and the most common reason for an unsuccessful transvenous CRT implantation, is the placement of the left ventricular (LV) lead via the coronary sinus. First, the coronary sinus needs to be cannulated with a coronary sinus catheter. Afterward, the coronary venous system needs to be visualized under fluoroscopy to identify an appropriate venous branch over the left ventricle. Then, a coronary guidewire must be introduced into the selected venous branch. Finally, the over-the-wire (OTW) technique is performed to correctly position the LV lead (4). During placement, several obstacles must be overcome. The first is unfavourable anatomy of the coronary venous system, eg, no appropriate venous branch over the left ventricle is present. In this case, epicardial LV leads are indicated. Furthermore, as a consequence of calibre mismatch between the target vein and LV lead, positioning of the lead might be unfeasible or a stable lead position might not be achieved. Even if a stable position of the LV lead over the left ventricle is achieved, the pacing threshold and impedance might be unsuitable

for accurate function of the lead. Furthermore, with reasonable parameters, a simultaneous phrenic nerve stimulation may occur. Consequently, if the pacing threshold difference between the left ventricle and phrenic nerve is not large enough, the LV lead cannot operate permanently. In this case, the lead will be deactivated but left in the position. After six weeks, the lead will be re-evaluated and, if phrenic nerve stimulation still occurs, it might be circumvented with simultaneous implantation of an epicardial LV lead via lateral thoracotomy.

Over the past decade, numerous technical innovations of CRT systems were introduced. Besides improved CRT devices, manufacturers offered improved catheters and LV leads. Bipolar leads complemented the originally unipolar LV leads. Moreover, the industry made an effort to find a solution for stable positioning of the LV leads. Some newer leads (eg, EASYTRACK 2 [Boston Scientific Corp, USA], ALCUTY [Boston Scientific Corp], QuickFlex [St Jude Medical Inc, USA], QuickSite [5.6 Fr; St Jude Medical Inc], Attain 4194 [5.1 Fr; Medtronic Inc, USA], etc) were preformed to provide better stability, even in bigger and/or curved target vessels (5,6). Another improvement was noted in the flexibility and miniaturization of the leads. Current LV leads are highly flexible, with diameters of less than 5 Fr (eg, Quickflex [4.3 Fr; St Jude Medical Inc] or Attain Ability [5.1 Fr; Medtronic Inc]). This facilitates insertion of these leads, even in curved and small venous branches. However, the problems concerning unacceptable pacing thresholds and phrenic nerve stimulation remain. The latest technical innovation (Quartet 1458Q [St Jude Medical Inc]) has been developed to address these issues.

<sup>1</sup>Department of Cardiac Surgery; <sup>2</sup>Department of Cardiology, Kerckhoff Clinic, Bad Nauheim, Germany

Correspondence: Dr Tibor Ziegelhoeffer, Department of Cardiac Surgery, Kerckhoff Clinic, Benekestrasse 2-8, 61231 Bad Nauheim, Germany.

Telephone 49-6032-996-2502, fax 49-6032-996-2567, e-mail tibor.ziegelhoeffer@mpi-bn.mpg.de

Received for publication March 15, 2010. Accepted November 5, 2010

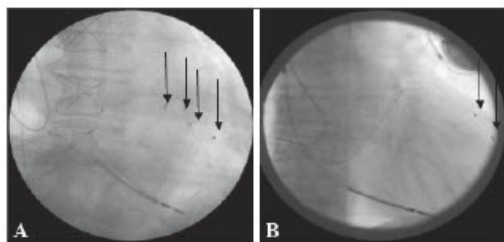


Figure 1) Differences between a common bipolar left ventricular lead (QuickFlex<sup>®</sup>) and the new Quartet<sup>®</sup> left ventricular lead. **A** Multipolar Quartet lead; **B** Bipolar QuickFlex lead. Arrows in **A** and **B** indicate the available contact spots. <sup>®</sup>St Jude Medical Inc, USA

TABLE 1  
Programmable vectors for left ventricular stimulation

Vector	Polarization
1	Tip 1 to tip 2
2	Tip 1 to tip 4
3	Tip 1 to right ventricular coil
4	Tip 2 to tip 4
5	Tip 2 to right ventricular coil
6	Tip 3 to tip 2
7	Tip 3 to tip 4
8	Tip 3 to right ventricular coil
9	Tip 4 to tip 2
10	Tip 4 to right ventricular coil

The Quartet 1458Q is a highly flexible LV lead with an innovative quad-electrode lead designed for LV sensing and pacing. The Quartet lead has four contact spots at the lead tip (Figure 1A) instead of the common one (unipolar leads) or two (bipolar leads) (Figure 1B). Combining the Quartet lead with the Promote Q (St Jude Medical Inc) device (CRT-D) allows for programming of 10 different vectors for LV pacing (Table 1). These properties may provide more flexibility to reduce the risk of common complications during LV placement by being able to program different electrode configurations rather than needing to reposition the entire lead. Therefore, it should be easier to find a stable position with reasonable pacing thresholds and without phrenic nerve stimulation. Additionally, avoiding lead repositioning may reduce exposure to x-rays. Furthermore, the extensive programming possibilities may reduce the number of necessary reinterventions due to an inadequate pacing threshold and/or impedance increase by being able to change the stimulation vector weeks after implantation.

In October 2009, we performed the first successful Quartet LV lead implantation. More than 30 Quartet implantations followed, and the current report illustrates our first impressions and experiences with this new lead.

#### METHODS

Between October 2009 and January 2010, 30 patients were scheduled for a Promote Q CRT-D system implantation (consisting of the Quartet left heart lead [model 1458Q] and the Promote Q CRT-D device [model CD3221-36]). All patients fulfilled the classical CRT indications according to accepted guidelines (for patient characteristics, refer to Table 2). The implantation procedure was performed using standard techniques: cannulation of the coronary sinus, visualization of the target vessel using a contrast agent and fluoroscopy, and then, lead placement via the OTW technique. At the time of implantation, the capture threshold (at 0.5 ms), sensing amplitude and

TABLE 2  
Patient characteristics

Sex, n	
Male	24
Female	6
Age, years, median (range)	64.1 (39–86)
Height, cm	174.5±9.7
Weight, kg	82.0±16
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	26.8±3.9
Ischemic cardiomyopathy, n	14
Dilated cardiomyopathy, n	16
Diabetes mellitus, n	8
Hypertension, n	20
Creatinine, μmol/L	106.1±21.3
Glomerular filtration rate, mL/min	71.9±28.6
Ejection fraction, %	23.2±5.2
New York Heart Association classification	2.9±0.24
Sinus rhythm, n	21
Atrial fibrillation, n	7
Asystole, n	2
Left bundle-branch block, n	29
Right bundle-branch block, n	1
QRS complex time, ms	153.5±25.2

Data presented as mean ± SD unless otherwise indicated

impedance were recorded for various pacing vectors. The reason for choosing a vector other than the standard bipolar vector for LV pacing was documented. Additionally, LV lead implantation time, x-ray exposure time required for LV lead placement and, if necessary, the reason for and number of repositions (phrenic nerve stimulation, unacceptable pacing capture, nonstable lead position) were monitored (Table 3). Before discharging patients from the hospital, a routine system inspection was performed.

#### RESULTS

##### Patients

Thirty consecutive patients were scheduled for a Promote Q CRT-D system implantation. All patients fulfilled the common CRT criteria. Of these 30 patients, 24 were men and six were women; 14 had ischemic cardiomyopathy and 16 had dilated cardiomyopathy; 29 had left and one had right bundle-branch block; and seven had atrial fibrillation. The mean New York Heart Association classification was 2.9, with a mean ejection fraction of 23.2%, a mean QRS complex time of 153.5 ms, an LV end-systolic diameter of 53.5 mm and an LV end-diastolic diameter of 63.8 mm. The detailed characteristics of the patients are shown in Table 2. All patients who underwent the operation signed an informed consent form.

##### Implantation parameters

At the time of implantation, the mean capture threshold was 1.2 V (at 0.5 ms), the mean sensing amplitude was 12.2 mV and the mean impedance was 786 ohm (for details, refer to Table 4). In 17 patients, a vector other than the standard bipolar vector for LV pacing was chosen. The reasons for choosing a vector other than a standard bipolar vector included a better pacing threshold in most cases and, in some cases, to avoid phrenic nerve stimulation. The mean LV lead implantation time was 13.7 min; the mean x-ray exposure time required for LV lead placement was 9.2 min (Table 3).

In seven cases, an intraoperative repositioning of the LV lead was necessary. Three repositions were due to phrenic nerve stimulation, two were due to unacceptable pacing capture and two were due to a nonstable lead position. Overall, phrenic nerve stimulation was noted in eight cases; however, it was possible to eliminate this in five cases by

## First experience with a new multipolar LV lead

**TABLE 3**  
Implantation data

First implantation, n	18
System upgrade, n	12
Cardioverter defibrillator device, n	
Promote Q*	27
Promote Accel*	3
Lead device, n	
Quartet 1458Q*	27
Epicardial lead EnPath 1084T*	2
Quickflexu*	1
Operation time, min	106.5±30.2
Left ventricular lead placement time, min	13.7±10.0
Left ventricular x-ray exposure time, min	9.2±6.9

Data presented as mean ± SD unless otherwise indicated. \*St Jude Medical Inc, USA

**TABLE 4**  
Implantation and hospital discharge data according to lead position

Lead position	Intraoperative measurement	Measurement at hospital discharge
Right atrium		
Capture threshold, V	0.8±0.3	0.8±0.3
Impedance, ohm	399±89	377±52
Sensing amplitude, mV	2.8±1.1	3.2±1.1
Right ventricle		
Capture threshold, V	0.7±0.3	0.7±0.3
Impedance, ohm	548±120	529±108
Sensing amplitude, mV	12.6±4.0	11.4±1.2
Left ventricle		
Capture threshold, V	1.2±0.6	1.1±0.5
Impedance, ohm	786±241	787±221
Sensing amplitude, mV	12.2±5.6	10.7±2.0

Data presented as mean ± SD

changing the stimulation vector. In these cases, excellent pacing thresholds and impedances were maintained.

A routine system inspection performed before hospital discharge showed that two-thirds of patients retained the implantation stimulation vector and in one-third, the vector was modified. The modifications were not due to phrenic nerve stimulation but were performed to further optimize the system (eg, to achieve a lower pacing threshold).

**DISCUSSION**

Of 30 scheduled patients, the implantation of the Promote Q CRT-D system was unsuccessful in only three cases. In one patient, the implantation did not succeed because of a missing target vessel, and had to be completed by epicardial LV lead implantation (EnPath 1084T [St Jude Medical Inc]) in a second intervention. Another two patients showed a significant calibre mismatch between the lead and target vessel, resulting in epicardial lead implantation in one case and switching to a smaller transvenous lead (Quickflexu) in the other case. In the remaining 27 patients, we successfully implanted the Promote Q CRT-D system consisting of a Quartet left heart lead (Figure 2A) and a Promote Q CRT-D device (Figure 2B).

The Quartet 1458Q is a novel, highly flexible LV lead with a 5.1 Fr body diameter and an innovative quad-electrode lead for LV sensing and pacing (Figure 2A). The Quartet LV lead could be introduced into the target vessel using the common OTW technique (Figures 3A to 3D). Handling of the Quartet LV lead is comparable with commonly used LV leads. Usually, the inner sheath

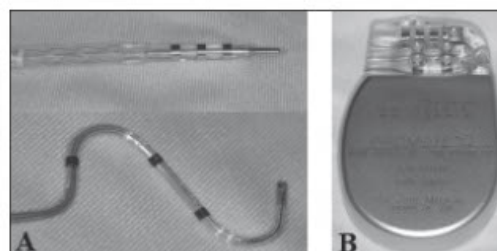


Figure 2) A The quad-electrode Quartet 1458Q\*. B Promote Q\* (cardioverter defibrillator) multipolar header. \*St Jude Medical Inc, USA

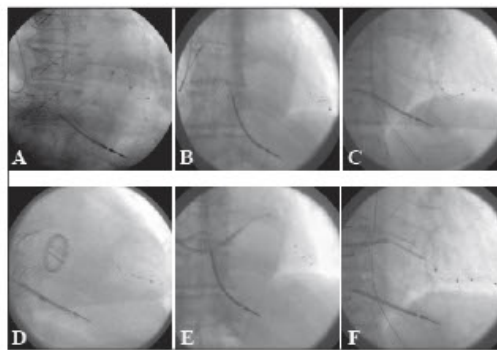


Figure 3) A to D Intraoperative x-ray images of different cases with a stable lead position. E and F Left ventricular lead placement using the slidable inner sheath catheter

catheter can be inserted into the coronary sinus catheter (outer sheath catheter) to locate the target vessel. However, compared with other inner sheath catheters, this catheter can be removed after completing the LV lead placement, resulting in more stability during advancement of the lead, especially in small and strongly curved vessels (Figures 3E and 3F). Unfortunately, the inner sheath catheter is only marginally longer than the outer sheath catheter, which makes a relatively deep insertion of the outer sheath catheter into the coronary sinus necessary. Furthermore, the Quartet LV lead should be longer to prevent its dislocation when removing the catheters. Finally, the Quartet lead requires a special lead connector (S)4 [St Jude Medical Inc] that is not pin compatible with other standard CRT systems (Figure 2B). Adapters are not currently available.

The capture threshold, sensing amplitude and impedance at the time of implantation were satisfactory. Only seven leads required repositioning during the implantation procedure. Three repositions were due to phrenic nerve stimulation, two were due to unacceptable pacing capture and two were due to a nonstable lead position. The mean implantation time was 13.7 min and the mean x-ray time was 9.2 min. Phrenic nerve stimulation in the bipolar position was detectable in eight patients at the time of implantation. However, only three repositions resulting from phrenic nerve stimulation were required. This was particularly due to the unique Quartet feature that offers the possibility of using 10 different LV pacing vectors (Table 1), in contrast to other bipolar LV leads that are currently marketed and only offer up to six pacing vectors. Consequently, one of the main expected advantages of the Quartet LV lead is a reduction of phrenic nerve stimulation leading to diaphragmatic stimulation via a simple reprogramming rather than lead repositioning. This may reduce the

Burger et al

number of repositions required during implant procedures, and reduce operation time and x-ray exposure.

#### CONCLUSIONS

The Quartet lead may provide more flexibility to reduce the risk of common complications, eg, phrenic nerve stimulation (causing diaphragmatic muscle stimulation) and elevated capture thresholds, during LV lead placement. Furthermore, reprogramming of the stimulation vector is noninvasive and requires no physical repositioning of the lead. The potential decrease in the number of repositions may decrease x-ray exposure time and the need for contrast agent infusion, leading to lower kidney stress.

Of course, a prospective, randomized study with long-term follow-up and comparison with currently available transvenous leads is necessary to verify our initial positive impressions, and the theoretical advantages of this new and promising generation of LV leads.

**CONFLICTS OF INTEREST:** The authors have no conflicts to declare.

#### REFERENCES

1. Auricchio A, Stellbrink C, Block M, et al. Effect of pacing chamber and atrioventricular delay on acute systolic function of paced patients with congestive heart failure. *Circulation* 1999;99:2993-3001.
2. Butter C, Auricchio A, Stellbrink C, Fleck F, Ding J, Yu Y. Effect of resynchronization therapy stimulation site on the systolic function of heart failure patients. *Circulation* 2001;104:3026-9.
3. Freemantle N, Tharmanathan P, Calvert MJ. Cardiac resynchronization for patients with heart failure due to left ventricular systolic dysfunction – a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2006;8:433-40.
4. Butter C, Minden H-H. Optimale Elektrodenposition. Was ist bei der Implantation biventrikulärer Schrittmacher zu beachten? *Herzschr Elektrophys* 2009;20:109-20.
5. Hansky B, Vogt J, Gueldner H, et al. Linkiventrikuläre Stimulation und CRT. Welche Elektrode passt zu welcher Vene? *Herzschr Elektrophys* 2006;17:114-9.
6. Hansky B, Vogt J, Gueldner H, et al. Left heart pacing – experience with several types of coronary vein leads. *J Interv Card Electrophys* 2002;6:71-5.

## **B.3 Vergleich von mehr als 1000 transvenösen und epikardialen linksventrikulären Sonden im Fünf-Jahres-Follow-up**

### **B.3.1 Hintergrund und Methoden**

Der Erfolg der kardialen Resynchronisationstherapie bei der Behandlung schwerer symptomatischer Herzinsuffizienz (NYHA Klasse II – IV) mit linksventrikulärer systolischer Dysfunktion (linksventrikuläre Ejektionsfraktion LV-EF < 35%) und mit Linksschenkelblock > 130 – 150ms, basiert im Wesentlichen auf der Korrektur intraventrikulärer Leitungsverzögerungen durch eine entsprechend platzierte LV-Sonde<sup>31,32,41,44,50–52</sup>. Somit repräsentiert eine LV-Stimulationssonde auch die Achillesferse der CRT. Die transvenöse Implantation einer Stimulationssonde über den Koronarsinus in eine epikardiale LV-Zielvene ist die Methode der Wahl. Dieser Ansatz ist in bis zu 97,1% der Fälle erfolgreich<sup>53–55</sup>. Allerdings könnten anatomische Anomalien, anhaltendes Zwerchfellzucken aufgrund unerwünschter, schmerzhafter Stimulation des Nervus phrenicus oder Sondendysfunktionen kurz- oder langfristig zum Scheitern des transvenösen Ansatzes führen.

Die Implantation spezieller epikardialer Sonden, die direkt auf der epikardialen Oberfläche des linken Ventrikels verankert werden können, stellen möglicherweise eine gute Alternative zur transvenösen Implantation dar. Die Möglichkeit einen Implantationsort unabhängig von der Anatomie der Koronarvene zu wählen, kann in einigen Fällen gegenüber einem transvenösen Ansatz vorteilhaft sein<sup>53</sup>. Sicherlich ist der epikardiale Ansatz aufgrund der notwendigen medianen oder lateralen Thorakotomie und der daraus resultierenden höheren Invasivität nicht als Methode erster Wahl zu empfehlen, allerdings bietet die Implantation einer epikardialen LV-Stimulationssonde für Patienten ohne transvenösen Zugang eine hohe Erfolgchance zur effektiven CRT<sup>11,56,57</sup>.

In einer früheren Studie konnten wir zeigen, dass epikardiale Aufnäh- und Einschraubsonden eine gute und stabile Langzeitperformance aufweisen und dass die Implantation mit einer geringen Komplikationsrate durchgeführt werden kann<sup>11</sup>. Im Anschluss an diese Ergebnisse untersuchten wir nun die Unterschiede in der Haltbarkeit und Performance von epikardialen und transvenösen LV-Sonden im Langzeitverlauf. Ein weiteres Ziel der Studie war es zu validieren, ob beide Methoden zu einem vergleichbaren Therapieerfolg in der Behandlung der schweren Herzinsuffizienz führen.

Aus diesen Gründen haben wir retrospektiv 1.053 konsekutive Patienten analysiert, bei denen eine LV-Elektrodenimplantation zum System-Upgrade, eine Vervollständigung eines zuvor

unvollständig implantierten CRT-Systems, eine LV-Sondenrevision oder eine de-novo-CRT-Implantation durchgeführt wurde. Insgesamt wurden 895 Patienten mit transvenösen und 158 mit epikardialen LV-Sonden in einer Nachbeobachtungszeit von 60 Monaten untersucht. Die transvenöse Sondenimplantation wurde, wie zuvor beschrieben, durchgeführt<sup>53</sup>. Die epikardialen bipolaren LV-Sonden wurden entweder über eine links laterale Minithorakotomie oder über eine mediale Thorakotomie implantiert<sup>53</sup>. Etwa ein Drittel der epikardialen Sonden (50 Sonden) wurden im Rahmen anderer kardiochirurgischer Verfahren (CABG, MKE, usw.) mit gleichzeitiger Indikation für eine CRT implantiert. Zwei Drittel der epikardialen Sonden (108 Sonden) wurden hingegen in einem eigenständigen Eingriff über eine links laterale Minithorakotomie platziert.

Zusätzlich zu den individuellen Merkmalen der Patienten wurden sondenspezifische Parameter wie Wahrnehmung, Reizschwelle und Sondenimpedanz erhoben. Darüber hinaus haben wir die LV-EF, den linksventrikulären enddiastolischen Durchmesser (LVEDD) und linksventrikulären endsystolischen Durchmesser (LVESD), die graduierte Mitralklappeninsuffizienz und die NYHA-Klasse zu definierten Zeitpunkten aufgezeichnet, und zwar intraoperativ, postoperativ, innerhalb der ersten 3 und 6 Monate und danach alle 6 Monate. Während des Follow-ups wurden zudem die Anzahl der durchgeführten Elektrodenrevisionen, erfolgte Herztransplantationen, sowie die Anzahl von Todesfällen analysiert.

### **B.3.2 Ergebnisse**

Von 1.053 konsekutiven Patienten erhielten 895 Patienten eine transvenöse LV-Sonde. Sechsfünftel der Patienten wurden mit Abbott (ehemals St. Jude Medical), 32,8% mit Boston Scientific (ehemals Guidant), 7,6% mit Medtronic System und 3,6% mit dem Ela/Sorin Group System versorgt. Die verbleibenden 158 Patienten erhielten epikardiale Sonden, entweder gleichzeitig während eines anderen kardiochirurgischen Eingriffs durch eine mediane Thorakotomie (50 Patienten) oder in 108 Fällen durch ein eigenständiges Verfahren mittels linksseitiger Thorakotomie. Insgesamt wurden in 48,7% der Fälle bipolare epikardiale Einschraubsonden (Myodex® 1084T, Abbott) und in 51,3% bipolare epikardiale Annähsonden (CapSure Epi 4968®, Medtronic) implantiert. Ein Vergleich zwischen diesen beiden, technisch unterschiedlichen Sondenkonzepten wurde bereits von unserer Gruppe zu einem früheren Zeitpunkt publiziert<sup>11</sup> (siehe Kapitel B.1).

Implantatbedingte Todesfälle oder schwerwiegende Komplikationen sind in keiner der beiden Gruppen (transvenöse versus epikardiale LV Sonden) aufgetreten. Im Rahmen des fünfjährigen Follow-ups starben in der transvenösen Gruppe 92 Patienten (10,3%) und 7 wurden herztransplantiert (0,8%). In der epikardialen Gruppe starben während des Studienzeitraums 27 Patienten (17,1%) und 1 Patient wurde erfolgreich herztransplantiert (0,6%). Die höhere Follow-up-Mortalität von Patienten mit epikardialen Sonden könnte durch den Einfluss von anderen kardialen Komorbiditäten (z. B. Herzkranzgefäßerkrankungen oder Herzklappenerkrankungen) erklärt werden.

Die Analyse der Sondenparameter ergab für epikardiale wie auch für transvenöse Sonden gute und stabile Reizschwellenwerte (1,2 V vs. 1,4 V) während des gesamten Beobachtungszeitraums von 60 Monaten. Darüber hinaus zeigten beide Sondentypen gute und konstante Wahrnehmungswerte von mehr als 11 mV. Im Gegensatz dazu zeigten sich sondentypabhängige Unterschiede in den erfassten Impedanzen. Initial konnten signifikant höhere Widerstände von transvenös implantierten (760 Ohm) im Vergleich zu epikardial implantierten Sonden (590 Ohm) festgestellt werden. Während jedoch im weiteren Verlauf die epikardialen Sonden nach einem anfänglichen Abfall von ungefähr 80 Ohm nahezu unveränderte Widerstände zeigten, nahmen die Impedanzen der transvenösen Sonden über den Beobachtungszeitraum kontinuierlich und signifikant bis auf 650 Ohm ab.

Eine Sondenrevision wurde bei 94 der insgesamt 1053 Patienten notwendig, was einer Revisionsrate von 8,9% innerhalb von 5 Jahren entspricht. Hiervon wurden 91 Sondenrevisionen bei Patienten mit transvenösen Sonden durchgeführt. Die detaillierte Analyse dieser Fälle deutete auf zwei relevante zeitliche Revisionsintervalle hin. Achtundvierzig von 895 transvenös implantierten Sonden mussten aufgrund von Sondendislokation, frühem Exitblock oder schmerzhafter Stimulation des Nervus phrenicus bereits innerhalb der ersten sechs Monate nach der Implantation revidiert werden. Dies entspricht einer frühen Revisionsrate von 5,4%.

Ein zweiter zeitlicher Höhepunkt der Revisionen trat zwischen dem 42. und 60. Monat nach der Implantation auf. In 27 Fällen war eine inakzeptable Reizschwellenerhöhung die Hauptursache der Sondenrevision. Bei den epikardialen Sonden musste innerhalb der ersten 3,5 Jahre keine Revision durchgeführt werden. Zwischen dem 42. und 60. Monat nach der Implantation wurden aufgrund einer erhöhten Reizschwelle insgesamt 3 Sondenrevisionen durchgeführt.

Zusammenfassend konnte innerhalb des gesamten Beobachtungszeitraums von fünf Jahren eine Gesamtrevisionsrate von 3,6% für epikardiale und 10,2% für transvenöse Sonden festgestellt werden.

Als weiterer Vergleichsparameter wurde die Wirksamkeit der CRT in der Therapie der schweren Herzinsuffizienz beider Gruppen verglichen. Hier zeigte sich, dass die NYHA-Klasse in beiden Gruppen signifikant fiel: In der transvenösen Gruppe von initial 2,85 auf 2,14 ( $p < 0,0001$ ) nach einem Jahr und auf 2,13 ( $p < 0,0001$ ) nach fünf Jahren. Analog dazu wurde in der epikardialen Gruppe eine signifikante Reduktion der NYHA-Klasse innerhalb eines Jahres von 2,96 auf 2,26 ( $p < 0,0001$ ) und nach fünf Jahren bis auf 2,09 ( $p < 0,0001$ ) beobachtet.

Diese Ergebnisse spiegelten sich auch in der Analyse der linksventrikulären Ejektionsfraktionen (LV-EF) wider. Patienten mit transvenösen Sonden verbesserten sich nach einem Jahr von anfänglich 24,6% auf 27,3% ( $p < 0,0001$ ) und nach fünf Jahren auf 32,6% ( $p < 0,0001$ ). Eine ähnliche Verbesserung wurde auch in der epikardialen Gruppe mit einem Anstieg von anfänglich 27,2% auf 29,3% ( $p < 0,0001$ ) nach einem und auf 34,6% ( $p < 0,0001$ ) nach fünf Jahren registriert.

Eine weitere wichtige Methode zum Nachweis einer Verbesserung der ventrikulären Funktion war die Untersuchung der linksventrikulären Durchmesser. Für die transvenöse Gruppe fanden wir eine Reduktion von LVESD/LVEDD von anfänglich 55,9 mm/65,7 mm auf 53,2 mm/64,1 mm innerhalb des ersten Jahres und auf 51,1 mm/62,5 mm nach dem fünften Jahr. Auch der in der Gruppe der epikardial implantierten Sonden verbesserte sich der linksventrikuläre Durchmesser von anfänglich 54,2 mm/64,5 mm auf 52,7 mm/63,6 mm nach einem und auf 50,5 mm/62,4 mm nach fünf Jahren.

Letztlich konnten wir auch in beiden Gruppen einen moderaten unspezifischen Rückgang der ausgangs bestandenen funktionellen Mitralklappeninsuffizienz beobachten.

### **B.3.3 Zusammenfassung**

Die vorgestellte Studie zeigt, dass sowohl die Implantation von transvenösen wie auch die von epikardialen Sonden, eine sichere und komplikationsarme Methode für eine wirksame kardiale Resynchronisationstherapie ist.

Während des Beobachtungszeitraums von 5 Jahren mit insgesamt über 1.000 implantierten Sonden, konnte eine gute Haltbarkeit und Performance beider analysierter Sondentypen

festgestellt werden. Darüber hinaus wurde für beide Ansätze ein ähnlich guter Erfolg in der Behandlung der schweren Herzinsuffizienz aufgezeigt.

Allerdings ist die Implantation von transvenösen LV-Sonden mit einer geringeren Invasivität verbunden. Darüber hinaus bieten die transvenösen Sonden im Vergleich zu den epikardialen Sonden einige technische Vorteile, wie z. B. MRT-Kompatibilität oder die zusätzliche Möglichkeit einer multipolaren Stimulation<sup>12</sup> (siehe Kapitel B.2). Somit bleibt die transvenöse Implantation einer linksventikulären Sonde unbestritten die Methode der ersten Wahl. Dennoch stellen die epikardialen Sonden im Falle einer frustrierten transvenösen Sondenimplantation eine zuverlässige und wirksame Alternative dar, um eine kardiale Resynchronisationstherapie zu ermöglichen.




## B.3.4 Original Arbeit

Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery 30 (2020) 74–80  
doi:10.1093/icvts/ivz239 Advance Access publication 21 October 2019

ORIGINAL ARTICLE

Cite this article as: Burger H, Pecha S, Hakmi S, Opalka B, Schoenburg M, Ziegelhoeffer T. Five-year follow-up of transvenous and epicardial left ventricular leads: experience with more than 1000 leads. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2020;30:74–80.

### Five-year follow-up of transvenous and epicardial left ventricular leads: experience with more than 1000 leads

Heiko Burger <sup>a,\*</sup>, Simon Pecha<sup>b</sup>, Samer Hakmi<sup>b</sup>, Bastian Opalka <sup>c,d</sup>,  
Markus Schoenburg<sup>a</sup> and Tibor Ziegelhoeffer <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Department of Heart Surgery, Kerckhoff-Klinik, Bad Nauheim, Germany

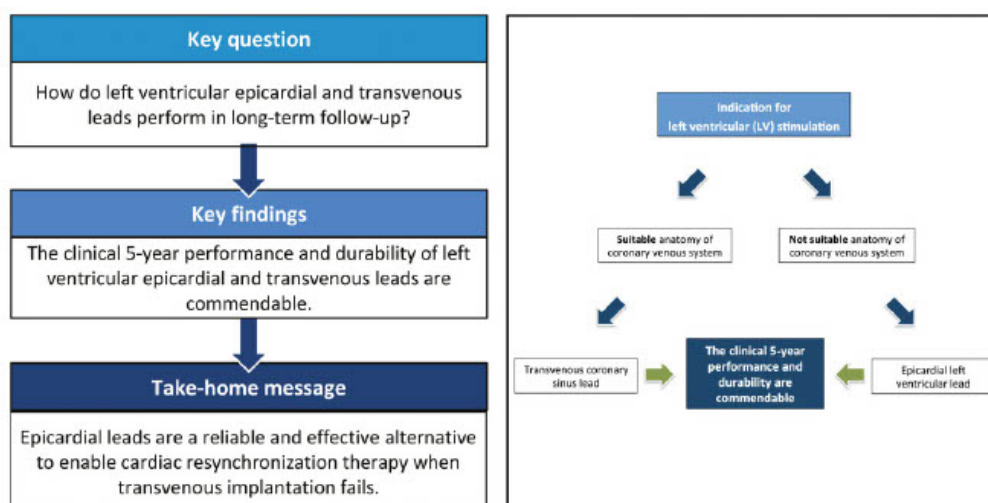
<sup>b</sup> Department of Cardiovascular Surgery, University Heart Center Hamburg, Hamburg, Germany

<sup>c</sup> Department of Anesthesia, Kerckhoff-Klinik, Bad Nauheim, Germany

<sup>d</sup> Department of Anesthesia, Kreiskliniken, Darmstadt-Dieburg, Germany

\* Corresponding author. Department of Cardiac Surgery, Kerckhoff-Klinik, Benkestrasse 2-8, 61231 Bad Nauheim, Germany. Tel: +49-6032-9962494; e-mail: h.burger@kerckhoff-klinik.de (H. Burger).

Received 17 April 2019; received in revised form 29 August 2019; accepted 2 September 2019



#### Abstract

**OBJECTIVES:** Transvenous coronary sinus leads are considered to be the gold standard for cardiac resynchronization therapy (CRT). However, in patients with abnormal coronary vein anatomy, the epicardial leads can be an alternative. Data comparing durability and performance of these 2 lead types are limited. In order to provide clarity, we investigated patients receiving CRT system in our centre.

**METHODS:** One thousand and fifty-three consecutive patients scheduled for CRT implantation were retrospectively analysed. From these, 895 received transvenous coronary sinus and 158 epicardial left ventricular (LV) leads. Lead-specific as well as LV functional parameters have been evaluated in 60 months' follow-up.

**RESULTS:** Technical characteristics (pacing threshold, impedance and sensing) of both lead types remained stable during the whole observation period. Whereas an early revision (<6 month) was noted in 5.4% of transvenous leads, no reintervention has been necessary for

epicardial leads. During the 5-year observation period, a lead revisions rate of 10.2% for transvenous leads and 1.9% for epicardial leads were detected. Regarding CRT efficacy, excellent results were achieved for both electrode types. In both groups, a statistically significant reduction of New York Heart Association class (2.85–2.13 and 2.96–2.09), increase in left ventricular ejection fraction (24.6–32.6% and 27.2–34.6%), reduction of left ventricular end-systolic diameter/left ventricular end-diastolic diameter and reduction in degree of mitral valve insufficiency could be observed over the time.

**CONCLUSIONS:** Our data demonstrate safety and functional efficacy of both transvenous and epicardial leads. Moreover, in long-term follow-up, a commendable durability and performance were found for both lead types. Thus, epicardial leads represent a good alternative when transvenous implantation fails.

**Keywords:** Cardiac resynchronization therapy • Left ventricle • Pacing leads • Epicardial leads • Transvenous leads • Outcome • Long-term • Coronary sinus

#### ABBREVIATIONS

CRT	Cardiac resynchronization therapy
LV	Left ventricular
LVEDD	Left ventricular end-diastolic diameter
LVESD	Left ventricular end-systolic diameter
LV-EF	Left ventricular ejection fraction
MRI	Magnetic resonance imaging
NYHA	New York Heart Association

#### INTRODUCTION

The success of cardiac resynchronization therapy (CRT) in the treatment of severe symptomatic heart failure [New York Heart Association (NYHA) II–IV] with left ventricular systolic dysfunction [left ventricular ejection fraction (LV-EF <35%)] and a left bundle branch block >130–150ms is essentially based on the correction of intraventricular conduction delays by a correspondingly placed electrode. The ventricular resynchronization through biventricular stimulation leads in many cases to reverse remodeling with reduction of end-diastolic and end-systolic volumes, increased left ventricular (LV) filling time, reduction of paradoxical septal movements, reduction of a functional mitral valve regurgitation and to an increase in LV-EF [1–7].

Thus, an optimally performing LV stimulation electrode represents the Achilles heel of CRT. The transvenous implantation of a stimulation electrode via the coronary sinus into an epicardial LV target vein represents the method of choice. This approach succeeds in up to 97.1% of the cases [8–10]. However, anatomical abnormalities, persistent diaphragmatic twitching due to unwanted, painful phrenic nerve stimulation or recurrent lead dislocations may cause failure of transvenous approach in short- or long-term course.

The implantation of special epicardial electrodes, which can be directly anchored on the epicardial surface of the left ventricle, represents a good alternative to transvenous implantation. The possibility to choose an implantation location independently from the coronary vein anatomy may, in some cases, be advantageous over a transvenous approach [8]. Certainly, the epicardial approach is not recommended as a method of first choice due to necessity of median or lateral thoracotomy and thus its higher invasiveness. However, the implantation of an epicardial LV pacing lead offers patients without transvenous access a high probability of successful CRT [11–13].

Previous studies from our group [11] have shown that epicardial suture-on and screw-in leads have a stable long-term

performance and that the implantation can be performed with a low complication rate. Following up on these results, we now investigated the differences in durability and performance of epicardial and transvenous LV electrodes in the long-term run. A further aim of the study was to validate whether both methods yield to commendable therapeutic success in the treatment of severe heart failure. Only a few reports with a limited number of patients and addressing these questions only partially can be found throughout the literature.

#### METHODS

In a retrospective analysis, 1053 consecutive patients who underwent LV lead implantation for system upgrade, completion of a previously incompletely implanted CRT system, required lead revision or de novo CRT implantation between October 2003 and March 2011 were analysed. In total, 895 patients with transvenous and 158 with epicardial LV electrodes have been evaluated in a follow-up period of 60 months. Transvenous electrode implantation was conducted as previously described by using special coronary sinus catheters to place bipolar LV coronary sinus electrodes in a suitable target vessel [8]. Unipolar LV leads have not been included into this analysis, because they possess, in comparison to bipolar LV leads, only very poor number of stimulation vectors. The epicardial bipolar LV electrodes were implanted either via left lateral or via medial thoracotomy [8]. A more detailed description of these 2 subgroups is depicted in Table 1. About one-third of the epicardial leads (50 leads) were implanted in the context of other requested cardiac surgical procedures with simultaneous indication for CRT. This is in good accordance with actual references [11–13]. On the other hand, two-thirds of the leads (108 leads) were implanted via stand-alone procedures. Indications for stand-alone epicardial lead implantations were transvenous access-prohibiting anatomical obstacles, in particular 27.8% after previously performed surgery, and lead extraction in the scope of pacemaker dependency of 9.3%. Moreover, 62% of epicardial lead implantations were performed as a stand-alone procedure at special request of external cooperating hospitals following their previously failed transvenous attempts (Table 2).

In addition to patient's individual characteristics, lead-specific parameters such as sensing, pacing threshold and lead impedance were obtained. Furthermore, we recorded the heart failure characteristic of patients, including LV-EF, left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD) and left ventricular end-systolic diameter (LVESD), graduated mitral valve regurgitation and the NYHA classes at defined time points (implantation, postoperatively,

within the first 3 and 6 months and then every 6 months thereafter). Moreover, during the follow-up, the number of electrode revisions, deaths and heart transplants as a consequence of terminal heart failure were also noted.

This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by local Ethical Committee.

**Table 1:** Preoperative patient characteristics

	Transvenous leads	Epicardial leads	P-value
Male gender (%)	76.6	70.9	0.13
Age (years)	65.9	65.3	0.52
DCM (%)	58.5	47.5	<b>0.011</b>
ICM (%)	37.8	36.7	0.89
QRS width (ms)	156	163	<b>0.0076</b>
LBBS (%)	85.1	81.1	0.19
AV block (%)	21.3	27.8	0.07
AF (%)	24.5	27.4	0.47
Diabetes mellitus (%)	36.3	34.8	0.79
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27.8	27.5	0.24
Creatinine (mg/dl)	1.3	1.42	<b>0.028</b>
Hypertension (%)	72.9	63.3	<b>0.016</b>
NYHA class	2.85	2.96	<b>0.022</b>
EF (%)	24.62	27.24	<b>0.0001</b>
End-systolic diameter (mm)	55.97	54.28	0.061
End-diastolic diameter (mm)	65.78	64.56	<b>0.011</b>
Previous cardiac surgery (%)	27.15	20.3	0.093
Previous CABG (%)	17.2	10.1	<b>0.017</b>
Previous cardiac valve surgery (%)	5.8	5.1	0.548
Previous combined cardiac surgery (%)	4.1	5.1	0.654

P-values <0.05 were considered statistically significant (bold printed).

AF: atrial fibrillation; AV block: atrioventricular block; BMI: body mass index; CABG: coronary artery bypass grafting; DCM: dilatative cardiomyopathy; EF: ejection fraction; ICM: ischaemic cardiomyopathy; LBBS: left bundle branch block; NYHA: New York Heart Association.

## Statistical analysis

All statistical analyses were performed with SPSS statistical software version 21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Continuous values are expressed as mean  $\pm$  standard deviation and were compared with Student's *t*-test when normally distributed, otherwise Mann-Whitney test was used. Categorical variables are displayed as frequency and percentages and were compared using the  $\chi^2$  test or Fisher's exact test in small sample sizes or when one or more of the cells had an expected frequency of 5 or less. A *P*-value of <0.05 was considered statistically significant. For intragroup comparisons, a paired *t*-test was used.

## RESULTS

The presented retrospective clinical trial includes 1053 consecutive patients who received a CRT system between October 2003 and March 2011. Of these, 895 patients attained a transvenous LV lead. Fifty-six per cent of them were distributed to Abbott (formerly St. Jude Medical), 32.8% to Boston Scientific (formerly Guidant), 7.6% to Medtronic Systems and 3.6% to Ela/Sorin Group. The remaining 158 patients received epicardial leads either concomitantly during other cardiac surgical procedures by a median thoracotomy (50 patients) or as a stand-alone procedure via left lateral thoracotomy in 108 cases. In 48.7% of cases, bipolar epicardial screw-in leads (MyodeX<sup>®</sup> 1084T, Abbott) were implanted, whereas in 51.3%, bipolar epicardial suture-on leads (CapSure Epi 4968<sup>®</sup>, Medtronic) were used. A comparable endurance and performance of these different epicardial lead types have already been reported in a long-term follow-up analysis [11].

Differences in the preoperative characteristics of patients from transvenous and epicardial group were found in the initial QRS width, creatinine value, LV-EF and LVEDD (Table 1). However,

**Table 2:** Comparison of patients receiving epicardial lead implantation combined with other surgical procedures via median sternotomy with patients receiving epicardial lead implantation as a stand-alone procedure via left lateral thoracotomy

	Cardiac surgery + epicardial lead implantation via median sternotomy (n = 50)	Stand-alone epicardial lead implantation via left lateral thoracotomy (n = 108)	P-value
NYHA class	2.92	2.98	0.654
EF (%)	28.8	26.5	0.323
End-systolic diameter (mm)	51.2	55.7	<b>0.016</b>
End-diastolic diameter (mm)	63.2	65.2	0.179
Previous cardiac surgery overall, % (n)	4 (2)	27.8 (30)	<b>0.0003</b>
Previous CABG, % (n)	2 (1)	13.9 (15)	<b>0.023</b>
Previous cardiac valve surgery, % (n)	2 (1)	6.5 (7)	0.437
Previous combo cardiac surgery (eg. CABG and valve), % (n)	0	7.4 (8)	0.056
Referred to cardiac surgery from off-side, % (n)	94 (47)	62 (67)	
Concomitant CABG, % (n)	24 (12)	0	
Concomitant cardiac valve surgery, % (n)	30 (15)	0	
Concomitant CABG and cardiac valve surgery, % (n)	24 (12)	0	
Lead extraction within the scope of pacemaker dependency, % (n)	22 (11)	9.3 (10)	
Venous occlusion, % (n)	0	31.5 (34)	
Missing adequate target vessel, % (n)	0	47.2 (51)	
Persistent phrenic nerve stimulation, % (n)	0	12 (13)	

P-values <0.05 were considered statistically significant (bold printed).

CABG: coronary artery bypass grafting; EF: ejection fraction; NYHA: New York Heart Association.

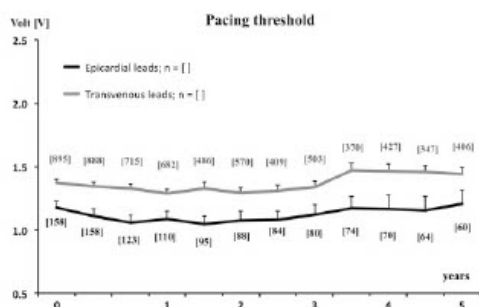


Figure 1: Mean pacing threshold of epicardial versus transvenous leads; error bars represent standard error of the mean.

despite these differences, all values could be undoubtedly associated with severe LV heart failure.

In both groups, no implantation-related death or serious complication occurred. Within the 5-year follow-up period, 92 patients (10.3%) of the transvenous group died and 7 were treated by heart transplantation (0.8%) due to aggravated severe heart failure. In the epicardial group, 27 patients died during the study period (17.1%) and 1 patient was successfully heart transplanted (0.6%). The higher follow-up mortality of patients receiving epicardial leads may be explained by the coincidence with other severe cardiac pathologies (e.g. coronary heart or heart valve disease), which *per se* makes cardiac surgery necessary.

The first goal of our investigation was to analyse the performance of lead parameters during the observation period of 60 months. When analysing pacing threshold, good values of about 1.4 V for the transvenous leads and a marginally lower value of 1.2 V for the epicardial electrodes were determined. Statistically, there were no significant changes throughout the observation period, confirming stable lead functions over time (Fig. 1).

Furthermore, we found good and constant sensing values of more than 11 mV for both types of electrodes. Due to existing pacemaker dependency with asystole, however, these values could only be obtained in 85.9% of the transvenous and 93% of the epicardial-implanted electrodes at the time of implantation (Fig. 2).

Analysis of the acquired electrode impedances also confirmed the expected lead type-dependent differences. We initially ascertained significantly higher resistances of transvenously implanted (760 Ohm) compared to the epicardially implanted electrodes (590 Ohm). However, while the epicardial leads, after an initial drop of ~80 Ohm, exhibited nearly unchanged resistances, the impedances of the transvenous leads decreased continuously and significantly over the observation period down to 650 Ohm (Fig. 3).

Malfunctioning leads with a need for revision during the follow-up period have been identified in 94 patients of the whole cohort of 1053 lead implantations. This indicates a relevant revision rate of 8.9% within 5 years. Ninety-one revisions were performed in patients with transvenous leads, thus representing an overall revision rate of 10.2% for transvenous leads. Detailed analysis of these cases brought 2 main temporal emphases to light. Due to lead dislocations, early exit block or painful phrenic nerve stimulation, 48 electrodes out of 895 transvenously

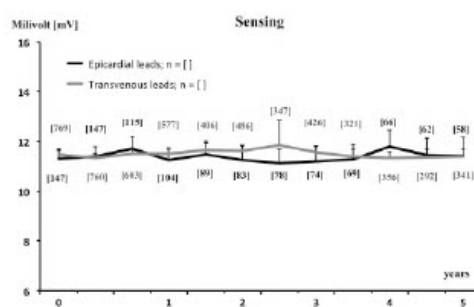


Figure 2: Mean sensing of epicardial versus transvenous lead; error bars represent standard error of the mean.

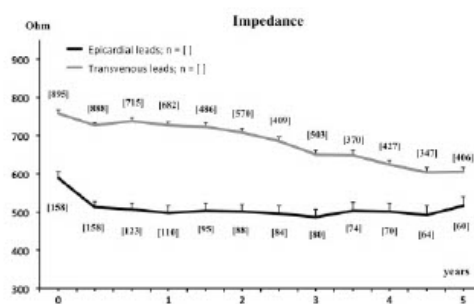


Figure 3: Mean impedance of epicardial versus transvenous leads; error bars represent standard error of the mean.

implanted leads already had to be revised within the first 6 months after implantation, which corresponds to an early revision rate of 5.4%. A second peak of revisions appeared in the period between the 42nd and 60th month after implantation. In these 27 cases, representing 3%, continuous increase of pacing threshold represented the main cause for lead revision. Regarding epicardial leads, no revision had to be performed within the first 3.5 years. The 3 required epicardial lead revisions had to be performed between the 42nd and 60th month after implantation. This, together with pacing threshold elevations as a reason for revision, appeared to share some similarity to the second peak of revisions of the transvenous electrodes.

Within the entire observation period of 5 years, we found a total lead revision rate of 1.9% for epicardial and 10.2% for transvenous leads.

The next goal of our observation was to verify the efficacy of resynchronization therapy in both groups. For this purpose, we investigated heart failure characterizing parameters during follow-up period. Both groups showed a statistically significant success. For example, the mean NYHA class in the transvenous-supplied group dropped from 2.85 at the beginning to 2.14 ( $P < 0.0001$ ) after 1 year and to 2.13 ( $P < 0.0001$ ) after 5 years. Likewise, in epicardial lead group, the mean NYHA class was significantly reduced within 1 year from 2.96 to 2.26 ( $P < 0.0001$ ) and after 5 years, down to 2.09 ( $P < 0.0001$ ) (Fig. 4).

These findings are strengthened by the results of LV-EF analysis. Patients with transvenous electrodes improved from initially

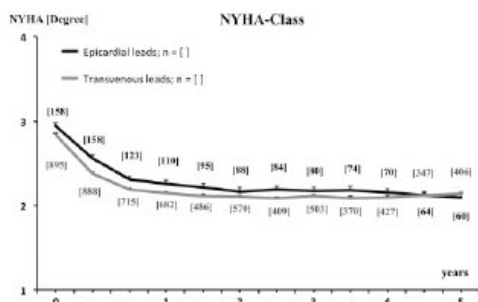


Figure 4: Mean NYHA class of epicardial versus transvenous leads; error bars represent standard error of the mean. NYHA: New York Heart Association.

24.6% to 27.3% ( $P < 0.0001$ ) after 1 year and up to 32.6% ( $P < 0.0001$ ) after 5 years. Similar improvement was registered in the epicardial lead group with an increase from initially 27.2% to 29.3% ( $P < 0.0001$ ) after 1 year and to 34.6% ( $P < 0.0001$ ) after 5 years (Fig. 5).

Another important method for demonstrating a possible improvement in ventricular function was the continuous examination of the LV diameters. For the transvenous lead group, we found a reduction of LVESD/LVEDD from initially 55.97 mm/65.78 mm to 53.23 mm/64.11 mm within the first year and to 51.19 mm/62.54 mm after the fifth year. Also, LV diameters improved in the group of epicardial-implanted electrodes from the initial 54.28 mm/64.56 mm to 52.75 mm/63.63 mm after 1 year and to 50.56 mm/62.4 mm after 5 years (Fig. 6).

Additionally, our data indicate a non-specific and moderate decline of pre-existing functional mitral valve regurgitation degree in both groups from initial 1.37 to 1.01 after 5 years in the transvenous lead group and from 1.47 to 0.89 in the epicardial group.

## DISCUSSION

CRT represents the gold standard for the treatment of severe heart failure in patients with dilated cardiomyopathy, LV-EF  $< 35\%$  and left bundle branch block (LBBB). In addition to the results presented here, numerous studies have shown excellent results of resynchronization therapy for nearly 2 decades [1-7, 9, 10]. According to these results, appropriate treatment recommendations are found in the current international guidelines of the professional societies [14, 15]. However, the therapeutic success depends on a well-functioning LV stimulation electrode. Several relevant complications can occur at lead implantation procedure or during the life time of the implanted system [16, 17]. In contrast to conventional transvenous LV electrodes, epicardial LV leads can be implanted independently from venous access sites.

The presented findings here are based on the largest cohort of transvenous versus epicardial LV leads and confirm excellent long-term results for both electrodes. Although the included patient population differs in terms of QRS width, LV-EF, LVEDD and Creatinine values, these differences do not implicate clinical differences in indication and treatment. Based on the current guidelines [16, 17], CRT implantation is recommended for left bundle

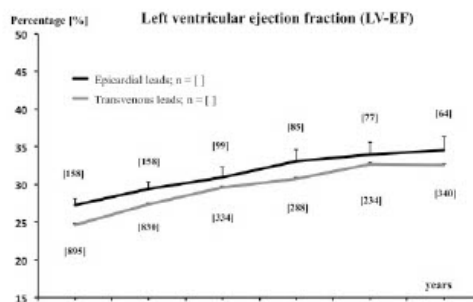


Figure 5: Mean LV-EF of epicardial versus transvenous leads; error bars represent standard error of the mean. LV-EF: left ventricular ejection fraction.

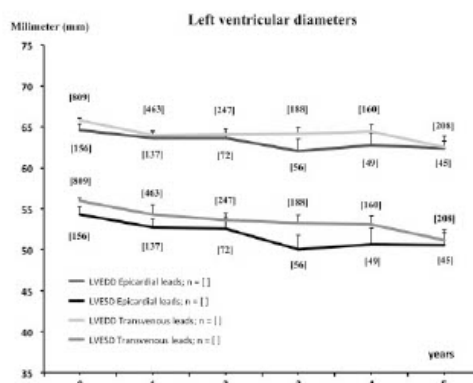


Figure 6: Mean LVESD and LVEDD of epicardial versus transvenous leads; error bars represent standard error of the mean. LVEDD: left ventricular end-diastolic diameter; LVESD: left ventricular end-systolic diameter.

branch block with a QRS width of at least 120-150 ms, an LV-EF of  $< 35\%$  with indication class I and evidence level A or B, respectively. Both groups presented here clearly fulfil these requirements, likewise in the view of renal failure and LVEDD. Last but not least, the aim of the presented study is not focused on the definitive grading of the CRT success of 2 different patient populations, it is the proof of a long-term effective CRT with regard to 2 different LV lead types. Here, we found excellent performance for both electrodes.

Regarding the lead performance over time, in both groups, the values for pacing threshold and sensing are stable during a 5-year follow-up period, without significant differences between time of implantation and latest follow-up. The fact that a marginally lower pacing threshold of the epicardial electrodes can be detected over the entire time period can certainly be explained by the larger contact area of the epicardial lead helix in comparison to the smaller contact spots of the intravascular LV leads. The same cause can be used to explain the registered, different impedances. While the epicardial electrodes are mostly anchored in the myocardium on a broad base, resulting in a stable, low-resistance electrical contact after a short time period, the impedance of the intravascular located transvenous leads decreases

synchronously with the ingrowth behaviour over a long period of time. However, adequate, design-specific lead values were observed for both lead types, without any abnormalities, at each follow-up.

Nevertheless, this study also showed a difference in the frequency and timing of necessary lead revisions. While epicardial leads, due to their active fixation, did not tend to premature dislocations, most of transvenous lead revisions happened in the early phase after implantation. More than a half of them (48 of 91 malfunctioning transvenous leads) had to be revised within the first 6 months after implantation, standing for an early revision rate of 5.4%. In epicardial lead cohort, no revision was required during this period. Considering the long-term performance of both lead types, it appears that there is a moderate but chronic increase of pacing threshold with a progressive need of lead revision starting from the 42nd month. Referring to the entire observation period, we found a 10.2% rate of lead revisions in the transvenous group and a rate of 1.9% in the epicardial lead group.

When taking a look at the further progression of heart failure in order to verify CRT success, an effective reduction of NYHA class and an increase of LV-EF can be pointed out over the 5-year observation period for both lead types. Moreover, we detected a decrease of LVESD and LVEDD, demonstrating an improvement of LV contraction. Comparable results to our findings have been found by Rickard *et al.* [18] who analysed 96 epicardial and 629 transvenous LV leads. They depicted a similar echocardiographically determined response in both groups in a commensurable follow-up period. So, presented data assign that there are no major differences in terms of effectiveness, and that both lead types performed excellent with a higher early- and overall revision rate of the transvenous electrodes.

Although there is less need for early electrode revision, the decision to implant an epicardial lead has to be carefully weighed. When considering the method of implantation, the higher invasiveness of implant procedure of an epicardial electrode and the different complication spectrum should be considered [19]. Moreover, a possible necessary revision of an epicardial lead or its removal represents a fundamentally different operative effort compared to a transvenous lead revision. Furthermore, when deciding on an epicardial lead system, it must be taken into consideration that these electrodes do not fulfil the meanwhile customary possibilities of a multipolar electrode [20, 21]. In contrast to multipolar lead connector, no multipoint pacing is feasible, less numbers of program-dependent selectable stimulation vectors are choosable, and last but not least, the epicardial leads are not magnetic resonance imaging (MRI) compatible.

Thus, in the context of cardiac surgery, which is required anyway, the extra investment of potentially indicated epicardial lead should be reduced to those cases where anatomical obstacles or foreseeable causes may compromise the transvenous approach.

Ultimately, epicardial leads provide a well-studied opportunity for sustained LV pacing, especially if transvenous approach is not feasible and effective and durable CRT is required. Thus, their implantation as a method of second choice can, with good conscience, also be recommended in the future.

### Limitations

Major limitation of this study is the retrospective study design. Here, unknown confounders as well as selection and detection bias cannot be completely avoided. Furthermore, there were

some differences in baseline characteristic between the 2 groups. Moreover, in the group of patients receiving epicardial leads, 31.6% received a concomitant cardiac surgical procedure. This might have also beneficially influenced the parameters like LV-EF, NYHA class and LVEDD. Therefore, a detailed comparison of CRT efficacy between groups is not possible.

### CONCLUSIONS

The presented trial demonstrates that the implantation of transvenous and epicardial electrodes is a safe and low-complication method for effective CRT. Over the 5-year period with a total of over 1000 implanted electrodes, a great durability and performance of both analysed electrode-types could be revealed. Furthermore, for both approaches, a success in the efficacy of severe heart failure treatment was attested.

However, despite the commendable performance and durability of both lead types, transvenous LV lead implantation is undoubtedly the method of choice. The current transvenous LV leads possess, besides lower invasiveness, some technical advantages in comparison to epicardial electrodes. Mainly, the additional possibility of multipolar pacing together with MRI compatibility of transvenous LV leads is not possible with the current design of epicardial leads. Nonetheless, epicardial leads represent a reliable and effective alternative to enable CRT when transvenous implantation attempts fail.

**Conflict of interest:** none declared.

### Author contributions

**Heiko Burger:** Conceptualization; Data curation; Formal analysis; Funding acquisition; Investigation; Methodology; Project administration; Resources; Software; Supervision; Validation; Visualization; Writing - Original Draft; Writing - Review & Editing. **Simon Pecha:** Formal analysis; Software; Writing - Review & Editing. **Samer Hakmit:** Formal analysis; Methodology; Software; Writing - Review & Editing. **Bastian Opalka:** Data curation; Investigation; Project administration. **Markus Schoenburg:** Formal analysis; Project administration; Supervision; Writing - Review & Editing. **Tibor Ziegelhoeffer:** Conceptualization; Formal analysis; Funding acquisition; Investigation; Project administration; Resources; Supervision; Validation; Visualization; Writing - Original Draft; Writing - Review & Editing.

### REFERENCES

- [1] Aurricio A, Stellbrink C, Sack S. Long term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol* 2002;39: 2026-33.
- [2] Young JB, Abraham JS, Smith AL, Lieberman R, Wilkoff B, Cany RC *et al.* Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. *JAMA* 2003;289:2685-94.
- [3] Higgins SL, Hummel JD, Niazi IK, Giudici MC, Worley SJ, Saxon LA *et al.* Cardiac resynchronization therapy for the treatment of heart failure in patients with intraventricular conduction delay and malignant ventricular tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1451-9.
- [4] Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T *et al.* Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION-Trial) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004;350:2140-50.
- [5] Cleland JGF, Calvert MJ, Verboven Y, Freemantle N. Effects of cardiac resynchronization therapy on long-term quality of life: an analysis from

- the Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) study. *Am Heart J* 2009;157:457-66.
- [6] Cleland JG, Abraham WT, Linde C, Gold MR, Young JB, Claude Daubert J *et al.* 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;34:3547-56.
- [7] Shanks M, Bertini M, Delgado V, Ng ACT, Nucifora G, van Bommel RJ *et al.* Effect of biventricular pacing on diastolic dyssynchrony. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1567-75.
- [8] Burger H, Ziegelhoeffer T, Doll KN. *Cardiac Surgery: Operations on the Heart and Great Vessels in Adults and Children*; Chapter 30: Device Therapy of Rhythm Disorders. Berlin Heidelberg: Springer Verlag, 2017, 965-94.
- [9] Śterliński M, Maciag A, Kowalik I, Lewandowski M, Zajac D, Syska P *et al.* Success rate of transvenous left ventricular lead implantation for cardiac resynchronization therapy—recent experience of a single centre. *Kardiol Pol* 2010;68:903-9.
- [10] Hummel JD, Coppess MA, Osborn JS, Yee R, Fung JW, Augostini R *et al.* Real-world assessment of acute left ventricular lead implant success and complication rates: result from the attain success clinical trial. *Pacing Clin Electrophysiol* 2016;39:1246.
- [11] Burger H, Kempfert J, van Linden A, Szalay Z, Schoenburg M, Walther T *et al.* Endurance and performance of two different concepts for left ventricular stimulation with bipolar epicardial leads in long-term follow-up. *Thorac Cardiovasc Surg* 2012;60:70-7.
- [12] Shan L, Buratto E, Conaglen P, Davis P, Yil M, Nixon I *et al.* Prophylactic epicardial left ventricular lead implantation for biventricular pacing during operations. *Ann Thorac Surg* 2014;97:603-9.
- [13] Patwala A, Woods P, Clements R, Albouaini K, Rao A, Goldspink D *et al.* A prospective longitudinal evaluation of the benefits of epicardial lead placement for cardiac resynchronization therapy. *Europace* 2009;11:1323-9.
- [14] Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS *et al.* 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37:2129.
- [15] Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt OA *et al.* 2013 ESC guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the task force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Europace* 2013;8:1070-118.
- [16] León AR, Abraham WT, Curtis AB, Daubert JP, Fisher WG, Gurley J *et al.*; MIRACLE Study Program. Safety of transvenous cardiac resynchronization system implantation in patients with chronic heart failure: combined results of over 2000 patients from a multicenter study program. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:2348.
- [17] McAllister FA, Ezekowitz J, Hooton N, Vandermeer B, Spooner C, Dryden DM *et al.* Cardiac resynchronization therapy for patients with left ventricular systolic dysfunction: a systemic review. *JAMA* 2007;297:2502.
- [18] Rickard J, Johnston DR, Price J, Tedford R, Baranowski B, Bassioury M *et al.* Reverse ventricular remodeling and long-term survival in patients undergoing cardiac resynchronization with surgically versus percutaneously placed left ventricular pacing leads. *Heart Rhythm* 2015;12:517-23.
- [19] McAloon CJ, Anderson BM, Dimitri W, Panting J, Yusuf S, Bhudia SK *et al.* Long-term follow-up of isolated epicardial left ventricular lead implant using a minithoracotomy approach for cardiac resynchronization therapy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2016;39:1052.
- [20] Oswald H, Asbach S, Köbe J, Weglage H, Schulte-Pitzke B, Brachmann J. Effectiveness and reliability of selected site pacing for avoidance of phrenic nerve stimulation in CRT patients with quadripolar LV leads: the EfaceQ study. *Pacing Clin Electrophysiol* 2015;38:942.
- [21] Zanon F, Marcantoni L, Baracca E, Pastore G, Lanza D, Fraccaro C *et al.* Optimization of left ventricular pacing site plus multipoint pacing improves remodeling and clinical response to cardiac resynchronization therapy at 1 year. *Heart Rhythm* 2016;13:1644.

## **B.4 Intraoperative Defibrillationstests sind nicht obsolet – Resultate einer multizentrischen Studie mit 4572 Patienten**

### **B.4.1 Hintergrund und Methoden**

Der implantierbarer Cardioverter Defibrillator (ICD) gehört zur Standardtherapie für Patienten mit hohem Risiko für den plötzlichen Herztod. In den letzten Jahren haben verschiedene multizentrische prospektive Studien gezeigt, dass eine ICD-Therapie das Überleben von Patienten erhöht, wenn sie zur Primär- oder Sekundärprävention eingesetzt wird. Die evidenzbasierten Empfehlungen für die ICD-Therapie sind in den aktuellen Richtlinien von ESC und ACC/AHA zusammengefasst<sup>5,6,8</sup>.

Seit der Einführung der ICD-Therapie in die klinische Praxis in den frühen 1980er Jahren waren ICD-Tests zum Zeitpunkt der Aggregatimplantation ein wesentlicher Bestandteil des operativen Verfahrens. Die Begründung zur Durchführung intraoperativer ICD-Tests bestand darin, eine Defibrillationsschwelle als Grundlage für die Programmierung von ICD-Schockparametern zu ermitteln und eine angemessene Erkennung der ventrikulären Fibrillation/Tachyarrhythmie-Signale sicherzustellen. Weiterhin sollte die Systemintegrität und effektive Konversion von Arrhythmien nachgewiesen werden<sup>14-16</sup>. Der klassische Defibrillation-Test (DFT-Test) repräsentiert die wiederholte Induktion von Kammerflimmern und die anschließende Anwendung von Testschocks mit abnehmender Energie, um die Schwelle für eine effektive Defibrillation zu bestimmen.

Seit der Jahrtausendwende wurde jedoch ein simpler intraoperativer Defibrillationstest (DT) dem DFT-Test von vielen Operateuren zunehmend vorgezogen, um die Anzahl der abzugebenden Defibrillationen und somit den daraus resultierenden möglichen Komplikationen zu verringern. DT bedeutet die Anwendung von einem oder zwei Testschocks mit vordefinierter Energie, um lediglich die Integrität und Funktionalität des ICD-Systems zu überprüfen. Normalerweise entspricht die intraoperativ angewandte Energie einer Sicherheitsmarge von  $\geq 10$  J unter der maximalen Generatorleistung. Die anhaltenden technischen Fortschritte bei der Entwicklung neuer ICD-Elektroden, neue Schockalgorithmen, schnellere Energieabgabe und die Möglichkeit von hochenergetischen Defibrillationen, führten jedoch bei einigen Wissenschaftlern dazu die Notwendigkeit einer intraoperativen DT grundsätzlich in Frage zu stellen. Die Bandbreite der Argumente gegen eine intraoperative Testung reichte von der Vermeidung unerwünschter Ereignisse während des Verfahrens, bis zur statistischen Analyse der Wahrscheinlichkeit des ventrikulären Rhythmusereignisses<sup>17,58</sup>. Allerdings basierten diese

Studien auf einer linkspectoraler Aggregatlage und einer ICD-Sondenposition im Apex des rechten Ventrikels. Somit schlossen sich formal alle alternativen Implantationen, wie zum Beispiel die ICD-Sondenposition im ventrikulären Septum, aus. Obwohl einige dieser Studien die Aufgabe intraoperativer ICD-Tests bei De-novo-ICD-Implantaten unterstützten, schien die Argumentation nicht zufriedenstellend evidenzbasiert<sup>18</sup>. Einige klinische Studien, wie die SIMPLE- oder NORDIC ICD-Studie, wurden durchgeführt, um den Verzicht auf einen DT mit validen Daten zu untermauern<sup>19,20,59,60</sup>. Zum Zeitpunkt der Durchführung unserer Studie lagen die Ergebnisse von NORDIC-ICD und SIMPLE Studie noch nicht vor. Allerdings beschränkten sich diese prospektiven Studien auf De-novo-Implantationen in preselektierten Patientenkohorten, sodass die große Anzahl von Patienten mit bereits implantiertem ICD-System per se ausgeschlossen wurden. Im Unterschied hierzu haben wir in unserer multizentrischen Studie retrospektiv die Wirksamkeit und Sicherheit der intraoperativen DT an einem großen, alltäglichen und nicht vorselektierten Patientenkollektiv untersucht.

Wir analysierten retrospektiv Daten von 4.572 konsekutiven Patienten aus 6 deutschen Zentren. Eingeschlossen in die Studie wurden alle Patienten, die eine ICD-Primärimplantation, einen Generatorsaustausch, ein System-Up- oder Downgrade sowie jede Art von Systemrevisionen erhielten. Alle Daten wurden aus internen Datenbanken der teilnehmenden Zentren entnommen. Die Vollständigkeit der Schockdaten (Schock „Ja“ oder „Nein“) betrug 99,1%.

Zusätzlich zu den grundlegenden Patientenmerkmalen (Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, Ejektionsfraktion, NYHA Klasse, zugrunde liegende Herzerkrankung, Indikation zur ICD-Implantation, Herzrhythmus während der Implantation) wurden Generatordaten (Hersteller, Modell, Generatortyp, maximale Generatorleistung) und Sondenparameter (Sondentyp, Single-Coil oder Double-Coil, R-Welle, Impedanz) erhoben. Darüber hinaus wurden interventionsrelevante Daten (Erstimplantation, Aggregatwechsel, Auf- oder Abrüstung des ICD-Systems, Systemrevision, Aggregatlage, intraprozedurale Komplikationen) sowie testschockrelevante Daten und Parameter (Schock-Protokoll, erforderliche Energie zur wirksamen Defibrillation, Anzahl, Energie und Wirksamkeit der abgegebenen Schocks bzw. der Grund eines Testschockverzichts und Komplikationen im Zusammenhang mit dem Testschock) aufgezeichnet.

Aufgrund der Tatsache, dass die teilnehmenden Implantationszentren unterschiedliche intraoperative Testschockprotokolle verwendeten, mussten wir zwischen DFT und DT unterscheiden. Es wurde vorwiegend DT (89,9% aller Patienten) durchgeführt. Der Testschock bei DT wurde als primär wirksam eingestuft, wenn das intraoperativ induzierte Kammerflimmern mit einem Sicherheitsabstand von  $\geq 10$  J unter der maximalen

Generatorleistung beendet wurde. Ansonsten wurde der Testschock primär als unwirksam angesehen. Bei einem primär unwirksamen Testschock wurde die Wirksamkeit eines zweiten Testschocks nach Systemmodifikation bewertet. In Fällen, in denen das DFT-Protokoll durchgeführt wurde, bewerteten wir den Testschock als primär effektiv, wenn das Ergebnis der DFT mindestens 10 J unter der maximalen Generatorleistung lag und keine Änderungen an den Elektroden oder der Geräteprogrammierung vorgenommen wurden. Dieses Ergebnis ist dann vergleichbar mit dem DT-Protokoll. Lag das Ergebnis der DFT hingegen weniger als 10 J unter der maximalen Generatorleistung oder wurden Änderungen an den Sonden oder Systemeinstellungen erforderlich, so wurde der Testschock als primär unwirksam gewertet.

## **B.4.2 Ergebnisse**

### **Klinische Daten**

In einer retrospektiven Analyse haben wir Daten von 4.572 konsekutiven Patienten, bei denen ein ICD Eingriff durchgeführt wurde, analysiert. 3.720 Patienten waren männlich (81,4%) und 852 weiblich (18,6%), das Durchschnittsalter betrug 64,7 Jahre (IQR 58,0 - 73,0) und der mittlere BMI 27,44 (IQR 24,78 - 30,78). Die Ejektionsfraktion im Median betrug 30,3% (IQR 20 - 35%). Die Ejektionsfraktion war bei Patienten mit Einkammer- (VR) und Zweikammer-ICDs (DR) mit 33,9% wie erwartet höher als bei Patienten mit kardialer Resynchronisationstherapie (CRT-D) mit 24,5%. 18,5% der Patienten waren in dem NYHA-Stadium I, 33,9% in dem NYHA-Stadium II, 42,7% in dem NYHA-Stadium III und 5,0% in dem NYHA-Stadium IV. So ergab sich ein NYHA-Stadium der gesamten Kohorte von 2,2 im Mittel.

Ein Einkammer-ICD (VR) wurde bei 2.027 Patienten (44,3%) implantiert, ein Zweikammer-ICD (DR) bei 1.064 (23,3%) und ein CRT-D-System bei 1.481 (32,4%) Patienten. Die Verteilung der Patienten nach dem Aggregathersteller zeigte, dass 44,3% der Patienten ein Gerät der Firma Medtronic erhielten, 23,9% von Abbott (vorher St. Jude Medical), 17,2% von Boston Scientific, 12,6% von Biotronik und 2% von Sorin. 14% der Generatoren hatten eine maximale Leistung von mehr als 40 J.

Insgesamt 57,1% der Patienten erhielten den ICD zur Primär- und 42,9% zur Sekundärprävention. Bei 2.702 (59,1%) Patienten wurde eine ICD-Neuimplantation, bei 919 (20,1%) ein Aggregatwechsel und bei 949 (20,8%) eine Systemrevision bzw. Systemaufrüstung durchgeführt. Bei 3.242 Patienten (88,4%) wurde das Aggregat submuskulär, bei 403 (11,0%)

subkutan und bei 21 (0,6%) abdominal implantiert; 94,4% der Generatoren wurden links- und 5,6% rechtspectoral platziert. Die Analyse der Sondenparameter zeigte ein durchschnittliches ventrikuläres Sensing von  $13,4 \pm 7,5$  mV, während 57 Patienten (1,3%) keine intrinsische Aktivität aufwiesen. Die mittlere Impedanz betrug  $46 \pm 10,9$  Ohm. Signifikante Unterschiede der Sondenparameter zwischen den Patienten mit ICD-Neuimplantation, Aggregatwechsel und Systemrevision und/oder Systemaufrüstung wurden nicht gesehen.

### **Effektivität der intraoperativen ICD Testung**

Von 4.572 Patienten lagen Implantationsdaten bei 4.532 (99,1%) Patienten vor. Bei 3.919 (86,5%) Patienten wurde eine intraoperative ICD-Testung durchgeführt, während 613 (13,5%) Patienten intraoperativ nicht getestet wurden. Detaillierte Schockdaten waren für 3.766 (96,1%) Patienten vorhanden, während bei 153 Patienten die Testergebnisse nicht vollständig nachvollziehbar waren. Insgesamt wurden 5.483 Testschocks bei 3.919 Patienten abgegeben. Von 2.702 Patienten mit einer ICD-Neuimplantation wurden 2.467 getestet (91,3%), 219 (8,1%) nicht getestet und bei 16 (0,6%) waren die Daten nicht verfügbar. Im Falle eines Aggregatwechsels wurden von 917 Patienten 781 (85,2%) getestet, 129 (14,1%) nicht getestet und für 7 (0,7%) Patienten waren die Daten nicht verfügbar. Bei einer Systemrevision (859 Patienten) betrug die Anzahl der getesteten gegenüber nicht getesteten Patienten 593 (69%) gegenüber 258 (30%), bei 8 Patienten fanden sich keine Angaben. Im Falle eines System-Upgrades oder Downgrades waren von allen Patienten Schockdaten vorhanden und es wurden 82 (87,2%) getestet, gegenüber 12 (12,8%) nicht getesteten Patienten. Weitere Subanalysen wurden abhängig vom verwendeten Aggregat und der Eingriffsart durchgeführt. Patienten mit Einkammer- und Zweikammer-ICDs wurden im Vergleich zu CRT-D bei De-novo-Implantaten in 91,5% gegenüber 90,7%, bei Aggregatwechsel in 86% gegenüber 82,2%, bei System-Upgrade in 77,4% gegenüber 88,9% und bei Revisionen in 76,1% gegenüber 56,8% getestet. Die Gründe für den Verzicht auf die intraoperative ICD-Testung waren hämodynamische Instabilität (31,4%), unzureichende Antikoagulation bei Vorhofflimmern und gleichzeitig fehlendem Ausschluss intrakardialer Thromben (30,4%), Vorhandensein von intrakardialen Thromben (30,9%), Pneumothorax (1,0%) und nicht induzierbare ventrikuläre Fibrillation (5,8%).

Insgesamt waren die Testschocks bei 3.609 (95,8%) Patienten primär erfolgreich und bei 157 (4,2%) Patienten nicht. Bei 4,7% der Neuimplantationen, 3,4% der Aggregatwechsel und 4,6% der System-Up- oder -Downgrades / Systemrevisionen wurde ein primär ineffektiver Testschock dokumentiert. Die Analyse der Testschock-Effizienz in Abhängigkeit von

implantiertem ICD-System ergab, dass 4,4% der Testschocks bei Einkammer-ICDs (VR), 3,8% bei Zweikammer-ICDs (DR) und 4,2% bei CRT-D-Systemen primär ineffektiv waren. Im Falle eines primär ineffektiven Testschocks führten intraoperative Systemmodifikationen bei 96,2% Patienten zu einer erfolgreichen Schockabgabe. Diese Modifikationen bestanden in 51,6% in einer Erhöhung der abgegebenen Schockenergie, in 4,8% in einer Neupositionierung der ICD-Sonde, in 22,2% in einer Änderung der Schockparameter, in 10,1% in der zusätzlichen Implantation eines subkutanen SQ-Arrays, in 9,3% in einem Sondenwechsel und in 2% in einem Aggregatwechsel. Lediglich konnte so bei nur fünf Patienten ein erfolgreicher intraoperativer Testschock nicht erreicht werden. Von diesen wurde der erste Patient in der Ambulanz erneut erfolglos getestet und erst in einem zweiten Eingriff durch einen Sondenwechsel eine erfolgreiche DT mit 25 J erzielt werden. Bei dem zweiten Patienten wurde postoperativ ein Pneumothorax festgestellt. Nach kurativer Drainageanlage war der Testschock bei 25 J erfolgreich. Der dritte Patient erhielt nach ineffektiven Ambulanztests ein zusätzliches subkutanes SQ-Array und wurde anschließend mit 25 J erfolgreich getestet. Bei zwei Patienten waren die Follow-up-Daten leider nicht mehr nachvollziehbar.

### **Testshockassoziierte Komplikationen**

Schwerwiegende testschockassoziierte Komplikationen, wie beispielweise Tod, Schlaganfall, “low cardiac output”, wurden im gesamten Kollektiv nicht beobachtet. Allerdings hielten sich alle teilnehmenden Zentren strikt an die Kontraindikationen und Sicherheitsregeln zur Durchführung von Testschocks. Dies beinhaltet keine Durchführung eines Testschocks bei Vorhandensein eines intrakavitären Thrombus; bei paroxysmalen/persistierenden/permanenten Vorhofflimmern ohne ausreichende Antikoagulation sofern Thromben nicht mittels TEE ausgeschlossen wurden; bei hämodynamischer Instabilität; bei symptomatischer schwerer nicht revaskularisierter KHK oder schwerer Aortenklappenstenose.

### **Prädiktoren für primäres Testschockversagen**

Unsere Daten zeigten, dass insgesamt 4,2% der Testschocks primär nicht erfolgreich waren. Im Falle, dass der Impulsgenerator im Vergleich zu einer anderen Position links subpektoral positioniert war, betrug die OR (Odds Ratio) für einen primär erfolgreichen Testschock 0,53 (CI95, 0,40 - 0,71;  $p < 0,001$ ). Ein multivariates logistisches Modell identifizierte das Alter (OR, 0,94; CI95, 0,90 - 0,98;  $p < 0,001$ ), die Sekundärprävention als ICD-Indikation (OR, 3,37; CI95, 1,29 - 9,13;  $p < 0,01$ ) und die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (OR, 0,95; CI95, 0,90 - 0,99;  $p < 0,03$ ) als unabhängige Prädiktoren für ein primäres Testschockversagen.

### **B.4.3 Zusammenfassung**

Die Anzahl an Patienten mit ineffektiven intraoperativen Testschocks war höher als erwartet. Sie umfasste nicht nur ICD-Neuimplantationen, sondern auch Patienten, die sich einem Aggregatwechsel, einem System-Upgrade oder einer Systemrevision unterzogen, wobei alte Sonden weiterverwendet wurden. Die jüngsten prospektiven klinischen Studien beschränkten sich hingegen ausschließlich auf De-novo-Implantate von Hochenergiegeneratoren, sodass die große und klinisch relevante Anzahl von Patienten mit bereits implantierten ICD-Systemen ausgeschlossen wurde. Darüber hinaus wurden Patienten mit Ionenkanalanomalien oder hypertropher Kardiomyopathie gar nicht erst berücksichtigt. Ebenso wurden Patienten mit rechtsseitiger ICD-Implantation in den Studien a priori ausgeschlossen. Daher kann zu diesem Zeitpunkt der Verzicht auf die intraoperativen DT nur bei De-novo-ICD-Implantationen mit Hochenergiegeneratoren und definierten Lage extrapoliert werden. Trotzdem scheinen wiederholende intraoperative Testschocks, wie sie in der Vergangenheit zur DFT-Bestimmung häufig durchgeführt wurden, heutzutage überholt. Letztlich sind aber anhand der vorliegenden Daten weitere klinische Studien notwendig, bevor ein genereller Verzicht auf einen intraoperativen DT für alle ICD-Prozeduren evidenzbasiert gefordert werden kann.

## B.4.4 Original Arbeit

680 Intraoperative DT Should Not Be Generally Abandoned for All ICD Procedures Ziegelhoeffer et al.

relatively high. The results of recent prospective clinical trials can be extrapolated only on first ICD implantations with high-energy generators. For patients undergoing subcutaneous ICD implantation, right-sided implantation, patients with channelopathies and hypertrophic cardiomyopathy, as well as for procedures on already implanted ICD systems, the intraoperative DT might still be recommended.

### Introduction

The recent prospective clinical trials were limited on de novo implants of high-energy generators, neglecting the large number of patients with already implanted implantable cardioverter defibrillator (ICD) system. Moreover, patients with channelopathies and hypertrophic cardiomyopathy were not included. Similarly, patients with right-sided ICD implantation were excluded. Data for totally subcutaneous ICDs are still missing. Therefore, abandonment of intraoperative defibrillation testing (DT) can be at this time point extrapolated only on first ICD implantations with high-energy generators. Nevertheless, repetitive testshocks as often performed in the past to determine defibrillation threshold (DFT) seems nowadays to be obsolete. Future clinical studies including also these groups of patients and longer follow-up are necessary before generalizing the abandonment of routine use of intraoperative DT for all ICD procedures.

ICD represents the standard therapy for patients at high risk of sudden cardiac death. In recent years, various multicenter prospective studies have shown ICD therapy to increase the survival of patients when implanted for primary or secondary prevention. The evidence-based recommendations for ICD therapy are summarized in the current guidelines of the ESC and ACC/AHA.<sup>1-3</sup>

Since advent of ICD therapy in the early 1980s, ICD testing at the time of device implantation was an integral part of operative procedure. The prevailing rationale for intraoperative ICD testing has been to identify DFT as basis for programming ICD shock parameters and to ensure appropriate detection of ventricular fibrillation/tachyarrhythmia, system integrity, and effective termination of arrhythmia.<sup>4-6</sup> DFT test represents repeated induction of ventricular fibrillation and subsequent application of testshocks with decreasing energy afterward to determine the threshold for effective defibrillation. In the last decade, a shift from DFT toward an intraoperative DT happened to reduce number of defibrillations and possible complications. DT means application of one or two testshocks with predefined energy to verify ICD system integrity and functionality. Usually, the intraoperative applied energy represents a safety margin of  $\geq 10$  J under the maximal generator output. However, the ongoing technical advances in development of new ICD leads, shock algorithms, rapid energy supply, and high-energy defibrillators led some investigators to question the necessity of intraoperative DT at all. The spectrum of arguments against intraoperative testing is ranging from the avoidance of adverse events during the procedure to statistical analysis of the clinical outcome.<sup>7,8</sup> These studies were based on ICD-lead positions in the right

ventricular apex and thereby excluding alternative sites such as ventricular septum. Although some of these observational studies were supporting the abandonment of intraoperative ICD testing in de novo ICD implants, this strategy was not satisfactory evidence based.<sup>9</sup> Therefore, some clinical trials, such as SIMPLE study or NORDIC ICD trial, were launched to underline this opinion.<sup>10,11</sup> However, these prospective trials were limited on de novo implantations in selected patient cohorts, thus omitting the large number of patients with already implanted ICD system. Therefore, in our multicenter study, we evaluated retrospectively the effectiveness, safety, and rationale for intraoperative DT on real-life unbiased large patient population.

### Methods

#### Clinical Data

In our multicenter study (six centers, 26–1,851 patients/institution, three centers with  $> 90\%$  of patients, and remaining centers with patients included in 2009–2011), we retrospectively analyzed data from 4,572 consecutive patients undergoing ICD primary implantation, generator exchange, system up- or downgrade, or any kind of system revision since October 2001 till August 2011. All data were collected from internal databases of participating centers. The completeness for shock data (shock “yes” or “no”) was 99.1%. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki.

Besides basic patient characteristics (age, sex, height, weight, ejection fraction, New York Heart Association (NYHA) class, underlying heart disease, indication for ICD implantation, heart rhythm at implant), generator data (company, device model, kind of generator, maximum generator output) and lead parameters (lead type, single or dual coil, R-wave, shock impedance) were collected. Furthermore, procedural relevant data (primary implantation, pulse generator replacement, ICD system up- or downgrade, system revision, site and side of generator implantation, intraprocedural complications) and testshock relevant data and parameter (shock protocol, necessary amount of joule-energy for effective defibrillation, the number, energy, and efficacy of delivered shocks or reason for neglecting them, testshock-associated complications, as well as the action and its efficacy in case of ineffective testshock) were registered.

Due to the fact that the participating implantation centers used different intraoperative testshock protocols, we had to distinguish between DFT and DT. Predominantly DT (89.9% of all patients) was performed.

Testshock in a case of DT was assessed as primary effective when intraoperatively induced ventricular fibrillation was

terminated with a safety margin of  $\geq 10$  J under the maximal generator output. Otherwise, the testshock was considered to be primary ineffective. In a case of primary ineffective testshock, the efficacy of a second testshock after system modification was evaluated. Action of system modification and success was noted.

In cases when DFT protocol was performed, we vote as primary effective shock if the result of threshold determination was at least 10 J below maximum generator output and no changes on leads or device programming conducted. This result is comparable to DT protocol. If the result of DFT was less than 10 J below maximal generator output, or any modifications on leads or settings were necessary, testshock was considered as primary ineffective.

The actions to evaluate and manage inadequate DTs consist of identifying and solving clinical conspicuousness (e.g., pneumothorax) and technical aspects (checking screws in header, reversing polarity, repositioning the lead, lead exchange, increase of energy, SQ array, and exchange of generator to high-energy device).

#### Statistical Analysis

All continuous data are presented as mean and 95% confidence interval (CI95) if normally distributed and as median and interquartile range (IQR) if not. Proportions are expressed as percentages. Differences in means between two independent groups were analyzed using a two-sample Welch t-test.

The Wilcoxon rank-sum test was used for data that were not normally distributed. Fisher exact test was used to test for independence of proportions. Identification of predictors for effectiveness of the first testshock was modeled using multiple logistic regressions. Although the completeness for shock data (shock yes or no) was 99.1%, this was unfortunately not true for all variables such as clinical characteristics and/or lead implantation parameters. Therefore, only those observations with all complete data (1,405, ~30% of all observations) were used in the final model for identification of predictors for effectiveness of the first testshock. Age, gender, body mass index (BMI), ejection fraction, indication for ICD implantation, surgery type, generator type, and intraprocedurally measured amplitude of R-wave were used in the model as covariates. Goodness of fit was assessed using the Hosmer-Lemeshow test, discrimination of the model check using a receiver operating characteristic graph and c-statistic calculation. Results of the model are expressed as odds ratios (ORs) with their corresponding CI95. A two-tailed *p*-value of  $< 0.05$  was considered significant. Statistical analyses were performed using R 3.01.

## Results

### Clinical Data

We retrospectively analyzed data from 4,572 consecutive patients undergoing any ICD intervention since October 2001

Table 1 Patients' characteristics (*n* = 4,572)

Clinical characteristics			
Male	3,720 (81.4%)		
Female	852 (18.6%)		
Age (y)	64.7 ± 11.3		
Body mass index	27.44 ± 4.8		
Left ventricular ejection fraction (all)	30.3 ± 13.5%		
NYHA (all)	2.2 ± 1.0		
	VR	DR	CRT-D
Underlying heart disease (%)			
Dilated cardiomyopathy	30.5	26.0	59.7
Ischemic cardiomyopathy*	25.7	30.8	16.5
Other rhythm disease	43.8	43.2	23.8
Indication for ICD (%)			
Primary prevention	47.8	48.2	71.4
Secondary prevention	52.2	51.8	28.6
Heart rhythm before intervention (%)			
Sinus rhythm	79.0	74.9	71.2
Atrial fibrillation	19.5	18.7	20.0
Relevant AVblock	1.5	6.4	7.8
Pacemaker dependency	0.0	0.0	0.9

Abbreviations: AV, atrioventricular; ICD, implantable cardioverter defibrillator; NYHA, New York Heart Association.

Note: Data are presented as mean ± standard deviation or as percentage. \*solely, patients fulfilling defined ICM criteria.

till August 2011; 3720 were male (81.4%) and 852 female (18.6%). Median age was 64.7 years (IQR, 58.0–73.0) and median BMI 27.44 (IQR, 24.78–30.78). Ejection fraction in median was 30.3% (IQR, 20–35%). As expected, in patients with single (VR) and dual chamber (DR) ICDs, the ejection fraction of 33.9% was higher in comparison to 24.5% in chronic resynchronization therapy-defibrillator (CRT-D). Overall NYHA class was 2.2% (–Table 1), with 18.5% patients in NYHA class I, 33.9% in NYHA class II, 42.7% in NYHA class III, and 5.0% in NYHA class IV. The underlying heart diseases as well as the data for heart rhythm at the time of ICD procedure indexed according to system used are presented in –Table 1. Single chamber ICD (VR) was implanted in 2,027 patients (44.3%), dual chamber ICD (DR) in 1,064 (23.3%), and CRT-D in 1,481 (32.4%) patients (–Table 2). Generators used according to manufacturer were 44.3% Medtronic Inc., Minneapolis, Minnesota, United States; 23.9% St. Jude Medical Inc., St. Paul, Minnesota, United States; 17.2% Boston Scientific, Marlborough, Massachusetts, United States; 12.6% Biotronik SE & Co.KG, Berlin, Germany; and 2% Sorin Group S.p.A., Milan, Italy. Fourteen percent of generators had more than 40 J maximal output.

Total 57.1% of patients received ICD for primary and 42.9% for secondary prevention. The data for primary and secondary prevention indexed by the ICD system used are presented

Table 2 Procedural data (n = 4,572)

Implanted system	
VR ICD	2,027 (44.3%)
DR ICD	1,064 (23.3%)
CRT-D	1,481 (32.4%)
Lead type	
Single coil lead	873 (33.5%)
Dual coil lead	1,736 (66.5%)
Lead parameter (n = 4,322)	
R-wave (n = 4,287)	13.4 ± 7.5 mV
No intrinsic activity (n = 57)	1.3%
Shock impedance (n = 3,982)	46.8 ± 10.9Ω
Procedural indication	
De novo implantation	2,704 (59.1%)
Generator exchange	919 (20.1%)
System upgrade or revision	949 (20.8%)
Pocket position	
Submuscular	3,242 (88.4%)
Subcutaneous	403 (11.0%)
Abdominal	21 (0.6%)
Left pectoral	2,858 (94.4%)
Right pectoral	169 (5.6%)

Abbreviation: ICD, implantable cardioverter defibrillator.  
Note: Data are presented as mean ± standard deviation or as percentage.

in –Table 1. When pooled the secondary prophylactic ICD indication for single or dual chamber, implantation was 52 versus 28.6% for CRT-D. Conversely, primary prophylactic indication for single and dual chambers, ICD implantation had frequency of 47.8% in comparison to 71.4% for CRT-D. This is in a good agreement with data in the literature. According to procedural indexing, 2,702 (59.1%) patients underwent first implantation, 919 (20.1%) generator exchange, and 949 (20.8%) system revision and system upgrade (–Table 2). In 3,242 patients (88.4%), the generator was placed submuscularly, in 403 (11.0%) subcutaneously, and in 21 (0.6%) abdominally; 94.4% of generators were placed on the left, whereas 5.6% on the right side. Lead implantation parameters were available for 4,322 patients. The average ventricular capture was 13.4 ± 7.5 mV. Fifty-seven patients (1.3%) had no intrinsic activity. Mean high voltage impedance was 46 ± 10.9 Ω (–Table 2). There were no significant differences between the groups stratified according to indexed procedure.

#### Efficacy of Intraoperative ICD Testing

From 4,572 patients, the implantation data were available in 4,532 (99.1%) patients; 3,919 (86.5%) patients underwent intraoperative ICD testing, whereas 613 patients were not tested (13.5%). From all tested patients, detailed shock data were available for 3,766 (96.1%) patients, whereas for 153 patients, testshock results were not traceable. In total 5,483 testshocks in 3,919 patients have been delivered (–Table 3).

From 2,702 patients undergoing ICD de novo implantation, 2,467 were tested (91.3%), whereas 219 (8.1%) were not tested, and for 16 (0.6%) no data were available. In 917 cases of generator exchange, 781 (85.2%) patients received a testshock in comparison to 129 (14.1%) not tested, and for 7 (0.7%) data were unknown. In case of system revision (859 patients), the number of tested versus not tested patients was 593 (69%) versus 258 (30%) and 8 patients unknown, and in case of system up- or downgrade (94 patients), 82 (87.2%) versus 12 (12.8%). Patients with single and dual chambers versus CRT-D underwent testshock in de novo implants in 91.5 versus 90.7%, in generator exchange 86 versus 82.2%, in system upgrade 77.4 versus 88.9%, and in revisions 76.1 versus 56.8% (–Fig. 1).

The medical reasons for neglecting intraoperative ICD testing were hemodynamic instability (a state requiring pharmacologic or mechanical support to maintain an acceptable blood pressure or adequate cardiac output, 31.4%), prolonged insufficient anticoagulation in presence of atrial fibrillation and absence of preoperative exclusion of intracardial thrombi via transesophageal echocardiography (30.4%), presence of intracardial thrombi (30.9%), pneumothorax (1.0%), and not inducible ventricular fibrillation (5.8%) (–Fig. 2).

Overall primary effective shocks were in 3,609 (95.8%) and primary ineffective in 157 (4.2%) patients (–Table 3). In detail, 4.7% of first implants, 3.4% of pulse generator exchange, and 4.6% of system up- or downgrade and revisions exhibited primary ineffective testshock (–Fig. 3). Analysis of first testshock efficacy subclassified according to implanted ICD system revealed 4.4% of primary ineffective testshocks in single chamber ICDs (VR), 3.8% in dual chamber ICDs (DR), and 4.2% in CRT-D systems (–Fig. 4).

**Table 3** Testshock data (*n* = 4,532)

<b>General shock data</b>	
Patients with available shock data	4,532 (99.1%)
Overall shocks performed	5,483 (1.4/patient)
Patients tested	3,919 (86.5%)
Patients not tested	613 (13.5%)
<b>Shock protocol</b>	
DT (safety margin >10 J)	3,523 (89.9%)
DFT	396 (10.1%)
<b>Effectiveness of initial testshock</b>	
Effective overall	3,609 (95.8%)
Ineffective overall	157 (4.2%)
Ineffective VR ICD	74 out of 1,592 (4.4%)
Ineffective DR ICD	33 out of 844 (3.8%)
Ineffective CRT-D	48 out of 1,107 (4.2%)
<b>Lead parameters subjected to initial shock efficacy</b>	
R-wave in effective shocks ( <i>n</i> = 3,461)	13.3 ± 7.4 mV
R-wave in ineffective shocks ( <i>n</i> = 151)	13.4 ± 8.1 mV
Missing intrinsic activity in effective shocks ( <i>n</i> = 45)	1.3%
Missing intrinsic activity in ineffective shocks ( <i>n</i> = 3)	1.9%
Shock impedance in effective shocks ( <i>n</i> = 3,978)	46.8 ± 12.1Ω
Shock impedance in ineffective shocks ( <i>n</i> = 147)	44.3 ± 13.3Ω

Abbreviations: DT, defibrillation testing; DFT, defibrillation threshold; ICD, implantable cardioverter defibrillator.  
 Note: Data are presented as mean ± standard deviation or as percentage.

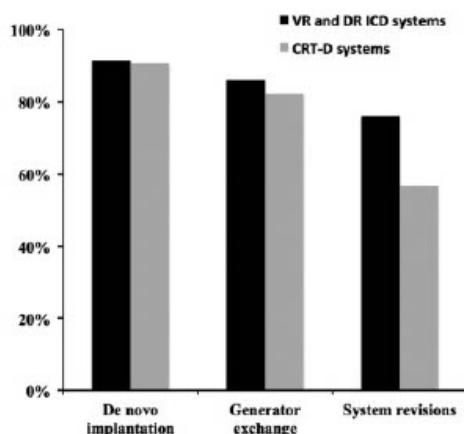
System modifications led in 96.2% (152 patients) of primary ineffective shocked patients to a successful testshock. These modifications included 51.6% increase of energy delivered, 4.8% lead repositioning, 22.2% change of shock parameters, 10.1% implantation of subcutaneous lead array

(SQ array), 9.3% lead exchange, and 2% pulse generator exchange (—Fig. 2).

Only in five patients, successful testshock was not intraoperatively achieved as detected in the institutional databases. First patient was tested again in outpatient clinic without success and underwent thereafter ICD-lead replacement in a second intervention with effective DT at 25 J. In second patient, a pneumothorax was postoperatively detected. After curative drainage, the testshock was successful at 25 J. Third patient received after repeated ineffective outpatient clinic testing an additional subcutaneous SQarray in a second intervention and was successfully tested at 25 J thereafter. For two patients, the follow-up data were not traceable.

#### Testshock-Associated Complications

Severe testshock-associated complications (eg, death, stroke, low cardiac output) were not noted. However, all participating centers were strictly adhering to testshock contraindications and safety rules (abandonment of testshock in the presence of intracavitary thrombus, paroxysmal/persistent/permanent atrial fibrillation without sufficient anticoagulation with international normalized ratio < 1.8 unless exclusion of thrombi via transesophageal echocardiography, inotropic supported hemodynamic instability, symptomatic severe nonrevascularized coronary artery disease, severe aortic stenosis, recent stroke, and pneumothorax).

**Fig. 1** Testshock frequency according to procedure.

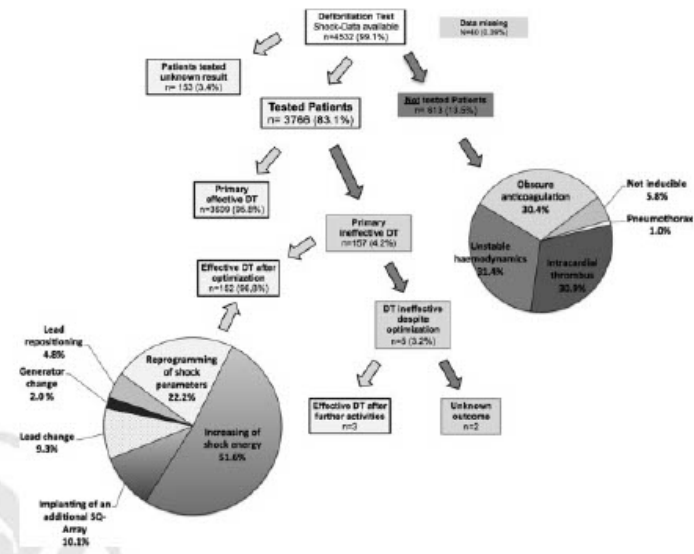


Fig. 2 Overview of testshock data, reasons for neglecting intraoperative testing, system modifications leading to successful testshock.

**Predictors for Primary Testshock Failure**

Our data showed overall 4.2% of primary testshock failure. The OR for having successful first testshock if pulse generator was positioned left subpectoral as compared with any other position was 0.53 (CI95, 0.40–0.71;  $p < 0.001$ ). A multivariate logistic model revealed age (OR, 0.94; CI95, 0.90–0.98;  $p = 0.001$ ), secondary prevention as indication for ICD implantation (OR, 3.37; CI95, 1.29–9.13;  $p = 0.01$ ), and left ventricular ejection fraction (OR, 0.95; CI95, 0.90–0.99;  $p = 0.03$ ) as independent predictors for primary testshock failure (~ Fig. 5).

**Discussion**

The discussion concerning the necessity of intraoperative ICD testing moved back to the focus of clinical scientific commu-

nity during the last years. The rapid advancement of ICD technology and the increasing number of ICD implantations due to the rapid expansion of indication criteria for ICD therapy encouraged a part of clinicians to question again the rationale of intraoperative ICD testing. This movement was boosted by introduction of high-energy defibrillators (up to 42 J) into clinical practice and thereby expected reduction of ineffective defibrillation. Accordingly, a recent Italian nationwide survey highlighted that 30% of ICD first implants were already performed without ICD test.<sup>9</sup> This number was much higher than expected and was only opinion driven without reflecting the current recommendations of ICD companies and/or current scientific guidelines.

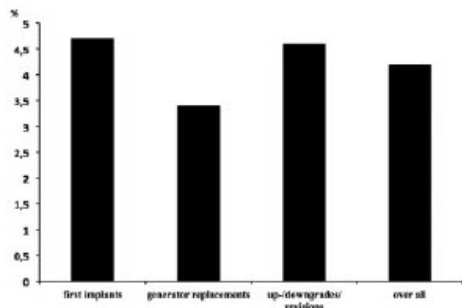


Fig. 3 Percentage of initial ineffective testshocks according to procedure.

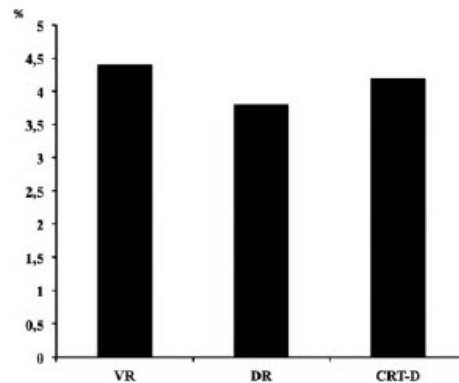


Fig. 4 Percentage of initial ineffective testshocks in dependence on implanted generator type.

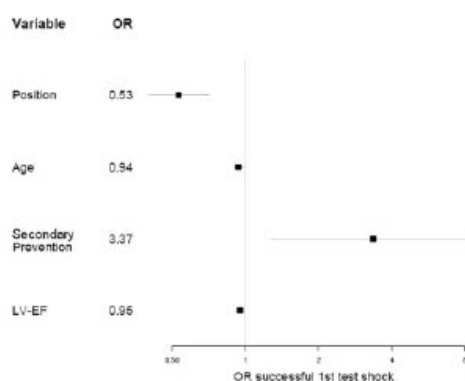


Fig. 5 Multivariate logistic analysis for independent predictors for primary testshock failure.

Major prospective randomized trials demonstrating efficacy of ICDs for primary and secondary prevention of sudden death have required DT. However, Calvi et al showed in a retrospective analysis, no significant survival advantage after 1-year follow-up in patients tested at the time of implantation versus untested patients. The number of patients included in this study was relatively small (42 with DFT vs. 80 without DFT) and 1-year follow-up appeared to be rather too short.<sup>8</sup> Bianchi et al retrospectively analyzed outcome of patients with primary prevention ICD therapy in 2-year follow-up (137 with DFT and 154 without DFT). They did not find any significant differences in overall mortality, cardiovascular mortality, sudden cardiac death, or spontaneous episodes of ventricular arrhythmia.<sup>12</sup> Codner et al published similar results for patients with ICD for primary or secondary prevention (80 DFT and 198 non-DFT).<sup>13</sup> Brignole et al reported results from a prospective observational multicenter SAFE-ICD study in 2,120 consecutive patients evaluating the outcome of DT versus not during de novo ICD implants. Primary endpoint, a composite of severe complications at implant and sudden cardiac death or resuscitation at 2 years of follow-up, was not different. It was concluded that DT has only limited clinical relevance. However, the absence of randomization and the differences in patient characteristics between the groups do not allow drawing a definite conclusion.<sup>14</sup>

On the contrary, Russo et al reviewed records of 1,139 consecutive patients undergoing de novo ICD implantation, generator replacement, or revision to determine how often ICD system modifications were needed to obtain an adequate safety margin of >10 J under the maximum generator output. An inadequate safety margin was found in 6.2% of patients.<sup>15</sup> Keyser et al analyzed retrospectively 718 de novo ICD implants for initial intraoperative DT. The first shock failure was 3.9%.<sup>16</sup> This is in good accordance with our data showing primary testshock failure overall in 4.2%, 4.7% in case of first implantation, 4.6% in case of system up- or downgrade or revision, and 3.4% in case of generator exchange. This may imply that every 22nd patient with system up- or downgrade

and every 29th patient with generator exchange might suffer from probability that first shock for verum arrhythmia might not be successful.

Analysis of our data with multivariate logistic model identified secondary prevention, age, and left ventricular ejection fraction as independent predictors for primary testshock failure. The OR for having successful first testshock if pulse generator was positioned left subpectorally as compared with any other position was 0.53 (CI95, 0.40–0.71;  $p < 0.001$ ).

The argument that ICD testing itself is not without risk is frequently cited. Indeed, intraoperative ICD testing was related to myocardial damage,<sup>17,18</sup> stroke, or transient ischemic attack. Birnie et al published the biggest cohort regarding the risk of intraoperative ICD testing. In this study from Canadian registry only 3 intraoperative ICD testing-related deaths (incidence of 0.016%), 5 strokes (0.026%), and 27 periods of prolonged resuscitation (0.14%) out of 19,067 cases were reported.<sup>19</sup> In contrast, in our cohort, testshock-associated complications were not observed. This does not imply that intraoperative testshock is without risk. The excellent result in our cohort is most probably attributed to the fact that all participating centers strictly adhered to testshock contraindications and safety rules. Therefore, if adhering to them the risk of testshock-related complications in comparison to the probability of ICD system malfunction seems to be low.

The fact that induced ventricular fibrillation is different from spontaneous one is historically widely used as an argument against ICD testing. Spontaneous ventricular fibrillation is faster and has lower degree of regularity than induced one. The regularity of fibrillation correlates with probability of fibrillation. Moreover, in animal model, the resuscitation from ischemic ventricular fibrillation is more difficult than from electrical ventricular fibrillation.<sup>20–22</sup> This implies that if termination of induced ventricular fibrillation fail due to technical reasons (those which could be resolved at the time of operation), the probability of termination of spontaneous fibrillation would be lower than termination of induced one. Moreover, the intraoperative ICD testing may lead to optimization of technical shock presuppositions and thereby influence first shock-programmed energies. The lowering of programmed first shock energy may result in faster delivery of therapy. This in turn will reduce the likelihood of syncope and deteriorating consequences of longer low cardiac output during sustaining arrhythmia in case of a verum ventricular arrhythmic event. In our study, 4.2% of all patients exhibit primarily ineffective testshock. In 51.6% of these patients, we increased shock energy and in 22.2%, we diversified shock parameters with both leading to subsequent successful shock. A 4.8% of patients lead repositioning, 9.3% lead exchange, 2.0% generator exchange, and 10.1% implantation of additional SQ array to achieve effective shock. This means that only operatively performable modifications were used in 26.2%. Due to advances in ICD technology, the utilization of SQ arrays is in the last years strongly regressive.

Theoretically, at least a part of our tested and intraoperatively revised patients may sustain a primary verum shock failure in the future. The intraoperative ICD testing may demonstrate the appropriate sensing of fibrillation waves

and confirm that the measured lead variables remain stable after testshock (mechanical stress).

This might be of substantial importance especially at the time of pulse generator replacement. Kleemann et al analyzed 990 consecutive patients who underwent first ICD implantation for the annual rate of transvenous defibrillation lead defects in long-term follow-up over a period of more than 10 years.<sup>23</sup> The reported annual lead failure rate increased progressively with time after implantation and reached 20% after 10 years. The prevalent lead complications were insulation defects followed by lead fractures, loss of ventricular capture, abnormal lead impedance, and sensing failure. Unfortunately, the majority of available data and ongoing prospective clinical trials are limited on de novo implants (with predefined device and lead positions) thus omitting the large number of patients with already implanted ICD and need of generator replacement. Subclavian crush syndrome, patients with high daily activity (chronic mechanical stress), multiple leads in the vein, and miniaturization of the leads (tendency to smaller lead design/diameter) were also identified as risk factors for lead insulation defects.<sup>23</sup> Moreover, insulation defects may occur intraoperatively during replacement procedure due to the fragility of the old leads. In our study from 917 patients undergoing generator replacement, 3.4% exhibit first testshock failure. Data from yearly reported German Quality Registry<sup>24</sup> confess 11.8% of malfunctioning ICD leads in 2011 and 11.9% in 2012. This, in turn, underlines the importance of testshock also at the time of pulse generator replacement.

Recently, the results of two trials evaluating intraoperative DT were presented. The primary efficacy endpoint of single-blind, randomized, multicenter, noninferiority SIMPLE trial was noninferiority of notesting versus testing using a composite outcome of arrhythmic death or failed appropriate shock for spontaneous ventricular tachycardia or ventricular fibrillation.<sup>10</sup> Therefore, 2,500 patients undergoing initial implantation of high-energy ICD were randomly assigned to have either DT or not. After a mean follow-up of 3.1 years, the authors concluded that routine DT at the time of ICD implantation is generally well tolerated but does not improve shock efficacy or reduce arrhythmic death.<sup>25</sup> Similarly, the prospective, randomized, multicenter, noninferiority NORDIC ICD trial was designed to test the hypothesis that shock efficacy during follow-up is not impaired in patients implanted without DT during first ICD implantation.<sup>11</sup> For this purpose, 1,077 patients were randomly assigned to first time ICD implantation with ( $n = 540$ ) or without ( $n = 537$ ) intraoperative DT. Postoperatively, all ICDs were programmed to 40 J irrespective of DT results. During a median follow-up of 22.8 months, the defibrillation efficacy was not inferior in patients with a 40 J ICD implanted without intraoperative DT. It was concluded that DT during first time ICD implantation should no longer be recommended for routine left-sided ICD implantation.<sup>26</sup>

These results support the trend toward omission of intraoperative DT at the time of ICD implantation. However, we must be cautious in generalization of these findings. We need to be aware of fact that both, SIMPLE and NORDIC ICD, trials enrolled only patients with first ICD implantation, thus omitting the large number of patients with already implanted

ICD system. Furthermore, patients with right-sided implantation as well as patients with channelopathies or hypertrophic cardiomyopathy were not included. In our study, the number of patients undergoing generator replacement, system upgrade, or system revision with unsuccessful intraoperative testshock was higher than anticipated. In these patients, the old leads were still in use. The possibility of lead dysfunction increases with time. Moreover, the disease progress resulting in different geometry and regional morphology of the hearts over a long time period may have an influence on the shock efficacy. The 2- and 3-year follow-ups appeared to be too short to draw a definitive conclusion. In addition, conclusive data for DT versus non-DT in patients with totally subcutaneous ICDs are currently not available.

### Study Limitations

This article describes a multicenter retrospective cohort study with a large sample size, originating from daily clinical practice. The percentage of patients with intraoperative testshock in case of system upgrade and revision was lower than in case of de novo implantation or generator exchange. This may represent a potential underestimation of testshock failure and testshock-associated complication rate. The long-term clinical outcome of the patients could not be followed up due to fact that a substantial number of patients were in the follow-up care outside the participating centers.

We used multiple logistic regressions to account for potential confounders. Because of fraction of missing values, there may be a potential bias in the estimates of the logistic regression analysis.

In our study, the number of generators with less than 40 J maximal output was still substantial. However, the study includes also generator exchange and system upgrades, downgrades, and revisions combining the old leads with new generators. Therefore, direct comparison with studies utilizing only high-energy generators and new leads might be difficult.

### Conclusions

The number of patients with unsuccessful intraoperative testshock is higher than anticipated. This number includes also patients undergoing generator exchange, system upgrade, or system revision with old leads still in use. The recent prospective clinical trials were limited on de novo implants of high-energy generators, neglecting the large number of patients with already implanted ICD system. Moreover, patients with channelopathies and hypertrophic cardiomyopathy were not included. Similarly, patients with right-sided ICD implantation were excluded. Data for totally subcutaneous ICDs are not currently available. Therefore, at this time point, abandonment of intraoperative DT can be extrapolated only on de novo ICD implantations with high-energy generators. Nevertheless, repetitive testshocks as often performed in the past to determine DFT seems nowadays to be obsolete. Future clinical studies including also these groups of patients and longer follow-up periods are necessary before generalizing the abandonment of intraoperative DT for all ICD procedures.

#### Note

Some data from this article such as number of primary ineffective testshocks and predictors for testshock failure were presented at the 43rd Annual Meeting of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery, Freiburg, February 2014.

#### Acknowledgments

We would like to acknowledge all the members of Working Group for Electrophysiological Surgery of German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery for their support. In fact, this article represents a consensual statement of the Working Group for Electrophysiological Surgery of DGTHG to the currently questioned use of intraoperative defibrillation testing during ICD procedures.

#### References

- Dickstein K, Vardas PE, Auricchio A, et al. Committee for Practice Guidelines of the ESC; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 2010 Focused Update of ESC guidelines on device therapy in heart failure: An update of the 2008 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC guidelines for cardiac and resynchronization therapy developed with the special contribution of the Heart Failure Association and the EHRA. *Eur Heart J* 2010;31:2677–2687
- Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, et al; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); Document Reviewers. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J* 2013;34(29):2281–2329
- Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al; Authors/Task Force Members; Document Reviewers. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J* 2015;36(41):2793–2867
- Estes NA III. Defibrillation testing: should the paradigm shift? *J Am Coll Cardiol* 2012;60(11):988–989
- Markowitz SM. ICD efficacy should be evaluated at implantation. *Cardiac Electrophysiology Clinics* 2011;3(4):549–558
- Epstein AE, Ellenbogen KA, Kirk KA, Kay GN, Dailey SM, Plumb VJ. Clinical characteristics and outcome of patients with high defibrillation thresholds: A multicenter study. *Circulation* 1992;86(4):1206–1216
- Blatt JA, Poole JE, Johnson GW, et al; SCD-HeFT Investigators. No benefit from defibrillation threshold testing in the SCD-HeFT (Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial). *J Am Coll Cardiol* 2008;52(7):551–556
- Calvi V, Dugo D, Capodanno D, et al. Intraoperative defibrillation threshold testing during implantable cardioverter-defibrillator insertion: do we really need it? *Am Heart J* 2010;159(1):98–102
- Brignole M, Racti G, Bongioni MG, et al. Defibrillation testing at the time of implantation of cardioverter defibrillator in the clinical practice: a nation-wide survey. *Europace* 2007;9(7):540–543
- Healey JS, Hohnloser SH, Glikson M, et al. The rationale and design of the Shockless IMPLant Evaluation (SIMPLE) trial: a randomized, controlled trial of defibrillation testing at the time of defibrillator implantation. *Am Heart J* 2012;164(2):146–152
- Bänsch D, Bonnemeier H, Brandt J, et al; NORDIC ICD Trial Investigators. The NO Regular Defibrillation testing In Cardioverter Defibrillator Implantation (NORDIC ICD) trial: concept and design of a randomized, controlled trial of intra-operative defibrillation testing during de novo defibrillator implantation. *Europace* 2015;17(1):142–147
- Bianchi S, Ricci RP, Biscione F, et al. Primary prevention implantation of cardioverter defibrillator without defibrillation threshold testing: 2-year follow-up. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009;32(5):573–578
- Codner P, Nevzorov R, Kusniec J, Haim M, Zabarski R, Strasberg B. Implantable cardioverter defibrillator with and without defibrillation threshold testing. *Isr Med Assoc J* 2012;14(6):343–346
- Brignole M, Occhetta E, Bongioni MG, et al; SAFE-ICD Study Investigators. Clinical evaluation of defibrillation testing in an unselected population of 2,120 consecutive patients undergoing first implantable cardioverter-defibrillator implant. *J Am Coll Cardiol* 2012;60(11):981–987
- Russo AM, Sauer W, Gerstenfeld EP, et al. Defibrillation threshold testing: is it really necessary at the time of implantable cardioverter-defibrillator insertion? *Heart Rhythm* 2005;2(5):456–461
- Keyser A, Hilker MK, Schmidt S, et al. Shock or no shock – a question of philosophy or should intraoperative implantable cardioverter defibrillator testing be recommended? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2013;16(3):321–325
- Joglar JA, Kessler DJ, Welch PJ, et al. Effects of repeated electrical defibrillations on cardiac troponin I levels. *Am J Cardiol* 1999;83(2, A6):270–272, A6
- Steinbeck G, Dorwarth U, Mattke S, et al. Hemodynamic deterioration during ICD implant: predictors of high-risk patients. *Am Heart J* 1994;127(4 Pt 2):1064–1067
- Birnie D, Tung S, Simpson C, et al. Complications associated with defibrillation threshold testing: the Canadian experience. *Heart Rhythm* 2008;5(3):387–390
- Lever NA, Newall EG, Larsen PD. Differences in the characteristics of induced and spontaneous episodes of ventricular fibrillation. *Europace* 2007;9(11):1054–1058
- Mäkikallio TH, Huikuri HV, Myerburg RJ, et al. Differences in the activation patterns between sustained and self-terminating episodes of human ventricular fibrillation. *Ann Med* 2002;34(2):130–135
- Niemann JT, Rosborough JP, Youngquist S, Thomas J, Lewis RJ. Is all ventricular fibrillation the same? A comparison of ischemically induced with electrically induced ventricular fibrillation in a porcine cardiac arrest and resuscitation model. *Crit Care Med* 2007;35(5):1356–1361
- Kleemann T, Becker T, Doenges K, et al. Annual rate of transvenous defibrillation lead defects in implantable cardioverter-defibrillators over a period of >10 years. *Circulation* 2007;115(19):2474–2480
- Qualitätsreport 2011 and 2012. AQUA Institut/SQG. Available at: <http://www.sqg.de/themen/qualitaetsreport/index.html>
- Healey JS, Hohnloser SH, Glikson M, et al; Shockless IMPLant Evaluation [SIMPLE] investigators. Cardioverter defibrillator implantation without induction of ventricular fibrillation: a single-blind, non-inferiority, randomised controlled trial (SIMPLE). *Lancet* 2015;385(9970):785–791
- Bänsch D, Bonnemeier H, Brandt J, et al; NORDIC ICD Trial Investigators. Intra-operative defibrillation testing and clinical shock efficacy in patients with implantable cardioverter-defibrillators: the NORDIC ICD randomized clinical trial. *Eur Heart J* 2015;36(37):2500–2507

## **B.5 Wahrscheinlichkeit der Konversion in den Sinusrhythmus und dessen Aufrechterhaltung bei Patienten mit CRT und Vorhofflimmern im 5-Jahres Follow-up**

### **B.5.1 Hintergrund und Methoden**

Vorhofflimmern (AF) ist eine relevante klinische und wirtschaftliche Entität, welche etwa 1 bis 2% der Gesamtbevölkerung, mit zunehmender Prävalenz bei älteren Menschen, betrifft. Insgesamt leiden in Europa mehr als 6 Millionen Menschen an Vorhofflimmern, Männer sind davon häufiger betroffen als Frauen<sup>61</sup>. Bekannte Prädiktoren für ein schlechteres Outcome sind zusätzliche Komorbiditäten, wie zum Beispiel eine schwere Herzinsuffizienz, intraventrikuläre Leitungsstörungen oder ein Myokardinfarkt in der Vorgeschichte (Re-LY-Studie)<sup>62-64</sup>. Umgekehrt konnten mehrere neue Studien zeigen, dass etwa 5 - 40% der Patienten mit Herzinsuffizienz zusätzlich AF entwickeln, was mit der Schwere der individuellen Herzerkrankung korreliert (NYHA-Stadium I: 5%, NYHA- Stadium II/III: 13 - 27% und NYHA-Stadium IV: 40%)<sup>24-30</sup>.

Die CRT gehört mittlerweile zum festen Armamentarium in der Therapie von fortgeschrittener Herzinsuffizienz. Das wesentliche Ziel der CRT besteht darin, die Herzfunktion zu erhalten oder zu verbessern und die körperliche Belastbarkeit und Lebensqualität des Patienten wieder zu erhöhen. Ihre Wirksamkeit in der Therapie der schweren Herzinsuffizienz ist ausreichend nachgewiesen. Die Indikationen und Empfehlungen zur CRT Therapie finden sich zusammengefasst in den Empfehlungen der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC)<sup>9</sup>. Hingegen sind die vorteilhaften Effekte der CRT in der Subgruppe der Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz und zusätzlichem Vorhofflimmern nicht ausreichend belegt. Während relevante CRT-Studien (z. B. CARE-HF<sup>31</sup>, COMPANION<sup>32,33</sup>) die AF-Patienten ausdrücklich ausschlossen, zeigten einige kleinere Studien, dass vorteilhafte CRT-Effekte bei Patienten mit AF weniger ausgeprägt sind. Darüber hinaus weisen AF-Patienten im Vergleich zu Personen im Sinusrhythmus (SR) eine signifikant höhere CRT-Non-Responder-Rate auf<sup>34-36</sup>. Ein weiterer unbekannter Faktor ist die Wahrscheinlichkeit der Konversion in den Sinusrhythmus und dessen Aufrechterhaltung bei CRT-Patienten mit Vorhofflimmern. Aufgrund einer unzureichenden Studiengrundlage bezüglich der Prognosen oder Wahrscheinlichkeiten eines SR-Rezidivs bei CRT-Patienten mit Vorhofflimmern stellt sich die Frage, ob ein Patient von einer zusätzlichen atrialen Sonde profitieren wird oder nicht. Genau diese Frage stellt sich aber zum Zeitpunkt des Eingriffs, wo die Entscheidung über die Implantation einer atrialen Sonde

getroffen werden muss. Aus diesem Grund haben wir die weitere Entwicklung einer atrialen Arrhythmie nach CRT-Implantation untersucht, um Informationen über die Persistenz der AF bzw. die Wahrscheinlichkeit einer Konversion in den Sinusrhythmus unter CRT zu erhalten. Hierzu analysierten wir Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern in einem 5-Jahres Follow-up.

Als erstes haben wir alle Patienten, die seit Juni 2004 ein CRT-System im Kerckhoff-Herzzentrum erhalten haben, retrospektiv analysiert und Patienten mit zuvor diagnostiziertem Vorhofflimmern identifiziert. Anschließend wurden diese Patienten gemäß den HRS/EHRA-Richtlinien in 3 Untergruppen eingeteilt und bis Juli 2018 betrachtet, um einen ausreichend langen Betrachtungszeitraum (5-Jahres-Follow-up) zu erhalten. Die erste Gruppe bestand aus Patienten mit „paroxysmalem AF“ (px-AF). Diese Patienten litten an AF, das innerhalb von 7 Tagen spontan oder aufgrund einer Intervention in den Sinusrhythmus konvertierte. Die zweite Untergruppe umfasste Patienten mit „persistierendem AF“ (ps-AF) - einem anhaltenden AF über einen Zeitraum von mehr als einer Woche. Die dritte Gruppe bildeten Patienten mit „langanhaltendem persistierendem AF“ (lp-AF), wobei das Vorhofflimmern seit über einem Jahr bestand.

Insgesamt 277 von 328 AF-Patienten, die sich einer CRT-Systemimplantation unterzogen, erhielten eine atriale Elektrode in einer standardisierten Operation<sup>53</sup>. Die implantierten Aggregate umfassten 269 CRT-D- und 59 CRT-P-Geräte (Abbott, Plano, TX, USA; Boston Scientific, Marlborough, MA, USA; Medtronic, Minneapolis, MN, USA; LivaNova, London, England, UK). Die verfügbaren Informationen zu den biometrischen Daten der Patienten, Komorbiditäten, Re-Rhythmisierungsversuchen (Kardioversionen, Ablationen), Ultraschalluntersuchungen, perioperativen Aufzeichnungen, technischen CRT-Systemdaten, Herzinsuffizienz und antiarrhythmischen Medikamenten sowie alle verfügbaren Rhythmusaufzeichnungen wurden aus unseren digitalen und analogen Krankenhausunterlagen und ergänzend aus medizinischen Unterlagen von externen kooperierenden Kardiologen gesammelt. Darüber hinaus wurden alle verfügbaren EKGs erneut ausgewertet, um die Patienten der SR-Gruppe oder den AF-Gruppen zuzuordnen. Bei unklaren oder fehlenden Daten wurden die Aufzeichnungen durch Rücksprache mit den behandelnden Kardiologen des Patienten vervollständigt und / oder korrigiert. Anschließend erfolgte die anonymisierte statistische Auswertung aller Daten gemäß den Anforderungen der örtlichen Ethikkommission und der Erklärung von Helsinki.

## B.5.2 Ergebnisse

### Paroxysmales Vorhofflimmern

Zum Zeitpunkt der Aufnahme waren 78,8% (n = 132) der Patienten mit paroxysmalem AF im Sinusrhythmus. Zusätzlich konnten bereits präoperativ von 20 Patienten, die zu Aufnahme unter AF litten, insgesamt 15 Patienten (75%) mittels eines Kardioversionsverfahren in den SR konvertiert werden. Darüber hinaus wurde während der CRT-D-Implantation in 91,7% der Fälle ein intraoperativer Defibrillationstest (DT) durchgeführt, wobei 92,3% der Patienten mit AF in SR überführt wurden (12 von 13 Patienten). Vor der Entlassung wurden weitere 9,8% der Patienten effektiv in den SR kardiovertiert (92,3%), 2 Patienten erhielten eine katheterbasierte AF-Ablation und 8 weitere noch vor ihrer Entlassung eine AV-Knotenablation. Somit konnten nach dem ersten Krankenhausaufenthalt insgesamt 95,5% Patienten mit paroxysmalen AF im SR entlassen werden, was eine signifikant höhere SR-Rate im Vergleich zur Aufnahme darstellte (78,8% gegenüber 95,5%  $p < 0,001$ ).

Im Follow-up wurde bei 94,5% dieser Patienten nach einem Jahr, 93,2% nach zwei Jahren, 90,5% nach drei Jahren, 90,8% nach vier Jahren und 85,7% nach 5 Jahren ein SR dokumentiert. Während ein Vergleich der präoperativen SR-Rate mit der SR-Rate im Follow-up im ersten Jahr noch einen signifikanten Anstieg (78,8% gegenüber 94,5%,  $p = 0,002$ ) zeigte, konnte in den nachfolgenden Untersuchungen nur eine statistisch nicht signifikante numerische Verbesserung der SR-Rate (85,7%,  $p = 0,965$ ) dokumentiert werden.

### Persistierendes Vorhofflimmern

Bei Patienten mit persistierendem AF (n = 70) betrug die SR-Rate zum Zeitpunkt der Überweisung 28,6%. Bei 23 Patienten (32,9%) mit initialen AF erfolgte noch vor der CRT-Implantation eine Kardioversion, die mit einer Erfolgsrate von 61,1%, durchgeführt wurde. Weiterhin wurde im Rahmen der CRT-Implantation bei 75,9% der Patienten eine DT durchgeführt, woraufhin zehn von zwölf Patienten (83,3%) erfolgreich in einen Sinusrhythmus konvertierten. Postoperativ erhielten weitere 2 Patienten eine AF-Ablation und 12 eine AV-Knotenablation. Auch wurde bei 7 Patienten postoperativ eine elektrische Kardioversion durchgeführt. Insgesamt wurde ein signifikanter Anstieg der SR-Rate zum Zeitpunkt der Entlassung gegenüber der Aufnahme (91,4% gegenüber 28,6%,  $p < 0,001$ ) beobachtet.

Die Persistenzrate von SR während des jährlichen Follow-up betrug 84,1% nach einem Jahr, 78,7% nach zwei, 77,5% nach drei, 77,1% nach vier und 69,7% nach fünf Jahren. Die statistische Auswertung der Daten ergab signifikante Unterschiede in der SR-Rate zwischen

dem präoperativen Rhythmus und dem einjährigen Follow-up (28,6% gegenüber 84,1%,  $p < 0,001$ ) sowie zwischen dem präoperativen Rhythmus und dem 5-Jahres-Follow-up (28,6% vs. 69,7%,  $p < 0,001$ ).

### **Langanhaltendes persistierendes AF**

Alle Patienten mit langanhaltendem persistierendem AF ( $n = 126$ ) hatten zum Zeitpunkt der Aufnahme Vorhofflimmern. Davon konnten präoperativ 17,5% der Patienten durch eine Kardioversion in den SR überführt werden. Ein DT-Schock während der CRT-Implantation wurde bei 96,1% dieser Patienten durchgeführt und hierdurch wurden weitere 32 Patienten (39%) erfolgreich in SR konvertiert werden. Zum Zeitpunkt der Entlassung befanden sich 50,8% der Patienten mit langanhaltendem persistierendem AF im SR. Dies entspricht einem signifikanten Anstieg der SR-Rate im Verlauf des Krankenhausaufenthaltes von 0% auf 50,8% ( $p < 0,001$ ).

Während des Follow-ups haben sich 19 Patienten einer AV-Knotenablation unterzogen und drei Personen wurden erfolgreich kardiovertiert. Die SR-Persistenzrate betrug im Follow-up nach einem Jahr 38,9%, 41,5% nach drei, 46,7% nach vier und 44,1% nach 5 Jahren. Im Vergleich zum Zeitpunkt der Aufnahme wurde nach einem Jahr ein signifikanter Anstieg der Sinusrhythmusrate von 0% auf 38,9% beobachtet ( $p < 0,001$ ). Ein signifikant höherer SR-Anteil im Vergleich zum Zeitpunkt der Aufnahme konnte sogar noch nach fünf Jahren festgestellt werden (0% gegenüber 44,1%,  $p < 0,001$ ).

### **NYHA-Stadium im Follow-up**

Ein Vergleich des NYHA-Stadiums zum Zeitpunkt der Implantation mit dem 5-Jahres-Follow-up zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung des NYHA-Stadiums bei allen Patienten (px-AF: 2,9 vs. 2,48,  $p < 0,001$ ; ps-AF: 2,88 vs. 2,61,  $p = 0,003$ ; lp-AF: 3,02 vs. 2,67,  $p < 0,001$ ).

### **Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF)**

Ein signifikanter Anstieg der LVEF wurde bei Patienten mit paroxysmalem AF im Vergleich zum Zeitpunkt der Implantation festgestellt (25,06% gegenüber 32,09%;  $p = 0,0015$ ). Bei Patienten mit ps-AF (26,49% vs. 30,05%,  $p = 0,286$ ) und lp-AF (25,46% vs. 26,46%,  $p = 0,635$ ) wurde während des gesamten Beobachtungszeitraums kein signifikanter Anstieg, sondern nur ein Trend zur Besserung der LVEF beobachtet.

### **Durchmesser des linken Vorhofs**

Der kleinste Durchmesser des linken Vorhofs (LA) wurde bei Patienten mit px-AF dokumentiert, gefolgt von denen der ps-AF-Kohorte. Während des Beobachtungszeitraums blieb der LA-Durchmesser in beiden Gruppen nahezu konstant (px-AF: initial 58 mm gegenüber 57 mm nach 5 Jahren und ps-AF: 61 mm gegenüber 61 mm). Im Vergleich dazu wurde bei lp-AF initial der größte Durchmesser des linken Vorhofs festgestellt (63 mm). Im weiteren Verlauf konnte nach 5 Jahren ein geringer LA-Diameter Anstieg auf 67 mm dokumentiert werden.

### **Mitralklappeninsuffizienz**

Bei allen analysierten AF-Kohorten konnte zum Zeitpunkt der Aufnahme eine mäßiggradige Mitralklappeninsuffizienz beobachtet werden (px-AF 1,6, ps-AF 1,5, lp-AF 1,6). Während des gesamten Erhebungszeitraums wurde in allen Gruppen eine Tendenz zur Besserung beobachtet, obwohl keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden konnten. Nach 5 Jahren lagen die Mitralklappen-Regurgitationsgrade bei 1,3 für px-AF, 1,3 für ps-AF und 1,5 für lp-AF.

### **Herzinsuffizienz- und Antiarrhythmikamedikation**

Die Herzinsuffizienz- und Antiarrhythmikamedikation erhielten die Patienten leitliniengerecht im indizierten Umfang. Die medikamentöse Therapie verteilte sich wie folgt:  $\beta$ -adrenerge Rezeptorblocker (96,2% bei px-AF, 91,4% bei ps-AF und 95,2% bei lp-AF), Sotalol (1,5%, 2,9%, 0,8%), Amiodaron (38,6%, 44,3%, 23,8%), Digitoxin (37,1%, 47,1%, 58,7%), Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitoren (97,0%, 98,6%, 94,4%), Aldosteronrezeptor-Antagonisten (78,0%, 67,1%) 65,1%), Diuretika (98,5%, 98,6%, 98,4%), Statine (65,2%, 57,1%, 55,6%), Phenprocoumon (78,8%, 87,1%, 96,0%) und andere Antikoagulantien (21,2%, 12,9%, 1,6%).

### **Analyse von ps-AF- und lp-AF-Patienten mit und ohne atriale Sonde im Follow-up**

Bei der Subgruppenanalyse der lp-AF-Patienten (n = 126) zeigte sich, dass bei 84 Patienten schon initial eine atriale Sonde implantiert wurde und bei 42 nicht. Der Vergleich dieser Gruppen ergab präoperativ nur marginale Unterschiede bei der LVEF, dem LVESD und LVEDD. Nach einem Jahr wurde in der lp-AF-Gruppe ohne atriale Sonde eine Abnahme der LVEF beobachtet (von 27,9% auf 23,1%). Im Vergleich dazu blieb die LVEF bei lp-AF-Patienten mit einer atrialen Sonde stabil (27,9% gegenüber 27,8%). In beiden Gruppen wurde ein Anstieg des LVESD beobachtet, der jedoch bei Patienten ohne atriale Sonde stärker

ausgeprägt war (52 mm bis 54 mm gegenüber 52 mm bis 57 mm). Ähnlich verhielten sich die Werte für LVEDD (63 mm bis 64 mm gegenüber 62 mm bis 66 mm). Der Grad der Mitralklappeninsuffizienz war vor der Implantation in beiden Gruppen gleich (1,6). Nach einem Jahr reduzierte sich jedoch die Mitralklappeninsuffizienz bei Patienten mit atrialer Sonde auf 1,5, während sie bei der lp-AF-Gruppe ohne eine atriale Sonde auf 1,8 anstieg.

Die retrospektive Analyse bezüglich des Herzrhythmus der lp-AF-Patienten zum Zeitpunkt des 1-Jahres Follow-up ergab, dass 52 Patienten AF hatten, während 32 Patienten im SR waren. Die Auswertungen von NYHA und LVEF zeigten bei diesen Patienten vergleichbare Ausgangswerte (NYHA von 3,0 bei SR gegenüber 3,0 bei AF und LVEF von 25% gegenüber 26,6%). Es wurde eine Verbesserung in beiden Gruppen beobachtet, die jedoch deutlicher bei Patienten mit SR ausfiel (NYHA von 2,4 in SR vs. 2,5 AF und LVEF von 28,4 vs. 27,2%). Hingegen verbesserte sich der Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz nur bei Patienten mit SR (von 1,5 auf 1,1 bei SR und 1,7 auf 1,8 bei AF).

Vergleichbare Ergebnisse wurden auch in der ps-AF-Gruppe beobachtet (n = 70). Die Anzahl der Patienten ohne anfängliche Implantation einer atrialen Sonde war jedoch in dieser Gruppe sehr gering (n = 4).

Letztlich scheinen ältere Patienten, Patienten mit anfänglich niedrigerer LVEF, höherem Kreatinin Spiegel, in höherem NYHA-Stadium, größeren Vorhofdurchmessern und höherem Grad einer Mitralinsuffizienz im Vergleich zum Durchschnitt in beiden Gruppen tendenziell schlechter abzuschneiden.

In jeweils zwei Fällen der ps-AF- und lp-AF-Gruppe wurde die Implantation einer atrialen Sonde aufgrund des Wiederauftretens eines Sinusrhythmus in einer zweiten Operation notwendig. Eine Einzelfallanalyse ergab, dass diese Patienten eine etwas bessere LVEF und eine niedrigere Mitralklappeninsuffizienz aufwiesen als der Gruppenschnitt.

Darüber hinaus wurden fünf Patienten der px-AF-Gruppe zunächst prä- und intraoperativ als lp-AF Patienten eingestuft und daher die Implantation einer atrialen Sonde primär nicht durchgeführt. Da diese jedoch postoperativ einen Sinusrhythmus zeigten, mussten sie in einem zweiten Eingriff mit einer atrialen Sonde versorgt werden.

### **Qualität des Follow-up und Mortalität**

Das vollständige Follow-up wurde von 62,9% (n = 83) der px-AF-Patienten, 65,7% (n = 46) des ps-AF und 57,1% (n = 72) der lp-AF Patienten erreicht. Der durchschnittliche Beobachtungszeitraum in der px-AF Gruppe war 5,9 Jahre, in der ps-AF Gruppe 6,0 Jahre und

in der lp-AF Kohorte 5,8 Jahre. Die 5-Jahres Mortalität betrug 8,3% (n = 11) in px-AF, 8,3% (n = 6) in ps-AF und 7,9% (n = 10) in der lp-AF-Gruppe.

### **B.5.3 Zusammenfassung**

Unsere Studie zeigt, dass intensive Maßnahmen während des Krankenhausaufenthalts im Rahmen eines CRT-Implantationsverfahrens bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern einen großen Einfluss auf die Konversion zum Sinusrhythmus haben. Zusätzlich zu der hohen Rate an perioperativ wiederhergestelltem SR haben wir im Langzeit Follow-up nicht nur in der px-AF- und ps-AF-Gruppe, sondern überraschenderweise auch in der lp-AF-Gruppe eine hohe SR Persistenz beobachtet. Die Analyse der Verläufe von Patienten mit initialer Implantation von einer atrialen Sonde zeigt, dass die Implantation dieser Sonde im Verlauf zu einer Rhythmusstabilisierung und zu verbesserten Sinusrhythmusraten im Follow-up beitragen kann. Zusätzlich deuten unsere Ergebnisse auf ein Remodeling des Herzens unter CRT-Therapie bei Verwendung einer atrialen Sonde hin. Daher wird die Implantation einer atrialen Sonde für Patienten mit px- und ps-AF dringend empfohlen und sollte auch für Patienten mit lp-AF in Betracht gezogen werden, um die volle therapeutische Wirkung einer biventrikulären Stimulation erzielen zu können. Insbesondere berücksichtigt diese Empfehlung, dass zusätzliche Implantation einer atrialen Sonde das Verfahrensrisiko nicht nennenswert erhöht und die Interventionszeit nur geringfügig verlängert. Die potenziellen Vorteile überwiegen daher das Risiko. Neben dem Vorteil einer durch den Vorhofimpuls ausgelösten biventrikulären Stimulation, ermöglicht die atriale Sonde eine engere Überwachung der Arrhythmie, was zu einem verbesserten Management von Antiarrhythmika und Antikoagulationen führen und möglicherweise einen prognostischen Nutzen für AF-Patienten bieten kann. Obwohl in Rahmen unserer Studie eine eindeutige Identifizierung der Auswahlkriterien für lp-AF-Patienten, die von einer atrialer Sonde profitieren, nicht möglich war, lassen unsere Ergebnisse vermuten, dass NYHA-Stadium, Alter, LVEF, Kreatininspiegel und Vorhofdurchmesser eine prädiktive Rolle spielen können. Es sind jedoch weitere Studien erforderlich, um die Untergruppe der ps-AF- und lp-AF-Patienten mit dem potenziell größten klinischen Nutzen durch Verwendung einer atrialen Sonde zu identifizieren.




## B.5.3 Original Arbeit

Received: 9 April 2020 | Revised: 17 June 2020 | Accepted: 22 June 2020  
DOI: 10.1111/jce.14668

ORIGINAL - DEVICES

WILEY

# Probability of sinus rhythm conversion and maintenance in cardiac resynchronization therapy patients with atrial fibrillation during 5-year follow-up

Tibor Ziegelhoeffer MD, PhD<sup>1</sup>  | Simon Pecha MD<sup>2</sup>  | Rilind Rahmani MD<sup>1</sup> | Nobel Thaqi MD<sup>1</sup> | Xenia Ackermann MD<sup>3</sup> | Samer Hakmi MD<sup>4</sup> | Yeong-Hoon Choi MD<sup>1,3,5</sup> | Heiko Burger MD<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Department of Cardiac Surgery, Kerckhoff-Klinik, Bad Nauheim, Germany

<sup>2</sup>Department of Cardiovascular Surgery, University Heart Center Hamburg, Hamburg, Germany

<sup>3</sup>Justus-Liebig-University Gießen, Campus Kerckhoff-Klinik, Bad Nauheim, Germany

<sup>4</sup>Department of Cardiology, Asklepios Klinik St Georg, Hamburg, Germany

<sup>5</sup>German Center for Cardiovascular Research (DZHK), Partner Site RhineMain, Frankfurt/Main, Germany

### Correspondence

Heiko Burger, MD, Kerckhoff-Klinik, Department of Cardiac Surgery, Benekstrasse 2-8, 61231 Bad Nauheim, Germany.  
Email: h.burger@kerckhoff-klinik.de

**Disclosures:** None.

### Abstract

**Introduction:** There is a high prevalence of atrial fibrillation (AF) in patients with heart failure presented for cardiac resynchronization therapy (CRT). It remains unclear whether an atrial lead should be implanted in these patients. We, therefore, analyzed outcomes and course of rhythm in AF patients undergoing CRT implantation during long-term follow-up.

**Methods and Results:** Between 2004 and 2018, 328 consecutive patients with a history of AF receiving CRT implantation were included in this study. 132 patients had preoperatively paroxysmal AF (px-AF), while 70 and 126 patients had persistent AF (ps-AF) and long-standing persistent AF (lp-AF), respectively. The outcome data were collected in our institutional database and analyzed retrospectively.

Two hundred and seventy-seven patients received an atrial lead at the time of implantation, nine during follow-up. No major lead implantation-associated complications were observed. In patients with px-AF, sinus rhythm (SR) was present in 78.8% at admission, 95.5% ( $p < .001$ ) at discharge, and 85.7% ( $p = .965$ ) after 5 years. In ps-AF patients SR was present in 28.6%, 91.4% ( $p < .001$ ) and 69.7% ( $p < .001$ ), while all lp-AF patients showed AF at admission and had SR rate of 50.8% ( $p < .001$ ) at discharge and 44.1% after 5 years ( $p < .001$ ).

**Conclusion:** We observed a high rate of conversion and long-term persistence of SR in AF patients undergoing CRT implantation. Due to the low rate of lead implantation-associated complications and the high successful SR conversion rates, we recommend the implantation of an atrial lead in CRT patients with AF.

### KEYWORDS

atrial fibrillation, atrial lead, cardiac resynchronization therapy, long-term follow-up, rhythm conversion, sinus rhythm

Tibor Ziegelhoeffer and Simon Pecha contributed equally to this study.

## 1 | INTRODUCTION

Atrial fibrillation (AF) represents a relevant clinical and economical burden affecting around 1%–2% of the entire population with an increasing prevalence in the elderly. Compared to only 0.5% of people at age 40 years or less, more than 15% of the elder population suffers from AF. In total, more than 6 million people in Europe suffer from AF, and men are more frequently affected than women.<sup>1</sup> Acquainted predictors of worsening outcome are additional comorbidities like severe heart failure, intraventricular conduction disturbances or history of myocardial infarction (Re-LY trial).<sup>2–4</sup> Moreover, recent studies show that 5%–40% of heart failure patients additionally develop AF, which corresponds to the severity of individual symptomatology of these patients (NYHA class I: 5%, NYHA class II/III: 13%–27%, and NYHA class IV: 40%).<sup>5–11</sup>

In case of reduced left ventricular ejection fraction (LVEF < 35%), widened left bundle branch block (LBBB with QRS duration >120 ms), elevated New York Heart Association (NYHA) class III–IV, the intense necessity of ventricular stimulation or scheduled AV-node ablation, a CRT device implantation should be performed in accordance with the European Society of Cardiology (ESC) recommendations (class I/IIa).<sup>12</sup> The main goal is to preserve or improve cardiac function and enhance the patient's physical constitution and quality of life, respectively.

However, there is no solid evidence of these beneficial CRT effects in patients with additional AF. Whereas relevant CRT trials (e.g., CARE-HF,<sup>13</sup> COMPANION<sup>14</sup>) explicitly excluded AF patients, some smaller studies showed that beneficial CRT effects are less present in patients with AF. In addition, AF patients have a significantly higher CRT nonresponder rate when compared to individuals in sinus rhythm (SR).<sup>15–17</sup>

The lack of information about predictions or probabilities of SR recurrence in CRT patients with AF results into the dilemma of whether a patient will benefit from an additional atrial lead or not. However, at the time of intervention, a decision concerning the implantation of an atrial lead has to be made. To provide decision guidance, we analyzed the outcome of CRT patients with AF. In particular, we investigated the course of an atrial arrhythmia after CRT-device implantation with the objective of gaining adequate information about the persistence of AF or the probability of SR conversion under CRT.

## 2 | METHODS

In this retrospective trial, we analyzed all patients who received a CRT system at the Kerckhoff Heart Center since June 2004. We identified those patients with previously diagnosed atrial fibrillation. Subsequently, these patients were divided into three subgroups according to the 2017 HRS/EHRA guidelines<sup>18</sup> and were observed until July 2018 to complete a 5-year follow-up.

The first group consists of patients with "paroxysmal AF" (px-AF). These patients suffer from AF, which converts spontaneously or due to an intervention into SR within 7 days. The second subgroup

includes patients suffering from "persisting AF" (ps-AF)—a sustained AF for longer than 1 week. Patients with "long-standing persistent AF" (lp-AF) for more than 1 year represent the third group.

All CRT implantations have been performed in a standard operative manner as previously described elsewhere.<sup>19</sup> In total, 277 out of 328 AF patients undergoing CRT system implantation received an atrial lead.

The implanted devices included 269 CRT-D and 59 CRT-P devices (Abbott, Plano, TX, USA; Boston Scientific, Marlborough, MA, USA; Medtronic, Minneapolis, MN, USA; LivaNova, London, England, UK).

The data were acquired from our digital and analog hospital records and supplementary from medical records offered by external cooperating cardiologists. These include all rhythm analyzes and documentations during subsequent hospital stays as well as regular ambulatory device follow-ups. After plausibility check, all available information about previous re-rhythmization attempts (cardioversions, ablations), ultrasound examinations, perioperative recordings, technical CRT-system data, heart failure, and antiarrhythmic medication as well as all available previous patient's rhythm recordings were collected.

Furthermore, all available ECGs were evaluated again to assign the patients to the SR group or the AF groups. In a case of unclear or missing data, the records were completed and/or corrected by consulting the patient's treating cardiologists. Finally, all data were anonymized for statistical evaluation in accordance with the requirements of the local ethics committee and the Declaration of Helsinki.

### 2.1 | Statistical analysis

All statistical analyses were performed with SPSS statistical software version 21.0 (IBM Corp, Somers, NY, USA). Continuous values are expressed as mean ± standard deviation or standard error of mean (SEM) as indicated and were compared with Student's *t* test after confirmation of normal distribution by Kolmogorov–Smirnov test. Otherwise, the Mann-Whitney *U* test was used. Categorical variables are displayed as frequency and percentages and were compared using the  $\chi^2$  test or Fisher's exact test in small sample sizes or when one or more of the cells had an expected frequency of five or less. Multigroup comparisons were performed using analysis of variance test with Bonferroni posthoc correction. For intragroup comparisons, a paired *t* test was used. A *p* < .05 was considered to indicate statistical significance.

## 3 | RESULTS

### 3.1 | Preoperative data and baseline characteristics

The preoperative data and baseline characteristics of the 328 included in this study are shown in Table 1. There was no statistical difference between the groups.

### 3.2 | Device data

The implanted devices included 269 CRT-D and 59 CRT-P devices. 52.7% of them were distributed to Abbott (formerly St Jude Medical), 33.0% to Boston Scientific (formerly Guidant), 9.2% to Medtronic, and 5.1% to Ela/Sorin Group/LivaNova.

An atrial lead was implanted in 277 (84.5%) out of 328 patients. When dividing the patients according to AF, 130 (98.5%) out of 132 in the px-AF, 66 (94.3%) out of 70 in the ps-AF, and 81 (64.3%) out of 126 patients in the lp-AF group received initially an atrial lead. All patients initially received transvenous LV-lead implantation. Satisfactory lead parameters (regarding sensing, pacing threshold, and impedance) could be observed at implantation time and during the 5-year follow-up period in all groups. During the initial device and lead implantations, we did not observe any major complications.

However, 30 reinterventions had to be carried out during the 5-year observation period, which corresponds to 9.1% of the entire cohort. When analyzing the subgroups, we identified 12 re-interventions (9.1%) in the px-AF group. Five left ventricular, one right ventricular and one atrial lead need to be revised due to an increase in pacing threshold, a decrease of sensing, or phrenic nerve stimulation. In five cases, the patients were initially pre- and intraoperatively categorized as long-standing persistent AF and, therefore, the atrial lead implantation was primarily omitted. However, these patients were noticed postoperatively with an SR and, therefore, they obtain an atrial lead in a second intervention. In the ps-AF group, we noticed nine re-interventions (12.9%). From these, two left and five right ventricular leads were revised due to an increase in pacing threshold, a decrease of sensing, or phrenic nerve stimulation. In two cases, stable SR was observed in repeated routine ambulatory follow-up

Total (n = 328)	Paroxysmal AF	Persistent AF	Long-standing persistent AF	p Value
n	132	70	126	
Male, n (%)	109 (82.6)	57 (81.4)	95 (75.4)	.343
Age, years (range)	67.4 (39–87)	67.5 (19–83)	68.59 (45–86)	.919
BMI, kg/m <sup>2</sup> (range)	27.4 (17.6–46.5)	27.1 (18.8–38.8)	27.89 (16.1–49.9)	.892
Hypertension, n (%)	102 (77.3)	54 (77.1)	92 (73.0)	.430
Diabetes mellitus (all), n (%)	51 (38.6)	27 (38.6)	55 (43.7)	.232
Insulin dependent diabetes mellitus, n (%)	27 (20.5)	14 (20.0)	22 (17.5)	.338
Creatinine (mg/dl ± SEM)	1.37 ± 0.076	1.29 ± 0.046	1.34 ± 0.069	.113
GFR (ml/min/m <sup>2</sup> ± SEM)	65.73 ± 2.409	68.01 ± 4.602	67.81 ± 3.229	.897
Stroke/TIA, n (%)	16 (12.1)	7 (10.0)	12 (9.5)	.165
Coronary disease, n (%)	72 (54.5)	35 (50.0)	59 (46.8)	.263
Myocardial infarction, n (%)	43 (32.6)	20 (28.6)	30 (23.8)	.129
Peripheral arterial disease, n (%)	11 (8.3)	7 (10.0)	15 (11.9)	.221
Dilated cardiomyopathy, n (%)	59 (44.7)	36 (53.7)	69 (56.1)	.134
Ischemic cardiomyopathy, n (%)	62 (47.0)	26 (38.8)	44 (35.8)	.067
Other cardiomyopathy, n (%)	11 (8.3)	5 (7.5)	10 (8.1)	.239
Sinus rhythm, n (%)	104 (78.8)	20 (28.6)	0 (0.0)	.001
Atrial fibrillation, n (%)	28 (21.2)	50 (71.4)	126 (100.0)	.001
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc (score ± SEM)	4.02 ± 0.132	3.87 ± 0.160	4.08 ± 0.120	.112
QRS-width (ms ± SEM)	149 ± 2.831	150 ± 4.156	152.08 ± 3.052	.322
NYHA, overall (class ± SEM)	2.90 ± 0.037	2.88 ± 0.051	3.02 ± 0.034	.102

TABLE 1 Preoperative patients' characteristics

Abbreviations: BMI, body mass index; CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, specific clinical predictor score including congestive heart failure, hypertension, age, diabetes mellitus, stroke, vascular disease, and sex; GFR, glomerular filtration rate; NYHA, New York Heart Association; TIA, transient ischemic attack.

visits and, therefore, an atrial lead was later implanted in a second intervention. Finally, in the lp-AF group, nine reinterventions (7.1%) were performed. Left ventricular lead malfunction was responsible for this in seven cases. In two lp-AF patients, meanwhile, stable SR was diagnosed in the follow-up and consequently, a second intervention for de novo implantation of the atrial electrode was carried out. Again, also during the re-surgery, we did not observe any major complications leading to additional intervention.

Finally, five device exchanges (two in px-AF, none in ps-AF, three in lp-AF) had to be carried out due to elective replacement interval within the 5-year follow-up period. The detailed follow-up data of the lead parameters are described in Table 2.

### 3.3 | Rhythm course during follow-up

#### 3.3.1 | Paroxysmal AF

In the group of patients suffering from paroxysmal AF ( $n = 132$ ), the SR rate at the time of admission was 78.8% (Figure 1). Before the scheduled ICD implantation 15.2% ( $n = 20$ ) of these patients underwent a cardioversion procedure with a successful SR recovery in 75% ( $n = 15$ ; Table 3). Furthermore, during CRT-D implantation in 91.7% of cases an intraoperative defibrillation test (DT) was performed, whereby 92.3% of patients with AF converted into SR (12 out of 13 patients). In addition, 9.8% of patients were postoperatively effectively cardioverted into SR (92.3%) before discharge, two patients received a catheter-based AF ablation and eight received an AV-node ablation before discharge. Thus, after the initial hospital stay, 95.5% of these patients could be discharged in SR representing a

significantly higher SR rate compared to admission (78.8% vs. 95.5%;  $p < .001$ ).

The follow-up revealed SR rates in 94.5% in this subgroup after 1 year, 93.2% after 2 years, 90.5% after 3 years, 90.8% after 4 years, and 85.7% after 5 years and more. When comparing preoperative SR rate to the first year follow-up the patients showed a significant increase (78.8% vs. 94.5%;  $p = .002$ ) whereas the following follow-ups showed only numerical improvement of SR rate (85.7%;  $p = .965$ ), without statistically significant difference.

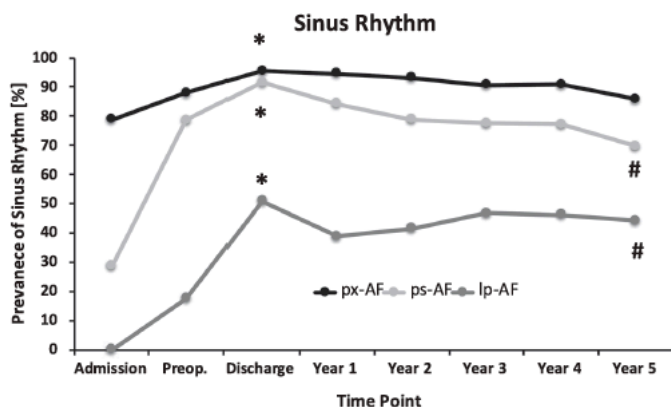
#### 3.3.2 | Persistent AF

The SR rate of patients with persistent AF ( $n = 70$ ) at the time of referral was 28.6%. Before the device implantation, cardioversion was performed in 32.9% ( $n = 23$ ) of these patients and in 61.1% an effective SR conversion occurred. During CRT implantation DT was conducted in 75.9% of patients. Ten out of 12 patients, representing 83.3%, converted successfully into SR due to DT. Further on, two patients received an AF ablation afterward and 12 an AV-node ablation, respectively. Electrical cardioversions were realized in seven patients. Consequently, at discharge SR rate boosts in 91.4% indicating a significant increase of SR rate (28.6% vs. 91.4%;  $p < .001$ ) in comparison to the time of admission. The persistence rate of SR during the yearly follow-up was 84.1%, 78.7%, 77.5%, 77.1%, and 69.7%, respectively (see Figure 1). Moreover, in this cohort, a statistically significant difference in SR rate was seen between preoperative rhythm and 1-year follow-up (28.6% vs. 84.1%;  $p < .001$ ) and between preoperative and 5-year follow-up (28.6% vs. 69.7%;  $p < .001$ ).

TABLE 2 Lead parameters in follow-up

Time point lead parameter	px-AF			ps-AF			lp-AF		
	At implantation	Last control	p Value	At implantation	Last control	p Value	At implantation	Last control	p Value
RA lead									
Sensing (mV)	3.1 ± 0.3	2.4 ± 0.2	.145	3 ± 0.7	2.1 ± 0.4	.369	2 ± 0.5	1.5 ± 0.2	.466
Pacing threshold (V)	0.9 ± 0.1	0.7 ± 0.1	.128	0.9 ± 0.6	0.7 ± 0.1	.822	0.8 ± 0.1	0.9 ± 0.1	.529
Impedance (Ω)	442.6 ± 16.3	393.2 ± 10.4	.076	432.3 ± 14.5	378.7 ± 12.6	.019	454 ± 17	388.9 ± 16.2	.015
RV lead									
Sensing (mV)	10.2 ± 0.6	11.1 ± 0.5	.412	15.1 ± 2.2	11.6 ± 0.9	.265	11.5 ± 0.8	11.5 ± 0.6	1.0
Pacing threshold (V)	0.7 ± 0	0.8 ± 0	.227	0.7 ± 0.1	0.8 ± 0	.417	0.8 ± 0.2	0.9 ± 0	.651
Impedance (Ω)	594.1 ± 26.2	511.1 ± 14.1	.066	626.3 ± 26.3	466.4 ± 22.8	.0001	608 ± 21.8	498.3 ± 18.7	.0006
LV lead									
Sensing (mV)	10.6 ± 0.8	12.4 ± 1.6	.288	12.3 ± 1.4	13.6 ± 4.1	.647	10.3 ± 0.8	12.8 ± 1.4	.104
Pacing threshold (V)	1.5 ± 0.1	1.2 ± 0.1	.065	1.4 ± 0.1	1 ± 0.1	.019	1.5 ± 0.1	1.3 ± 0.1	.102
Impedance (Ω)	737.7 ± 25.1	607.6 ± 21.1	.004	752.5 ± 34.7	550.1 ± 31.9	<.0001	780.8 ± 27.5	590.1 ± 26.7	<.0001

Abbreviations: lp-AF, long-standing persistent atrial fibrillation; ps-AF, persistent atrial fibrillation; px-AF, paroxysmal atrial fibrillation.



**FIGURE 1** Sinus rhythm over the course of time during a 5-year follow-up. DT, defibrillation test; lp-AF, long-standing persistent atrial fibrillation; ps-AF, persistent atrial fibrillation; px-AF, paroxysmal atrial fibrillation. \* $p < .001$  (admission vs. discharge); # $p < .001$  (admission vs. 5 years)

### 3.3.3 | Long-standing persistent AF

All patients with long-standing persistent AF ( $n = 126$ ) were in atrial fibrillation at the time of admission. Measures like cardioversion or medical treatment lead to SR in 17.5% before device implantation. A DT shock, while CRT implantation procedure, was initiated in 96.1% of patients and could convert 32 patients (39%) successfully into SR. At discharge, 50.8% of patients with long-standing persistent AF were in SR, corresponding to a significant increase in SR rate in the course of hospitalization (0% vs. 50.8%;  $p < .001$ ). During follow-up, 19 patients received an AV-node ablation, while in three out of five patients (60%) electrical cardioversion was effective. The persistence rate of SR during the follow-up was 38.9%, 41.5%, 46.7%, and 44.1% (see Figure 1). When comparing the rhythm at admission to the rhythm at 1 year, there was a statistically significant increase in SR rate (0% vs. 38.9%,  $p < .001$ ). Additionally, there was a statistically significant higher rate of SR at a 5-year follow-up in comparison to the time of admission (0% vs. 44.1%;  $p < .001$ ).

### 3.4 | Cardiac function during observation period

#### 3.4.1 | NYHA functional class

A comparison of NYHA functional class at the time of implantation to 5-year follow-up (Figure 2) renders a statistically significant improvement of NYHA class for all patients (px-AF: 2.9 vs. 2.48,  $p < .001$ ; ps-AF: 2.88 vs. 2.61,  $p = .003$ ; lp-AF: 3.02 vs. 2.67,  $p < .001$ ).

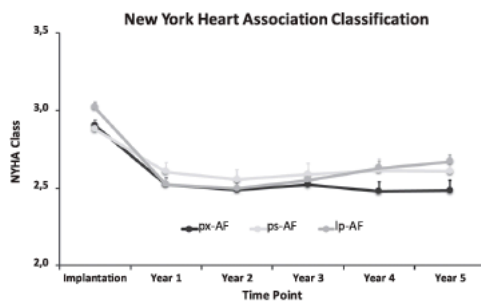
#### 3.4.2 | Left ventricular ejection fraction (LVEF)

LVEF significantly improved in patients with paroxysmal AF, from time of implantation until the latest follow-up (25.06% vs. 32.09%;  $p = .0015$ ). In patients with ps-AF (26.49% vs. 30.05%;  $p = .286$ ) and lp-AF (25.46% vs. 26.46%;  $p = .635$ ), no significant increase but a trend in LVEF increase was observed throughout the observation period (Figure 3).

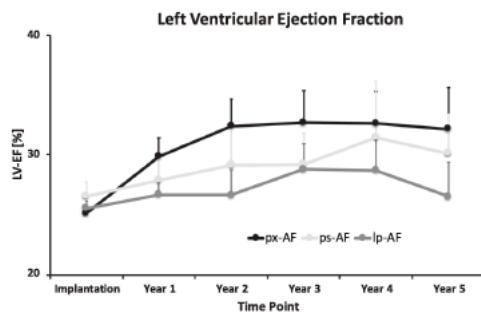
**TABLE 3** Cardioversion and DT-procedures performed during hospital stay

Cardioversion	Before device implantation	Effectiveness	DT performed in AF at implantation	Effectiveness	After device implantation	Effectiveness
px-AF ( $n = 132$ ), % ( $n$ )	15.2% (20)	75% (15)	100% (23)	95.7% (22)	9.8% (13)	92.3% (12)
ps-AF ( $n = 70$ ), % ( $n$ )	32.9% (23)	61.1% (11)	100% (29)	93.1% (27)	10% (7)	100% (7)
lp-AF ( $n = 126$ ), % ( $n$ )	4.8% (6)	50% (3)	100% (99)	44.4% (44)	4% (5)	60% (3)
$p$ Value	.330		<.0001		.154	

Abbreviations: DT, defibrillation test; lp-AF, long-standing persistent atrial fibrillation; ps-AF, persistent atrial fibrillation; px-AF, paroxysmal atrial fibrillation.



**FIGURE 2** NYHA class course during the 5-year follow-up period. lp-AF, long-standing persistent atrial fibrillation; ps-AF, persistent atrial fibrillation; px-AF, paroxysmal atrial fibrillation; NYHA, New York Heart Association



**FIGURE 3** Course of left ventricular ejection fraction. lp-AF, long-standing persistent atrial fibrillation; ps-AF, persistent atrial fibrillation; px-AF, paroxysmal atrial fibrillation; shown as mean + SEM

### 3.4.3 | Left atrial diameter

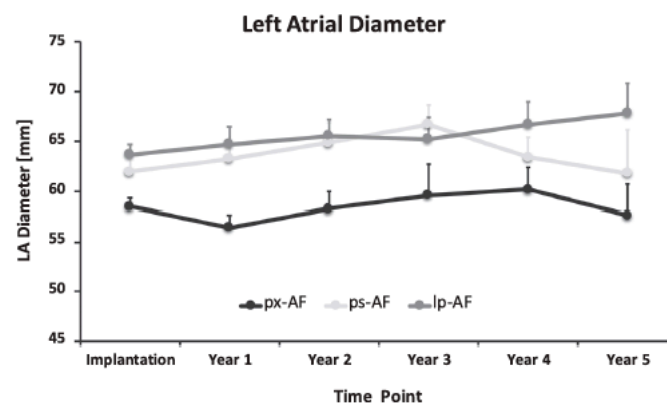
Smallest left atrial (LA) diameter was documented in patients suffering from px-AF, followed by the ps-AF cohort. During observation period LA diameter remained nearly constant in both groups (px-AF: 58.5 vs. 57.6 mm; ps-AF: 61.9 vs. 61.7 mm). In contrast, the largest left atrial diameter was noted in lp-AF, and moreover a small increase (63.6 vs. 67.8 mm) could be noted after 5 years (Figure 4).

### 3.4.4 | Mitral valve regurgitation

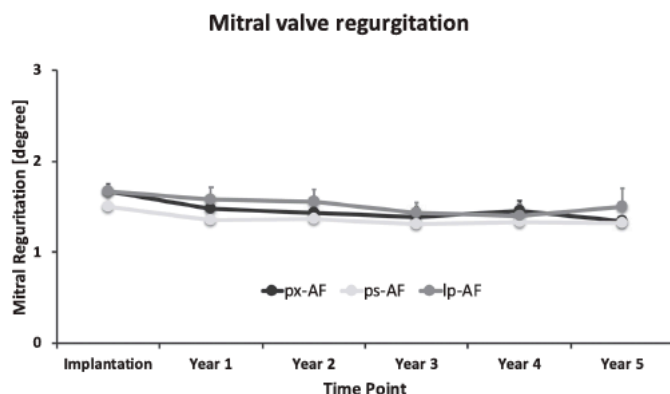
Moderate mitral valve regurgitation could be observed in all analyzed AF cohorts at admission time (px-AF, 1.66; ps-AF, 1.5; lp-AF, 1.66). A tendency for improvement was noticed in all groups over the whole survey period, but no significant differences have been noticed. After 5 years, a final mitral valve regurgitation grade was determined at 1.34 (px-AF), 1.32 (ps-AF), and 1.5 (lp-AF; Figure 5).

### 3.4.5 | Heart Failure and antiarrhythmic medication

The patients received heart failure and antiarrhythmic medication in an expected extent. The antiarrhythmic and heart failure medication was distributed as follows:  $\beta$ -adrenergic receptor blockers (96.2% in px-AF, 91.4% in ps-AF and 95.2% in lp-AF group), sotalol (1.5%, 2.9%, 0.8%), amiodarone (38.6%, 44.3%, 23.8%), digitoxin (37.1%, 47.1%, 58.7%), angiotensin converting enzyme inhibitors (97.0%, 98.6%, 94.4%), aldosterone receptor antagonists (78.0%, 67.1%, 65.1%), diuretics (98.5%, 98.6%, 98.4%), statins (65.2%, 57.1%, 55.6%), phenprocoumon (78.8%, 87.1%, 96.0%), and other anticoagulants (21.2%, 12.9%, 1.6%).



**FIGURE 4** 5-year follow-up of left atrial diameter. lp-AF, long-standing persistent atrial fibrillation; ps-AF, persistent atrial fibrillation; px-AF, paroxysmal atrial fibrillation



**FIGURE 5** Time course of mitral valve regurgitation in the 5-year follow-up. lp-AF, long-standing persistent atrial fibrillation; ps-AF, persistent atrial fibrillation; px-AF, paroxysmal atrial fibrillation

### 3.4.6 | Analysis of ps-AF and lp-AF patients with and without atrial lead in follow-up

The subgroup analysis of lp-AF ( $n = 126$ ) patients showed that 84 patients received initially atrial lead whereas 42 patients did not. The comparison of these groups detected before implantation only marginal differences in LVEF, LVESD, and LVEDD. After 1 year, a decrease in LVEF was observed in the lp-AF group without atrial lead (from 27.9% to 23.1%). In comparison, the LVEF in lp-AF patients with atrial lead remained stable (27.9% vs. 27.8%). An increase of LVESD was observed in both groups, however, it was more pronounced in patients without atrial lead (52.0 to 54.2 mm vs. 52.6 to 57.1 mm). Similar results were obtained for LVEDD (63.4 to 64.0 mm vs. 62.4 to 66.6 mm). The mitral valve regurgitation was before implantation equal (1.66). After 1 year, it dropped to 1.5 in patients with atrial lead whereas an increase to 1.86 was attested to the lp-AF group without atrial lead.

The retrospective examination of available data according to the present rhythm for lp-AF patients at the time of a 1-year follow-up showed that only 52 patients had AF in contrast to 32 with SR. Regarding the progress of NYHA and LVEF, comparable baseline values (NYHA of 3.0 in SR vs. 3.0 in AF and LVEF of 25% vs. 26.6%) showed an improvement in both groups, but more pronounced in patients with SR (NYHA of 2.47 in SR vs. 2.56 AF and LVEF of 28.4 vs. 27.2%, respectively). The severity of mitral valve regurgitation improved only in patients with SR (from 1.55 to 1.17 in SR and 1.73 to 1.86 for AF).

Comparable results were observed also in the ps-AF group ( $n = 70$ ). However, the number of patients without initial implantation of the atrial lead in this group was very small ( $n = 4$ ).

Nevertheless, patients of older age, initially lower LVEF, higher creatinine, higher NYHA class, larger atrial diameters, and severe mitral regurgitation seem to tend to perform worse when compared to the average in both groups.

In two cases in ps-AF and two cases in the lp-AF group, the implantation of an atrial lead was performed in time offset due to

recurrence of SR. A case-by-case analysis showed that these patients had a slightly better LVEF and lower mitral valve regurgitation than the group average. Moreover, in five cases from the px-AF group, the patients were initially pre- and intraoperatively categorized as long-standing persistent AF and, therefore, the atrial lead implantation was primarily omitted. However, these patients were noticed post-operatively with SR and, therefore, they obtain an atrial lead in a second intervention.

### 3.4.7 | Quality of follow-up and mortality

Following the CRT implantation procedure 62.9% ( $n = 83$ ) of px-AF patients with a mean observation period of 5.9 years, 65.7% ( $n = 46$ ) of ps-AF and mean follow-up of 6.0 years and 57.1% ( $n = 72$ ) of the lp-AF cohort with an average observation time of 5.8 years reached the complete follow-up. The mortality over the 5-years was 8.3% ( $n = 11$ ) in px-AF, 8.3% ( $n = 6$ ) in ps-AF, and 7.9% ( $n = 10$ ) in the lp-AF group.

## 4 | DISCUSSION

Our study consciously examined real-world patients suffering from prior diagnosed AF combined with severe symptoms of heart failure who received CRT-device implantation based on ESC Class I/IIa indication.<sup>12</sup> We found that a significant proportion of patients could be converted into SR through intensified in-hospital drug treatments, cardioversions, perioperative DTs, and ablation measures. In detail, the in-hospital conversion rate of patients in AF (documented at the time of admission into the hospital) into SR was 79.6% in the px-AF group (22 out of 28 patients), 88% ps-AF group (44 out of 50 patients) and 50.8% in the lp-AF cohort (64 of 126 patients). Thus, when summing up the converted patients with patients admitted in SR a notable proportion of 95.5% ( $n = 126$ ) px-AF, 91.4% ( $n = 64$ ) ps-AF, and 50.8% ( $n = 64$ ) lp-AF patients could finally be discharged in SR.

Moreover, we have seen a remarkably high rate of SR maintenance during the 5-year follow-up in all groups of patients. In the lp-AF group, the SR rate significantly improved from 0 to 44% at the 5-year follow-up. In patients with ps-AF, the SR rate significantly increased from 28.6% at the time of admission to 69.7% after 5 years. Finally, the SR rate in patients with px-AF increased from 78.8% to 85.7% during the 5-years observation period, although without statistical significance.

Since the incidence of AF is increasing with the severity of heart failure, many patients presenting for CRT implantation have a history of atrial fibrillation and its presence in heart failure patients is a relevant prognostic factor, contributing to increased mortality and morbidity.<sup>6</sup> Conversely, successful SR restoration leads to improved mortality with a reduced number of hospitalizations due to heart failure. Therefore, the attempts of SR restoration appear to be extremely important in these patients. Previous studies have reported incidences of AF up to 54% in CRT patients in NYHA class IV.<sup>20</sup> However, data on the success of CRT therapy in patients with AF is underrepresented, since large randomized CRT trials like CARE-HF<sup>13</sup> or COMPANION<sup>14</sup> excluded patients with AF.

When treating heart failure AF patients with a CRT-device, several peculiarities have to be taken into consideration. Several studies have shown a reduced CRT responder rate in patients with AF when compared to those in SR. A meta-analysis by Wilton et al.<sup>15</sup> including 7495 CRT-patients demonstrated an AF incidence of approximately 25.5%. Even if this study did not focus on the outcome of CRT-patients suffering from AF, they could show a significantly higher CRT nonresponder rate in AF group in comparison to the group with SR (34.5% vs. 26.7%). Moreover, AF rendered to be a significant predictor for mortality (10.8% in AF vs. 7.1% in SR). On the contrary, Gasparini et al.<sup>16</sup> could demonstrate a similar CRT-mediated increase of LVEF and reverse remodeling in AF patients undergoing an atrioventricular node ablation resulting in a high degree of left ventricular stimulation, in comparison to sinus rhythm patients in a four-year follow-up.<sup>16</sup> Therefore, it can be assumed that CRT triggers, due to the correction of pathologically altered intraventricular conduction delay, the reverse remodeling also in AF patients if the left ventricular stimulation rate is near to 100%. This is also associated with a 24% reduction of mortality if left ventricular stimulation is greater than 99.6% as shown by Hayes et al.<sup>17</sup>

Unfortunately, within therapeutic options for atrial fibrillation, the antiarrhythmic medication, and electrical cardioversion are often associated with relatively high recurrence of AF. When SR restoration is not possible and despite rate control, only a low percentage of left-ventricular stimulation could be achieved, an AV-node ablation might represent a versatile method to substantially increase the percentage of left-ventricular stimulation in CRT patients.<sup>17</sup> In our study, the high SR rates at discharge documented the short-term success of antiarrhythmic therapy. However, we observed a relatively high rate of SR maintenance also during long-term follow-up. This is somehow surprising when taking into account that our patients had clearly enlarged atria with a mean LA diameter of 61.9 and 63.6 mm in the groups of ps-AF and lp-AF. In general, patients with

long AF duration and significantly enlarged atria are usually prone to AF recurrence after electrical cardioversion. There are several mechanisms that might have contributed to the high number of SR maintenance in our patients. On the one hand, antiarrhythmic medication, including amiodarone or digitalis, might have helped to stabilize the SR. On the other hand, the beneficial effects of re-synchronization therapy, including improvement of intraventricular conduction delay and improvement of myocardial function might have contributed to high SR rates. In prior studies, CRT therapy has been shown to reduce secondary mitral regurgitation.<sup>21,22</sup> In this context, we documented a trend to the reduction of severity of mitral valve regurgitation in our patient's cohort. This in turn may have a positive impact on SR recurrence.

The question of whether an atrial lead should be implanted in patients with CRT indication and concomitant AF is of direct therapeutic and most probably also prognostic (at least concerning the symptomatology and quality of life) importance. The diagnosis and anamnesis from referring cardiologists, in combination with present cardiac rhythm, LVEF, and left atrial size might help to guide his decision. However, it remains difficult to explore the accurate history of AF. Successful electrical cardioversion performed before implantation may facilitate the decision proatrial lead implantation. Alternatively, DT in the course of CRT-D implantation may lead, besides the confirmation of full functionality of defibrillator, in many cases, to successful cardioversion into the SR and, therefore, should be, when respecting contraindications, seriously taken into consideration.<sup>23</sup> However, although the utilization of an atrial lead in patients with px-AF is common in everyday practice, many operators are reluctant to implant an atrial lead in patients with ps-AF or lp-AF.

When analyzing our cohort, we found surprisingly that after a 1-year follow-up, 32 patients from the lp-AF group were in SR. These patients were attested with better improvement in NYHA class, LVEF, and a drop in the severity of mitral valve regurgitation. Initially, 66.7% of all lp-AF patients received atrial lead. Patients with a priori implantation of atrial lead showed in follow-up a better-preserved left ventricular function and a certain level of cardiac remodeling as indicated by a lower increase in LVESD, LVEDD, and drop in the grade of mitral valve regurgitation in comparison to patients without an atrial lead. Comparable results were observed also in the ps-AF group, although the number of patients without initial atrial lead implantation in this group was very low. Unfortunately, due to lack of follow-up completeness and the limited number of patients, we were not able to clearly identify criteria for selection of ps-AF and lp-AF patients who will potentially profit from initial implantation of atrial lead. Nevertheless, older patients, patients with lower LVEF, higher creatinine levels, worse NYHA class, and patients with enlarged atrial diameters in comparison to the subgroup average were identified to less likely convert to SR and, therefore, appear to benefit less from atrial lead implantation.

Taken together, our study showed a high rate of SR restoration and maintenance not only in the px-AF group but also to a relevant extent in ps-AF and surprisingly also in the lp-AF group. If counted together, despite an initial a priori high implantation rate of atrial

electrodes ( $n = 277$ ) in the entire patients' cohort, avoidable additional implantation of atrial lead was performed in nine cases. Additionally, if an atrial lead is used, our results imply a certain cardiac remodeling under CRT therapy. Therefore, in summary, the implantation of an atrial lead in CRT patients with px- and ps-AF appear to be meaningful. Although a clear identification of selection criteria for lp-AF patients who will benefit from atrial lead was not possible, our results let us believe that the implantation of an atrial lead should be considered for lp-AF patients as well. Especially, when taking into account that additional implantation of an atrial lead does not appreciably increase procedural risk and only marginally prolongs interventional time. The potential advantages outweigh the risk of additional atrial lead. Moreover, besides the advantage of atrial triggered biventricular stimulation, the atrial lead allows for closer arrhythmia monitoring, resulting in improved antiarrhythmic drug and anticoagulation management and might provide a prognostic benefit for AF patients.

## 5 | CONCLUSION

Our investigation could demonstrate that in patients suffering from severe heart failure and atrial fibrillation intensive measures during the hospital stay as part of a CRT implantation procedure have a high impact on conversion to sinus rhythm. The implantation of an atrial lead in the course of CRT implantation may lead to the rhythm stabilization and improved sinus rhythm rates in the follow-up. Therefore, the implantation of an atrial electrode is highly recommended for patients with px- and ps-AF and should also be considered for patients suffering from lp-AF to deliver the full beneficial therapeutic effects of atrial triggered biventricular stimulation. We believe that patients with px- and ps-AF in particular, but also a relevant proportion of lp-AF may benefit permanently from these proceedings. In this context, NYHA class, age, LVEF, creatinine level, and atrial diameters may play a predictive role for the further benefit from atrial lead. However, further studies are needed to identify and select the subgroup of ps-AF and lp-AF patients with the potentially most clinical benefit from the initial implantation of an atrial lead.

### 5.1 | Study limitations

The main limitations of this study are the retrospective design. Unknown disturbance factors as well as selection and detection bias cannot be completely avoided. Furthermore, examined parameters were only evaluated at fixed time points and, therefore, deviations or intermittently different heart rhythm could not be completely excluded.

#### ORCID

Tibor Ziegelhoeffer  <https://orcid.org/0000-0001-9320-8481>

Simon Pecha  <https://orcid.org/0000-0002-8747-166X>

Heiko Burger  <https://orcid.org/0000-0002-9832-0285>

## REFERENCES

1. European Heart Rhythm Association, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010; 31(19):2369-2429.
2. Marjón E, Le Heuzey JY, Connolly S, et al. Causes of death and influencing factors in patients with atrial fibrillation: a competing-risk analysis from the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy study. *Circulation*. 2013;128(20):2192-2201.
3. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139-1151.
4. Andersen KK, Olsen TS, Dehlendorff C, Kammersgaard LP. Hemorrhagic and ischemic strokes compared: stroke severity, mortality, and risk factors. *Stroke*. 2009;40(6):2068-2072.
5. Maisel WH, Stevenson LW. Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy. *Am J Cardiol*. 2003;91(6A):2D-8D.
6. Middlekauff HR, Stevenson WG, Stevenson LW. Prognostic significance of atrial fibrillation in advanced heart failure. A study of 390 patients. *Circulation*. 1991;84(1):40-48.
7. Carson PE, Johnson GR, Dunkman WB, Fletcher RD, Farrell L, Cohn JN. The influence of atrial fibrillation on prognosis in mild to moderate heart failure. The V-HeFT Studies. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation*. 1993;87(6 suppl):VI102-VI110.
8. Mahoney P, Kimmel S, DeNofrio D, Wahl P, Loh E. Prognostic significance of atrial fibrillation in patients at a tertiary medical center referred for heart transplantation because of severe heart failure. *Am J Cardiol*. 1999;83(11):1544-1547.
9. Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ, et al. Congestive heart failure in the community: a study of all incident cases in Olmsted County, Minnesota, in 1991. *Circulation*. 1998;98(21):2282-2289.
10. Deedwania PC, Singh BN, Ellenbogen K, Fisher S, Fletcher R, Singh SN. Spontaneous conversion and maintenance of sinus rhythm by amiodarone in patients with heart failure and atrial fibrillation: observations from the veterans affairs congestive heart failure survival trial of antiarrhythmic therapy (CHF-STAT). The Department of Veterans Affairs CHF-STAT Investigators. *Circulation*. 1998; 98(23):2574-2579.
11. Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2003;107(23):2920-2925.
12. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 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):2129-2200.
13. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352(15):1539-1549.
14. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al. Cardiac resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2004;350(21):2140-2150.
15. Wilton SB, Leung AA, Ghali WA, Faris P, Exner DV. Outcomes of cardiac resynchronization therapy in patients with versus those without atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm*. 2011;8(7):1088-1094.
16. Gasparini M, Auricchio A, Regoli F, et al. Four-year efficacy of cardiac resynchronization therapy on exercise tolerance and disease progression: the importance of performing atrioventricular junction ablation in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48(4):734-743.

17. Hayes DL, Boehmer JP, Day JD, et al. Cardiac resynchronization therapy and the relationship of percent biventricular pacing to symptoms and survival. *Heart Rhythm*. 2011;8(9):1469-1475.
18. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, et al. HRS/EHRA/ECAS/APHSR/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: Executive summary. *Heart Rhythm*. 2017;14(10):e445-e494.
19. Burger H, Ziegelhoeffer T, Doll K. Device Therapy of Rhythm Disorders. In: Gerhard Z, Axel H, eds. *Cardiac Surgery: Operations on the Heart and Great Vessels in Adults and Children*. Berlin Heidelberg, Germany: Springer; 2017:965-994.
20. Jacobsson J, Reitan C, Carlson J, Borgquist R, Platonov PG. Atrial fibrillation incidence and impact of biventricular pacing on long-term outcome in patients with heart failure treated with cardiac resynchronization therapy. *BMC Cardiovasc Disord*. 2019;19(1):195.
21. van Bommel RJ, Marsan NA, Delgado V, et al. Cardiac resynchronization therapy as a therapeutic option in patients with moderate-severe functional mitral regurgitation and high operative risk. *Circulation*. 2011;124(8):912-919.
22. Breithardt OA, Sinha AM, Schwammenthal E, et al. Acute effects of cardiac resynchronization therapy on functional mitral regurgitation in advanced systolic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(5):765-770.
23. Ziegelhoeffer T, Siebel A, Markewitz A, et al. Intraoperative defibrillation testing should not be generally abandoned for all ICD procedures—a multicenter study on 4,572 consecutive patients. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;64(8):679-687.

**How to cite this article:** Ziegelhoeffer T, Pecha S, Rahmani R, et al. Probability of sinus rhythm conversion and maintenance in cardiac resynchronization therapy patients with atrial fibrillation during 5-year follow-up. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2020;1-10. <https://doi.org/10.1111/jce.14668>

## C. Diskussion

### C.1 Epikardiale Sonden sind besser als ihr Ruf

Die transvenösen Sonden sind aktuell der „Goldstandard“ für alle Arten der Stimulation durch implantierbare kardiale elektronische Systeme. Demgegenüber ist der Einsatz der in der Vergangenheit häufig verwendeten epikardialen Sonden deutlich zurückgegangen. Es wurde angenommen, dass epikardiale Sonden eine relativ hohe Dysfunktionsrate aufweisen und im Vergleich zu transvenösen Sonden mit einer signifikant höheren Komplikationsrate verbunden sind<sup>65-67</sup>. Diese Ansichten stimmen jedoch nicht mit den aktuell publizierten Daten aus dem Bereich der pädiatrischen Kardiologie überein, die gute und anhaltend stabile Sensing- und Reizschwelleneigenschaften der epikardialen Sonden bei Kindern über einen Nachbeobachtungszeit von bis zu 12 Jahren zeigen<sup>68</sup>. Eine eindeutige Erklärung für diese Diskrepanz ist bisher nicht ersichtlich, da nur wenige Studien, und wenn, dann nur mit einer geringen Patientenzahl und einer begrenzten Nachbeobachtungszeit, veröffentlicht werden, die Langzeitperformance „moderner“ epikardialer Sonden bei Erwachsenen untersuchten<sup>49,66,69</sup>.

Derzeit sind zwei verschiedene technische epikardiale Sondenkonzepte verfügbar: die Einschraub- und die Annähsonden. Ungeachtet der Tatsache, dass beide theoretische Vor- und Nachteile besitzen, kann in der aktuellen Literatur kein Vergleich zwischen diesen beiden epikardialen Sondenkonzepten gefunden werden. Beide Sondentypen können in einem eigenständigen Eingriff oder gleichzeitig während anderer kardiochirurgischer Verfahren, wie z. B. CABG, Mitralklappenrekonstruktion, usw., über eine laterale Minithorakotomie oder eine mediane Thorakotomie implantiert werden. Daten zu Auswirkung der unterschiedlichen chirurgischen Ansätze in Bezug auf die Performance der epikardialen Sonden sind in der Literatur ebenso wenig verfügbar.

Mit der Intention diese Fragestellungen zu beantworten, haben wir in einer Studie retrospektiv ein Kollektiv, bestehend aus 130 konsekutiven Patienten, bei denen epikardiale linksventrikuläre Sonden in unserem Herzzentrum implantiert wurden, untersucht<sup>11</sup>. Im Gegensatz zu den erwarteten höheren Reizschwellen- und Impedanzwerten, waren die Sondenparameter auf einem sehr guten Niveau und blieben auch während des gesamten Beobachtungszeitraums von bis zu 48 Monaten stabil, überraschenderweise verbesserten sich sogar die Messwerte im zeitlichen Verlauf. Ein Vergleich der elektrotechnischen Parameter von Einschraub- und Annähsonden ergab allerdings einige sondenspezifische Unterschiede. Initial

waren die Reizschwellen für Annäh- sowie Einschraubsonden nahezu identisch. In der Gruppe mit Annähsonden wurde nach der Implantation zuerst eine leichte Verbesserung der Reizschwellenwerte beobachtet, während in der Gruppe mit Einschraubsonden in den ersten 3 Monaten ein moderater, aber signifikanter Anstieg festgestellt wurde. Diesem folgte dann eine kontinuierliche Abnahme. Nach 24 Monaten konnten zwischen beiden Sondentypen dann aber keine Unterschiede in Reizschwelle und Wahrnehmung mehr nachgewiesen werden. Im Gegensatz dazu blieb der schon initial bestehende, signifikante Impedanzunterschied zwischen beiden Gruppen während des gesamten Beobachtungszeitraums erhalten.

Im Rahmen des technischen Fortschritts wurde ein drehbares und angulierbares medizinisches Produkt (z. B. EnPath, Abbott) zur Positionierung und Fixierung der epikardialen Einschraubsonden entwickelt. Dieses bietet bei einer „stand-alone“ Implantation der epikardialen Einschraubsonde die Möglichkeit einer weiteren Minimierung des chirurgischen Zuganges und somit eine geringere Invasivität im Vergleich zur „stand-alone“ Implantation der Annähsonden. Allerdings besteht bei dieser Methode theoretisch ein etwas höheres Risiko durch den eingeschränkten Zugang und der eingeschränkten Sicht eine Myokard- oder gar eine Koronararterienverletzung auszulösen. Dies konnte unsere Studie aber nicht bestätigen und die Komplikationsraten waren in beiden Gruppen vergleichbar und sehr niedrig. Insgesamt sind in unserer Patientenkohorte keine chirurgisch bedingten, perioperativen oder postoperativen sondenassoziierten Todesfälle aufgetreten. Eine Endoplastitis konnte ebenfalls nicht beobachtet werden; es trat lediglich eine oberflächliche Infektion nach epikardialer Sondenimplantation mittels lateraler Minithorakotomie auf. Diese Infektion konnte erfolgreich konservativ behandelt werden, sodass eine Sondenexplantation nicht erforderlich wurde.

Weiterhin untersuchten wir den Einfluss des chirurgischen Zugangsweges. Theoretisch bietet die mediane Sternotomie im Vergleich zu minimalinvasiven lateralen Minithorakotomie die uneingeschränkten Optionen zur optimalen Platzierung der epikardialen Sonden mit einem geringeren Risiko einer Myokardverletzung. Eine erhöhte Komplikationsrate konnte unsere Studie aber nicht bestätigen. Weiterhin konnten auch keine Unterschiede bezüglich Haltbarkeit und Langzeitperformance der epikardialen Sonden zwischen der Implantation via mediane Stenotomie (im Rahmen einer anderen Herzoperation) und der Implantation durch einen minimalinvasiven lateralen Zugang festgestellt werden.

Insgesamt deuten unsere Ergebnisse darauf hin, dass die Implantation epikardialer Sonden eine viel geringere Komplikationsrate als erwartet aufweist und mit der Komplikationsrate der transvenösen Sondenimplantation vergleichbar ist<sup>70</sup>. Ebenso konnte die vermutete hohe Dysfunktionsrate der epikardialen Sonden nicht bestätigt werden. Die epikardialen Sonden

zeigten in unserer Studie eine hervorragende Langzeitperformance und Haltbarkeit. Zudem erwies sich keines der beiden technischen epikardialen Sondenkonzepte, Einschraub- oder Annähsonden, als überlegen. Weiterhin konnten wir zeigen, dass der chirurgische Ansatz, trotz theoretischer Vor- und Nachteile, keinen Einfluss auf die Haltbarkeit und Langzeitperformance der modernen epikardialen Sonden hat.

## **C.2 Verbesserungspotenzial → Multipolare transvenöse linksventrikuläre Sonden**

Ungeachtet der oben beschriebenen guten Langzeit-Performance bleiben die transvenösen Sonden die erste Wahl bei der Versorgung der Patienten mit implantierbaren kardialen elektronischen Systemen. Allerdings können bestimmte Umstände, wie z.B. Thrombosen oder Verschlüsse der venösen Zugangswege, eine ungünstige Anatomie des kardialen venösen Abflusssystem, inakzeptable Stimulationsschwellen, oder eine dauerhafte unerwünschte Stimulation des Nervus phrenicus die erfolgreiche Platzierung einer transvenösen linksventrikulären Sonde zur kardialen Resynchronisationstherapie (CRT) kompromittieren. Um einige dieser Probleme, insbesondere die von hohen Reizschwellen oder einer Nervus phrenicus Stimulation, zu lösen, wurden transvenöse multipolare linksventrikuläre Sonden entwickelt, die wir im Rahmen einer Studie an unserem Zentrum evaluierten (Kapitel B.2).

Von insgesamt 30 geplanten Patienten war die Implantation des Promote Q CRT-D-Systems, bestehend aus einer linksventrikulären transvenösen quadripolaren und 5,1 Fr großen Quartet 1458Q Sonde und einem Promote Q CRT-D-Aggregat, in nur drei Fällen nicht erfolgreich. Bei einem Patienten war die Implantation aufgrund eines fehlenden Zielgefäßes nicht möglich und so musste eine epikardiale LV-Sondenimplantation (EnPath 1084T [St Jude Medical Inc]) in einem zweiten Eingriff erfolgen. Zwei weitere Patienten zeigten einen signifikanten Kalibermismatch zwischen Sonde und venösem Zielgefäß, was in einem Fall zum Wechsel zu einer kleineren transvenösen Sonde Quickflex  $\mu$  und im anderen Fall mit einer weiteren epikardialen Sondenimplantation gelöst werden konnte. Die bei der Implantation ermittelten initialen Sondenparameter waren durchgehend zufriedenstellend. Die mittlere Implantationszeit betrug 13,7 min und die mittlere Durchleuchtungszeit 9,2 min. Während der Implantationen mussten lediglich sieben Sonden neu positioniert werden. Zwei Repositionen waren auf eine inakzeptable Stimulationserfassung, zwei auf eine instabile Lage der LV-Sonde und drei auf eine unerwünschte Stimulation des Nervus phrenicus zurückzuführen. Eine Nervus phrenicus Stimulation in bipolarer Position war jedoch insgesamt bei acht Patienten

nachweisbar. Bei fünf dieser Patienten konnte eine Nervus phrenicus Stimulation durch die Verwendung eines anderen Stimulationsvektors vermieden werden. Diese Möglichkeit kann insbesondere auf die spezielle Funktion der Quartet 1458Q Sonde zurückgeführt werden, die die neue und einzigartige Option zur Programmierung von bis zu 10 verschiedenen LV-Stimulationsvektoren bietet. Folglich ist einer der wichtigsten Vorteile der Quartet Sonde die Verringerung einer Zwerchfellstimulation - verursacht durch die Stimulation des Nervus phrenicus - durch eine einfache Umprogrammierung des Stimulationspfades anstelle einer Neupositionierung der Elektrode. Dies verringert die Anzahl der erforderlichen Repositionen, die Operationszeit und die Röntgenexpositionzeit während des Implantationsverfahrens. Die niedrigere Anzahl an Repositionen kann zudem den Einsatz von Kontrastmittel verringern, was in der Folge eine Reduktion des Nierenstress während der Implantation eines CRT-D Systems bedeutet und somit die Vorteile dieser neuen Generation von transvenösen LV-Sonden unterstreicht.

### **C.3 Vergleich der epikardialen und transvenösen LV-Sonden im Langzeit Follow-up**

CRT ist aus heutiger Sicht ein nicht wegzudenkender Bestandteil des Behandlungskonzeptes einer schweren Herzinsuffizienz bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie, LV-EF < 35% und Linksschenkelblock (LBBB). Die Erfolge der CRT wurden in zahlreichen Studien gezeigt<sup>32,41,44,50-52,54,55,71</sup>. Entsprechend diesen Ergebnissen finden sich in den aktuellen internationalen Richtlinien der Fachgesellschaften geeignete Behandlungsempfehlungen<sup>7,9</sup>. Der therapeutische Erfolg hängt jedoch von einer gut funktionierenden LV-Stimulationssonde ab. Bei der Sondenimplantation oder während der Lebensdauer des implantierten Systems können mehrere relevante Komplikationen auftreten<sup>72,73</sup>. Im Gegensatz zu herkömmlichen transvenösen LV-Sonden können epikardiale LV-Sonden unabhängig vom venösen Gefäßsystem implantiert werden. Im Rahmen unserer früheren Studie konnten wir zeigen, dass die Implantation der epikardialen Sonden mit einer geringen Komplikationsrate verbunden ist und dass die epikardialen Sonden eine hervorragende Langzeitperformance und Haltbarkeit haben (Kapitel B.1). Allerdings ist ein direkter Vergleich von epikardialen und transvenösen Sonden im Langzeit Follow-up nur im Rahmen von Berichten mit einer relativ geringen Patientenzahl verfügbar. Aus diesem Grund haben wir retrospektiv 1.053 konsekutive CRT-Patienten mit einer transvenösen oder epikardialen linksventrikulär implantierten Sonde analysiert und diese im Langzeit Follow-up von 5 Jahren miteinander verglichen. In Bezug auf

die Patientenzahl ist es bisher die größte veröffentlichte Studie, die den Vergleich von transvenösen versus epikardialen LV-Sonden darstellt.

Hinsichtlich der Sondenperformance sind in beiden Gruppen die Werte für die Reizschwelle und die Wahrnehmung während eines 5-jährigen Nachbeobachtungszeitraums stabil geblieben ohne signifikante Unterschiede zwischen dem Zeitpunkt der Implantation und dem letzten Follow-up. Allerdings wurde eine geringfügig niedrigere Reizschwelle der epikardialen im Vergleich zu den transvenösen Sonden über den gesamten Zeitraum festgestellt. Dies kann durch die größere Kontaktfläche der Helix bei den epikardialen Sonden im Vergleich zu den kleineren Kontaktpunkten der transvenösen LV-Sonden bedingt sein und könnte gleichzeitig die Ursache für die unterschiedlichen Impedanzen sein. Denn während die epikardialen Sonden meist auf einer breiten Basis im Myokard verankert sind, was nach kurzer Zeit zu einem stabilen, niederohmigen elektrischen Kontakt führt, nimmt die Impedanz der intravasal lokalisierten transvenösen Sonden über einen langen Zeitraum synchron zum Einwuchsverhalten ab. Zusammenfassend fanden sich für beide Sondentypen zwar unterschiedliche Sondenwerte, die jedoch designspezifisch, angemessen und ohne Anomalien während des gesamten Follow-up waren.

Allerdings zeigte die Studie aber einen Unterschied in der Häufigkeit und dem Zeitpunkt erforderlicher Sondenrevisionen. Während epikardiale Sonden aufgrund ihrer aktiven Fixierung nicht zu vorzeitigen Luxationen neigten, erfolgten die meisten transvenösen Sondenrevisionen bereits in der frühen Phase nach der Implantation. Mehr als die Hälfte aller transvenösen Sondenrevisionen (48 von 91) wurde innerhalb der ersten 6 Monate nach der Implantation notwendig, was einer frühen Revisionsrate von 5,4% entspricht. In der epikardialen Kohorte wurde hingegen während dieses Zeitraums keine einzige Revision erforderlich. Im Hinblick auf die langfristige Performance beider Sondenarten kam es zu einem moderaten, aber chronischen Anstieg der Reizschwelle, was ab dem 42. Monat wiederum zu erhöhten Revisionsraten führte. Bezogen auf den gesamten Beobachtungszeitraum von 5 Jahren wurden Revisionsraten von 10,2% in der transvenösen und 1,9% in der epikardialen Gruppe festgestellt.

Als weiteren Teil der Studie haben wir den CRT-Therapieerfolg anhand der klinischen Parameter ausgewertet. In beiden Gruppen konnten eine wirksame Reduktion des NYHA-Stadiums und ein Anstieg der LV-EF über das 5-Jahres Follow-up beobachtet werden. Darüber hinaus wurde eine Abnahme der LVESD und LVEDD bemerkt.

Vergleichbare Ergebnisse wurden in einer neueren Studie von Rickard et al. publiziert<sup>74</sup>. In dieser Studie wurden 96 epikardiale und 629 transvenöse LV-Sonden in einem Zeitraum von

5,1 ± 2,5 Jahren analysiert. Auch in dieser Studie wurden ein vergleichbares „outcome“ und „reverse ventricular remodeling“ für beide Sondentypen attestiert.

Zusammenfassend können anhand unserer Daten, sowie auch der bisher publizierten Literaturdaten, keine wesentlichen Unterschiede zwischen epikardialen und transvenösen LV-Sonden in Bezug auf die Wirksamkeit der CRT-Therapie festgestellt werden. Allerdings ist die Früh- wie auch die Gesamtrevisionsrate der transvenösen im Vergleich zu den epikardialen Sonden deutlich erhöht.

Obwohl eine frühzeitige Sondenrevision bei Verwendung von epikardialen Sonden weniger oft erforderlich ist, muss die Entscheidung zur Implantation dieser Sonden sorgfältig abgewogen werden. Insbesondere muss die höhere Invasivität des Implantationsverfahrens einer epikardialen Sonde und das damit verbundene unterschiedliche Komplikationsspektrum berücksichtigt werden<sup>75</sup>. Im Gegensatz zu der, in den früheren Studien propagierten relativ hohen Komplikationsrate bei der Implantation der epikardialen Sonden, konnten wir in einer deutlich größeren Patientenkohorte zeigen, dass die Implantation epikardialer Sonden eine viel geringere Komplikationsrate als erwartet aufweist und mit der Komplikationsrate der transvenöser Sondenimplantation vergleichbar ist<sup>11</sup>. Gleichwohl stellt die mögliche notwendige Revision einer epikardialen Sonde oder deren Entfernung einen grundlegend anderen operativen Aufwand dar als die Revision oder Entfernung einer transvenösen Sonde. Darüber hinaus muss bei der Entscheidung für ein epikardiales SONDENSYSTEM berücksichtigt werden, dass diese Sonden nicht die Möglichkeiten einer multipolaren transvenösen linksventrikulären Sonde erfüllen<sup>12,76,77</sup> (siehe auch Kapitel B.2). Im Gegensatz zu den aktuellen multipolaren transvenösen Sonden kann bei Verwendung der bipolaren epikardialen Sonden leider nur zwischen wenigen Stimulationspfaden gewählt werden und ein „multi-point pacing“ ist gänzlich unmöglich. Ein weiterer wesentlicher Nachteil der epikardialen Sonden im gegenwärtigen Design ist die fehlende Magnetresonanztomographie (MRT)-Kompatibilität. Trotz all dieser Nachteile stellen die epikardialen Sonden dennoch eine zuverlässige, wirksame, sichere und haltbare Alternative dar, um eine CRT zu ermöglichen, wenn eine transvenöse Sondenimplantation nicht möglich oder problematisch ist.

#### **C.4 Wertigkeit der intraoperativen ICD-Testung**

Seit den frühen 1980er Jahren waren die ICD-Tests ein wesentlicher Bestandteil des ICD-Implantationsverfahrens. Der Grundgedanke dahinter war die Eruiierung der optimalen

Einstellungen von ICD-Schockparametern, die Überprüfung der Arrhythmieerkennung und Arrhythmieterminierung, sowie der Systemintegrität<sup>14-16</sup>. Der rasche Fortschritt der ICD-Technologie und die Erweiterung der Indikationskriterien für die ICD-Therapie mit einer rasant zunehmenden Anzahl an ICD-Implantationen, ermutigten in den letzten Jahren zunehmend einen Teil der Kliniker die Notwendigkeit der intraoperativen ICD-Tests zu hinterfragen. Dieser Trend wurde durch die Einführung von Hochenergie-Defibrillatoren (bis zu 42 J) in die klinische Praxis, durch deren Verwendung die Abnahme von ineffektiven Defibrillationen erwartet wurde, verstärkt. Eine, vor einigen Jahren in Italien durchgeführte landesweite Umfrage ergab, dass 30% der ersten ICD-Implantationen bereits ohne ICD-Test durchgeführt wurden<sup>18</sup>. Die Anzahl der ICD-Erstimplantationen ohne einen ICD-Test war viel höher als erwartet und die Entscheidungen gegen einen intraoperativen ICD-Test beruhte auf eher subjektiven Meinungen, ohne die aktuellen wissenschaftlichen Richtlinien oder die aktuellen Empfehlungen der ICD-Hersteller widerzuspiegeln. Im Gegensatz dazu forderten die großen prospektiven randomisierten Studien, die die Wirksamkeit von ICDs zur primären und sekundären Prävention des plötzlichen Todes belegen, einen DT-Test. Andererseits konnte Calvi et al.<sup>58</sup> in einer retrospektiven Analyse keinen signifikanten Überlebensvorteil nach 1-jähriger Nachuntersuchung bei Patienten, die zum Zeitpunkt der Implantation getestet wurden, gegenüber nicht getesteten Patienten, zeigen. Allerdings war die Anzahl der in diese Studie eingeschlossenen Patienten relativ gering (n = 42 mit DFT und n = 80 ohne DFT) und das 1-Jahres-Follow-up ist mutmaßlich zu kurz<sup>58</sup>. Bianchi et al.<sup>78</sup> analysierten retrospektiv das Outcome von Patienten mit ICD-Therapie zur Primärprävention im 2-Jahres-Follow-up (n = 137 mit DFT und n = 154 ohne DFT). Sie fanden keine signifikanten Unterschiede in der Gesamtmortalität, der kardiovaskulären Mortalität, dem plötzlichen Herztod oder spontanen Episoden von ventrikulärer Arrhythmie<sup>78</sup>. Auch Codner et al.<sup>79</sup> veröffentlichten vergleichbare Ergebnisse für Patienten mit ICD zur Primär- oder Sekundärprävention (n = 80 DFT und n = 198 Nicht-DFT)<sup>79</sup>. Weiterhin publizierten Brignole et al.<sup>80</sup> Ergebnisse ihrer prospektiven multizentrischen Beobachtungsstudie SAFE-ICD bei 2.120 konsekutiven Patienten, welche das Outcome von de-novo-ICD-Implantationen mit und ohne einen DT verglichen. Der primäre Endpunkt, eine Kombination aus schwerwiegenden Komplikationen während der Implantation, dem Auftreten eines plötzlichen Herztods oder der Notwendigkeit einer Reanimation innerhalb eines 2 Jahres Follow-ups, war vergleichbar. So wurde postuliert, dass der DT nur eine begrenzte klinische Relevanz hätte. Allerdings wurde diese Schlussfolgerung aufgrund einer fehlenden Randomisierung und signifikanten Unterschieden in den Patientencharakteristika der getesteten und nicht getesteten Gruppen schon von den Autoren selbst relativiert<sup>80</sup>. Weiterhin

wiesen die Autoren darauf hin, dass die Ergebnisse nicht auf Patienten mit nicht-standardmäßiger Position der ICD-Sonde, rechtspektoraler ICD-Lage und auf pädiatrische Patienten übertragbar wären.

Demgegenüber überprüften Russo et al.<sup>81</sup> die Aufzeichnungen von 1.139 konsekutiven Patienten, die sich einer de-novo-ICD-Implantation, einem Generatorwechsel oder einer Revision unterzogen hatten, um festzustellen, wie oft ICD-Systemmodifikationen erforderlich waren, um eine angemessene Sicherheitsmarge von  $> 10$  J unter der maximalen Generatorleistung zu erzielen. Bei 6,2% der Patienten wurde eine unzureichende Sicherheitsmarge festgestellt<sup>81</sup>. Keyser et al.<sup>82</sup> haben retrospektiv 718 de-novo-ICD-Implantationen bezüglich des Erfolges der initialen intraoperativen DT analysiert. Das Schockversagen betrug 3,9%<sup>82</sup>. Diese Ergebnisse stimmen mit unseren Daten überein. In unserer Studie waren insgesamt 4,2% der primären Schockabgaben (4,7% bei ICD-Erstimplantation, 4,6% bei Systemauf- oder -abrüstungen oder Systemrevisionen und 3,4% der primären Testschocks bei Generatorwechsel) nicht effektiv. Dies bedeutet theoretisch, dass jeder 22. Patient mit System-Up- oder -Downgrade und jeder 29. Patient mit einem Generatortausch eine hohe Wahrscheinlichkeit zur primär ineffektiven Schockabgabe während einer Verum-Arrhythmie hat.

Die Analyse unserer Daten mit einem multivariaten logistischen Modell identifizierte die Sekundärprävention, das Alter und die linksventrikuläre Ejektionsfraktion als unabhängige Prädiktoren für das Versagen des primären Testschocks. Die „odds ratio“ (OR) für einen erfolgreichen primären Testschock, wenn der Impulsgenerator im Vergleich zu jeder anderen Position links subpektoral implantiert war, betrug 0,53 (95%-CI, 0,40–0,71;  $p < 0,001$ ).

Als weiteres Argument gegen einen intraoperativen DT wird häufig darauf verwiesen, dass der DT an sich nicht ohne Risiko ist. So wird der intraoperative DT mit einem iatrogen erhöhten Risiko zum Auftreten einer Myokardschädigung, eines Schlaganfalls oder einer vorübergehenden ischämischen Attacke in Bezug gebracht<sup>83,84</sup>. Hinsichtlich dieses Risikos intraoperativer ICD-Tests wurde von Birnie et al.<sup>85</sup> die bisher größte Studie veröffentlicht. Diese zeigte anhand dem kanadischen ICD-Register lediglich 3 intraoperative Todesfälle aufgrund von ICD-Tests (Inzidenz von 0,016%), 5 Schlaganfälle (0,026%) und 27 Perioden mit prolongierter Reanimation (0,14%) während insgesamt 19.067 Defibrillationstests<sup>85</sup>. Im Gegensatz dazu wurden in unserer Kohorte keine Testschock assoziierten Komplikationen beobachtet. Dies kann aber nicht so interpretiert werden, dass ein intraoperativer Testschock ohne Risiko ist. Das sehr gute Ergebnis in unserer Kohorte ist höchstwahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass sich alle teilnehmenden Zentren strikt an die Kontraindikationen und

Sicherheitsregeln für Testschocks hielten. Wenn diese eingehalten werden, scheint das Risiko von Komplikationen im Zusammenhang mit Testschocks im Vergleich zur Wahrscheinlichkeit einer Fehlfunktion des ICD-Systems sehr gering zu sein.

Ein weiterer in der Vergangenheit oft angeführter Einwand gegen die ICD-Tests ist, dass sich das induzierte Kammerflimmern von einer spontan aufgetretenen ventrikulären Fibrillation unterscheidet. Demzufolge sollte ein spontanes Kammerflimmern gegenüber einer induzierten Arrhythmie schneller sein und einen geringeren Grad an Regelmäßigkeit aufweisen. Zudem erscheint, zumindest im Tiermodell, die Terminierung der ischämischen ventrikulären Fibrillation schwieriger als die Terminierung der induzierten ventrikulären Fibrillation zu sein<sup>86-88</sup>. Dies deutet daraufhin, dass bei nicht erfolgreicher Terminierung einer induzierten ventrikulären Fibrillation im Rahmen eines intraoperativen DTs die Wahrscheinlichkeit zur effektiven Konversion einer spontanen Fibrillation noch geringer sein würde.

Darüber hinaus kann ein intraoperativer ICD-Test Erkenntnisse zur Optimierung der technischen Schockvoraussetzungen liefern und so die Höhe der später programmierten Schockenergie beeinflussen. Das Verringern der programmierten ersten Schockenergie kann zu einer schnelleren Therapieabgabe führen. Schnellere Therapieabgabe wiederum verringert die Wahrscheinlichkeit einer Synkope und verkürzt die Dauer eines reduzierten Herzzeitvolumens während einer ventrikulären Arrhythmie.

In unserer Studie wurde ein primär ineffektiver Testschock bei 4,2% aller Patienten festgestellt. Davon konnten wir bei 51,6% der Patienten durch Erhöhung der Schockenergie, bei 22,2% durch Diversifizierung der Schockparameter, bei 4,8% durch Sondenrepositionierung, bei 9,3% durch Sondenaustausch, bei 2,0% durch Aggregatwechsel und bei 10,1% durch die Implantation eines SQ-Arrays einen wirksamen Schock erzielen. Aus diesen Zahlen geht hervor, dass bei 26,2% der Patienten nur operativ durchführbare Modifikationen zum Ziel führten. Allerdings ist aufgrund der Fortschritte in der ICD-Technologie und insbesondere durch die neuen Steckverbindungen (DF-4) die Verwendung von SQ-Arrays in den letzten Jahren kontinuierlich rückläufig. Weiterhin konnte der intraoperative ICD-Test die einwandfreie Erfassung der Fibrillationswellen nachweisen und bestätigen, dass die gemessenen Sondenparameter auch nach dem Testschock (mechanische Beanspruchung) stabil blieben. Dauerhaft stabile Sondenparameter sind insbesondere zum Zeitpunkt des Austauschs des Impulsgenerators von erheblicher Bedeutung, wie beispielweise Kleemann et al. zeigen konnten. Sie analysierten die jährliche Rate von transvenösen Defibrillationssondendefekten bei 990 konsekutiven Patienten im Langzeit-Follow-up über einen Zeitraum von mehr als 10 Jahren nach ICD-Implantation<sup>21</sup>. Hierbei zeigte sich, dass die jährliche Sondendefektrate nach

der Implantation progressiv anstieg und nach 10 Jahren sogar 20% erreichte<sup>21</sup>. Die häufigsten Sondenkomplikationen waren demnach Isolationsdefekte, gefolgt von Sondenfrakturen, Verlust des ventrikulären Sensings und abnormale Sondenimpedanz. Insgesamt ist aber der Großteil der in der Literatur verfügbaren Daten bzw. der durchgeführten oder laufenden prospektiven klinischen Studien allein auf de-novo-Implantationen (mit vordefinierten Geräte- und Sondenpositionen) beschränkt, sodass die große Anzahl an Patienten mit bereits implantierten ICDs und der Notwendigkeit zum Aggregatwechsel hierbei nicht berücksichtigt wird. Bekannt ist aber, dass ein Subclavian-Crush-Syndrom, Patienten mit hoher täglicher Aktivität (chronischer mechanischer Stress), multiple Sonden in einer Vene und die Miniaturisierung von Sonden Risikofaktoren für Sondendefekte sind<sup>21</sup>. Darüber hinaus können auch während eines Aggregatwechsels bei alten zerbrechlichen Sonden intraoperative Beschädigungen der Sonden wie Isolationsdefekte auftreten. Im Rahmen unserer Studie wiesen 3,4% von 917 Patienten bei einem Aggregatwechsel einen primären ineffektiven Testschock auf. Zusätzlich belegen die Daten aus dem jährlich veröffentlichten deutschen Qualitätsregister<sup>89,90</sup> eine relativ hohe Quote an fehlerhaften ICD-Sonden, was wiederum die Bedeutung des Testschocks auch zum Zeitpunkt des Aggregatwechsels unterstreicht.

In jüngerer Vergangenheit wurden die Ergebnisse von zwei prospektiven Studien zur Bewertung der intraoperativen DT vorgestellt. Das Ziel der einfach verblindeten, randomisierten, multizentrischen SIMPLE-Studie war aufzuzeigen, dass der Verzicht eines perioperativen DTs zu keinem Anstieg der Mortalität während eines später notwendigen Schocks im Rahmen eines arrhythmischen Ereignisses oder zu einem Anstieg an ineffektiven Verumschocks führt<sup>19</sup>. Hierzu wurde bei 2.500 Patienten im Rahmen einer de novo Implantation ein High-Energy Aggregat verwendet und nach dem Zufallsprinzip entweder ein DT durchgeführt oder nicht. Nach einem mittleren Follow-up von 3,1 Jahren kamen die Autoren zu dem Fazit, dass ein routinemäßiger DT zum Zeitpunkt der ICD-Implantation sicher ist, sich jedoch im Follow-up die Schockeffektivität nicht verbessert bzw. sich die Rate der Arrhythmie-bedingten Mortalität nicht verringert<sup>59</sup>. Einen ähnlichen Ansatz verfolgte die prospektiv randomisierte, multizentrische non-inferiority NORDIC ICD-Studie<sup>20,60</sup>, die die Hypothese überprüfte, dass die Schockwirksamkeit nach ICD-Implantation ohne DT nicht beeinträchtigt wird<sup>20,60</sup>. Im Rahmen dieser Studie wurden 1.077 Patienten für eine erstmalige ICD-Implantation mit (n = 540) oder ohne (n = 537) intraoperativen DT randomisiert. Postoperativ wurden alle ICDs unabhängig von den intraoperativen DT-Ergebnissen auf 40 J programmiert. Während eines medianen Follow-ups von 22,8 Monaten war die Defibrillationseffizienz bei Patienten mit einem 40 J ICD, der ohne intraoperativen DT

implantiert wurde, nicht unterlegen. So schlussfolgerten die Autoren, dass ein DT während der erstmaligen ICD-Implantation nicht mehr für die routinemäßige linksseitige ICD-Implantation empfohlen werden sollte<sup>20,60</sup>. Diese Ergebnisse stützen den Trend zum Verzicht auf einen intraoperativen DT zum Zeitpunkt der ICD-Implantation. Allerdings sollte man bei der Verallgemeinerung dieser Ergebnisse vorsichtig sein. Sowohl in der SIMPLE- als auch in der NORDIC-ICD-Studie wurden nur Patienten mit einer de novo ICD-Implantation untersucht. Die deutlich größere Anzahl von Patienten mit bereits implantierten ICD-Systemen wurde in den Studien ausgeschlossen, wie auch Patienten mit rechtsseitiger ICD-Implantation, Patienten mit Kanalopathien oder hypertropher Kardiomyopathie.

Im Gegensatz dazu wurden in unserer Studie nicht nur Patienten mit ICD-Neuimplantationen, sondern auch Patienten mit bereits vorhandenen ICD-Systemen untersucht. Und gerade bei Patienten mit einem Aggregatwechsel, einem System-Upgrade oder einer Systemrevision war die Anzahl der nicht erfolgreichen intraoperativen Testschocks höher als erwartet. Bei diesen Patienten waren noch die alten Sonden in Gebrauch und somit die Möglichkeit einer Sondendysfunktion erhöht<sup>21</sup>. Darüber hinaus kann der Krankheitsverlauf über einen langen Zeitraum zu einer unterschiedlichen Geometrie und regionalen Morphologie des Herzens führen, was einen Einfluss auf die Schockwirksamkeit hat. Außerdem scheinen die 2- und 3-Jahres-Follow-ups in der NORDIC-ICD und SIMPLE Studie zu kurz zu sein, um eine endgültige Schlussfolgerung zu ziehen. Letztlich sind derzeit auch keine schlüssigen Daten zum DT für vollständig subkutan implantierbare ICDs verfügbar.

Neben dem Vorteil einer sehr großen und nicht vorselektierten Patientenzahl, besitzt unsere Studie auch gewisse Einschränkungen. So konnte nicht bei allem Patienten das langfristige klinische Ergebnis lückenlos nachverfolgt werden, da sich eine erhebliche Anzahl von Patienten außerhalb der teilnehmenden Zentren in der Nachsorge befand. Wir haben mehrere logistische Regressionen verwendet, um potenzielle Störfaktoren zu berücksichtigen. Aufgrund der zum Teil fehlenden Werte kann es zu einer möglichen Verzerrung der Ergebnisse in der logistischen Regressionsanalyse kommen. Überdies war in unserer Studie die Anzahl der Aggregate mit einer maximalen Leistung von weniger als 40 J immer noch beträchtlich. Andererseits umfasste unsere Patientenkohorte auch Patienten mit Aggregatwechsel sowie System-Upgrades, Downgrades und Revisionen, bei denen die alten Sonden mit neuen Generatoren kombiniert wurden. Daher kann ein direkter Vergleich mit Studien, in denen nur Hochenergiegeneratoren und neue Sonden verwendet wurden, schwierig sein.

Summa summarum hat unsere Studie gezeigt, dass die Anzahl der Patienten mit ineffektivem intraoperativem Testschock in einer nicht vorselektierten Patientenpopulation höher ist als

erwartet. Aus der vorhandenen Datenlage kann zu diesem Zeitpunkt ein Verzicht auf die intraoperativen DTs nur für die de novo ICD-Implantationen mit Hochenergie-ICDs extrapoliert werden. Allerdings scheinen die wiederholten intraoperativen Testschocks, wie sie in der Vergangenheit häufig durchgeführt wurden, um die DFT zu bestimmen, heutzutage überholt zu sein. Zukünftige klinische Studien, die auch Patienten mit bereits implantierten ICD-Systemen einschließen und längere Nachbeobachtungszeiträume sind erforderlich, bevor ein genereller Verzicht auf die intraoperativen DTs für alle ICD-Verfahren verallgemeinert werden kann.

### **C.5 Stellenwert der atrialen Sondenimplantation im Rahmen der CRT-Versorgung bei Patienten mit Vorhofflimmern**

In Rahmen dieser Studie haben wir Patienten, die an einem zuvor diagnostizierten Vorhofflimmern (AF) in Kombination mit schweren Symptomen einer Herzinsuffizienz leiden und eine CRT-Geräteimplantation auf der Grundlage der ESC-Indikation der Klasse I/IIa erhalten haben<sup>9</sup>, untersucht. Wir fanden heraus, dass ein signifikanter Anteil dieser Patienten durch intensivierete medikamentöse Therapie, Kardioversionen, perioperative Defibrillationstests (DT) und Ablationsmaßnahmen in den Sinusrhythmus (SR) konvertiert werden konnten. Die Konversionsrate von Patienten mit AF (dokumentiert zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme) in den SR während des Krankenhausaufenthalts betrug 79,6% in der Gruppe der Patienten mit „paroxysmalelem AF“ (px-AF, 22 von 28 Patienten), 88% in der Gruppe mit „persistierendem AF“ (ps-AF, 44 von 50 Patienten) und 50,8% in der Gruppe der Patienten mit „langanhaltendem persistierendem AF“ (lp-AF, 64 von 126 Patienten). Bei Addition der Patienten, die mit SR in der Klinik aufgenommen wurden, mit den Patienten, die während des Klinikaufenthaltes aus dem AF in den SR konvertierten, ergibt sich ein signifikanter Anteil von 95,5% Patienten (n = 126) in px-AF, 91,4% (n = 64) in ps-AF und 50,8% (n = 64) in der lp-AF-Gruppe, die letztendlich mit Sinusrhythmus entlassen wurden. Auffällig war, dass sich auch ein hoher Anteil der Patienten aller Gruppen nach dem 5-Jahres-Follow-up im SR wiederfanden. In der LP-AF-Gruppe verbesserte sich die SR-Rate gegenüber der SR-Rate bei der initialen Aufnahme nach 5 Jahren signifikant von 0 auf 44%. Bei Patienten mit ps-AF stieg die SR-Rate nach 5 Jahren signifikant von 28,6% auf 69,7%. Auch bei Patienten mit px-AF stieg die SR-Rate während des 5-jährigen Beobachtungszeitraums von 78,8% auf 85,7%, allerdings ohne statistische Signifikanz.

Aufgrund der Tatsache, dass die Inzidenz von Vorhofflimmern mit dem Schweregrad der Herzinsuffizienz zunimmt, weisen auch viele Patienten mit der Indikation zur CRT-Implantation Vorhofflimmern in ihrer Anamnese auf. Gleichzeitig ist die Präsenz von AF bei Patienten mit Herzinsuffizienz ein relevanter Prognosefaktor, der zu einer erhöhten Mortalität und Morbidität beiträgt<sup>25</sup>. Umgekehrt führt eine erfolgreiche Wiederherstellung des SRs zu einer geringeren Mortalität und einer verringerten Anzahl von Krankenhauseinweisungen aufgrund der bestehenden Herzinsuffizienz. In früheren Studien wurde von einer bis zu 54%igen Inzidenz des AF bei CRT-Patienten des NYHA-Stadiums IV berichtet<sup>91</sup>. Allerdings sind Daten bezüglich des Therapieerfolges der CRT bei Patienten mit AF in der Literatur deutlich unterrepräsentiert, da große randomisierte CRT-Studien wie CARE-HF<sup>31</sup> oder COMPANION<sup>32,33</sup> Patienten mit AF ausschlossen. Dennoch konnte in mehreren Studien eine verringerte CRT-Responder-Rate bei Patienten mit Vorhofflimmern im Vergleich zu Patienten mit Sinusrhythmus gezeigt werden. Wilton et al. konnte in einer Metaanalyse von insgesamt 7.495 CRT-Patienten eine gleichzeitige AF-Inzidenz von ca. 25,5% zeigen<sup>34</sup>. Obwohl der Hauptfokus dieser Studie nicht auf dem Outcome von CRT-Patienten mit AF lag, konnte in der AF-Gruppe eine signifikant höhere CRT-Non-Responder-Rate als in der Gruppe mit Sinusrhythmus (34,5% gegenüber 26,7%) nachgewiesen werden. Darüber hinaus erwies sich die CRT-Non-Responder-Rate als signifikanter Prädiktor für die Mortalität (10,8% bei AF gegenüber 7,1% bei SR). Weiterhin konnten Gasparini et al. bei AF-Patienten nach einer atrioventrikulären Knotenablation einen CRT-vermittelten Anstieg der LVEF und ein „reverse remodeling“ im vierjährigen Follow-up nachweisen<sup>35</sup>. Deshalb kann angenommen werden, dass wenn die linksventrikuläre Stimulationsrate nahe 100% liegt, die CRT aufgrund der Korrektur der pathologisch veränderten Verzögerung der intraventrikulären Überleitung einen „reverse remodeling“ auch bei AF-Patienten auslösen kann. Gleichzeitig kann gemäß Hayes et al. eine linksventrikuläre Stimulation von mehr als 99,6% zu einer signifikanten Verringerung von bis zu 24% der Mortalität führen<sup>36</sup>.

Im Rahmen der therapeutischen Möglichkeiten von Vorhofflimmern sind die antiarrhythmische medikamentöse Therapie und die elektrische Kardioversion häufig mit einem relativ hohen Vorhofflimmern-Rezidiv verbunden. Falls eine Wiederherstellung des Sinusrhythmus nicht möglich ist und trotz Frequenzkontrolle nur ein geringer Prozentsatz der linksventrikulären Stimulation erreicht wird, kann die AV-Knotenablation eine wirksame Methode darstellen, um den Prozentsatz der linksventrikulären Stimulation bei CRT-Patienten erheblich zu erhöhen<sup>36</sup>. In unserer Studie dokumentierten die hohen SR-Raten bei Entlassung den kurzfristigen Erfolg der antiarrhythmischen Therapie. Aber auch während des Follow-ups verblieb eine relativ hohe

Anzahl der Patienten im SR. Dies war durchaus überraschend, insbesondere wenn man berücksichtigt, dass unsere Patienten in den Gruppen von ps-AF und lp-AF deutlich vergrößerte Vorhöfe mit einem mittleren LA-Durchmesser von 61,9 mm und 63,6 mm hatten. Im Allgemeinen sind Patienten mit langer AF-Dauer und signifikant vergrößerten Vorhöfen nach einer erfolgreichen Konversion in den SR sehr anfällig für ein AF-Rezidiv. Bei unseren Patienten haben möglicherweise mehrere Faktoren die hohe Sinusrhythmuserhaltungsrate begünstigt. Einerseits konnte die antiarrhythmische medikamentöse Therapie zur Stabilisierung des SR beitragen, während andererseits die vorteilhaften Wirkungen der Resynchronisationstherapie die hohen SR-Raten beeinflussten. In früheren Studien wurde gezeigt, dass eine CRT-Therapie die sekundäre Mitralinsuffizienz reduzieren kann<sup>92,93</sup>. In diesem Zusammenhang konnten wir einen Trend zur Reduktion des Mitralklappeninsuffizienzschweregrades bei unseren Patienten dokumentieren.

Die Frage, ob bei Patienten mit CRT-Indikation und gleichzeitigem Vorhofflimmern eine atriale Sonde implantiert werden sollte, ist von direkter therapeutischer und höchstwahrscheinlich auch prognostischer Bedeutung (zumindest in Bezug auf Symptomatik und Lebensqualität). Bei diesem Entscheidungsprozess können Diagnose und Anamnese des überweisenden Kardiologen in Kombination mit dem gegenwärtigen Herzrhythmus, der LVEF und der Größe des linken Vorhofs hilfreich sein. In den meisten Fällen bleibt es jedoch schwierig, eine genaue Historie des AF zu erstellen. Eine erfolgreiche, vor der Implantation durchgeführte, elektrische Kardioversion kann die Entscheidung eine atriale Sonde zu implantieren erleichtern. Alternativ kann ein DT im Verlauf der CRT-D-Implantation in vielen Fällen, neben der Bestätigung der vollen Funktionalität des Defibrillators, zu einer erfolgreichen Kardioversion in den SR führen und sollte daher unter Berücksichtigung entsprechender Kontraindikationen ernsthaft in Betracht gezogen werden<sup>22</sup>. Obwohl die Implantation einer atrialen Sonde bei Patienten mit px-AF gängig ist, zögern viele Implantateure eine atriale Sonde auch bei Patienten mit ps-AF oder lp-AF zu implantieren. In unserer Patientenkohorte waren überraschenderweise nach dem 1-jährigen Follow-up 32 Patienten der lp-AF-Gruppe im SR. Bei diesen Patienten wurden auch eine Verbesserung des NYHA-Stadiums, der LVEF und eine Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz festgestellt. Initial wurde bei 66,7% unserer lp-AF-Patienten eine atriale Sonde implantiert. Patienten mit einer a priori erfolgten Vorhofsondenimplantation zeigten im Vergleich zu Patienten ohne eine solche im Follow-up eine besser erhaltene linksventrikuläre Funktion, einen geringeren Anstieg von LVESD bzw. LVEDD und einen Rückgang der Mitralklappeninsuffizienz, was zusammen auf ein gewisses Maß an myokardialen Remodeling hindeutet. Vergleichbare Ergebnisse wurden

auch in der ps-AF-Gruppe beobachtet, obwohl die Anzahl der Patienten ohne initiale Vorhofsondenimplantation in dieser Gruppe nur sehr gering war. Allerdings konnten wir, aufgrund der mangelnden Vollständigkeit des Follow-ups und der begrenzten Anzahl von Patienten, keine eindeutigen Kriterien für die Auswahl der ps-AF- und lp-AF-Patienten, die wahrscheinlich von der Implantation der Vorhofsonde profitieren, identifizieren.

Dessen ungeachtet konnten wir jedoch zeigen, dass ältere Patienten, Patienten mit niedrigerer LVEF, höheren Kreatininspiegeln, in schlechterem NYHA-Stadium und Patienten mit vergrößerten Vorhofdurchmessern im Vergleich zum Subgruppendurchschnitt weniger wahrscheinlich in den SR konvertierten und daher weniger von der Implantation einer Vorhofsonde zu profitieren schienen.

Insgesamt haben wir in unserer Studie eine hohe Sinusrhythmuswiederherstellungs- und Sinusrhythmuserhaltungsrate nicht nur in der px-AF-Gruppe, sondern auch in einem relevanten Ausmaß in der ps-AF-Gruppe und überraschenderweise sogar in der lp-AF-Gruppe aufzeigen können. Weiterhin konnten wir darstellen, dass die Implantation einer atrialen Sonde im Verlauf der CRT-Implantation zu einer Rhythmusstabilisierung und verbesserten Sinusrhythmusraten im Follow-up führen kann. Eine Vorhof-getriggerte biventrikuläre Stimulation kann zu einem myokardialen Remodeling führen und somit auch den Effekt der CRT-Therapie positiv beeinflussen. Zusammenfassend scheint die Implantation einer atrialen Sonde bei CRT-Patienten mit px- und ps-AF sinnvoll zu sein. Obwohl eine eindeutige Identifizierung der Auswahlkriterien für lp-AF-Patienten, die von einer atrialer Sonde profitieren, nicht möglich war, lassen unsere Ergebnisse vermuten, dass die Implantation einer Vorhofsonde auch für lp-AF-Patienten in Betracht gezogen werden sollte. Insbesondere wenn man berücksichtigt, dass die zusätzliche Implantation einer atrialen Sonde das Verfahrensrisiko nicht nennenswert erhöht und die Interventionszeit nur geringfügig verlängert, sodass die potenziellen Vorteile einer zusätzlichen Vorhofsondenimplantation den potenziellen Risiken überwiegen. Neben dem Vorteil einer durch den Vorhof ausgelösten biventrikulären Stimulation ermöglicht die Vorhofsonde eine engere Überwachung der Arrhythmie, was zu einem verbesserten Management von Antiarrhythmika und Antikoagulation führen kann und möglicherweise einen prognostischen Nutzen für AF-Patienten bietet.

## D. Literatur

1. Aquilina O. A brief history of cardiac pacing. *Images Paediatr Cardiol.* 2006;8:17–81.
2. Nicholls M. Pioneers of cardiology: Rune Elmqvist, MD. *Circulation.* 2007;115:f109–f111.
3. IQTIG – Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen. Herzschrittmacher-Implantation. Qualitätsindikatoren und Kennzahlen. Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2019 [Internet]. 2020 [cited 2021 Feb 17];Available from: [https://iqtig.org/downloads/auswertung/2019/09n1hsmimpl/QSKH\\_09n1-HSM-IMPL\\_2019\\_BUAW\\_V02\\_2020-07-14.pdf](https://iqtig.org/downloads/auswertung/2019/09n1hsmimpl/QSKH_09n1-HSM-IMPL_2019_BUAW_V02_2020-07-14.pdf)
4. IQTIG – Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen. Implantierbare Defibrillatoren-Implantation. Qualitätsindikatoren und Kennzahlen. Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2019 [Internet]. 2020 [cited 2021 Feb 17];Available from: [https://iqtig.org/downloads/auswertung/2019/09n4defiimpl/QSKH\\_09n4-DEFI-IMPL\\_2019\\_BUAW\\_V03\\_2020-08-04.pdf](https://iqtig.org/downloads/auswertung/2019/09n4defiimpl/QSKH_09n4-DEFI-IMPL_2019_BUAW_V03_2020-08-04.pdf)
5. Dickstein K, Vardas PE, Auricchio A, Daubert JC, Linde C, McMurray J, Ponikowski P, Priori SG, Sutton R, Van Veldhuisen DJ, Vahanian A, Bax J, Ceconi C, Dean V, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hobbs R, Kearney P, McDonagh T, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Vardes P, Widimsky P, Anker SD, Blanc JJ, Gasparini M, Hoes AW, Israel CW, Kalarus Z, Merkely B, Swedberg K, Camm AJ. 2010 Focused Update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure. *Eur Heart J.* 2010;31:2677–2687.
6. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt OA, Cleland J, Deharo JC, Delgado V, Elliott PM, Gorenek B, Israel CW, Leclercq C, Linde C, Mont L, Padeletti L, Sutton R, Vardas PE, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Blomstrom-Lundqvist C, Badano LP, Aliyev F, Bänsch D, Baumgartner H, Bsata W, Buser P, Charron P, Daubert JC, Dobreanu D, Faerestrang S, Hasdai D, Hoes AW, Le Heuzey JY, Mavrakis H, McDonagh T, Merino JL, Nawar MM, Nielsen JC, Pieske B, Poposka L, Ruschitzka F, Van Gelder IC, Wilson CM. 2013 ESC

- Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J*. 2013;34:2281–2329.
7. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt O-A, Cleland J, Deharo J-C, Delgado V, Elliott PM, Gorenek B, Israel CW, Leclercq C, Linde C, Mont L, Padeletti L, Sutton R, Vardas PE, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendra M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Kirchhof P, Blomstrom-Lundqvist C, Badano LP, Aliyev F, Bansch D, Baumgartner H, Bsata W, Buser P, Charron P, Daubert J-C, Dobreanu D, Faerstrand S, Hasdai D, Hoes AW, Le Heuzey J-Y, Mavrakis H, McDonagh T, Merino JL, Nawar MM, Nielsen JC, Pieske B, Poposka L, Ruschitzka F, Tendra M, Van Gelder IC, Wilson CM. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: The Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association. *Europace*. 2013;15:1070–1118.
  8. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, Bloma N, Borggrefe M, Camm J, Elliott PM, Fitzsimons D, Hatala R, Hindricks G, Kirchhof P, Kjeldsen K, Kuck KH, Hernandez-Madrid A, Nikolaou N, Norekval TM, Spaulding C, Van Veldhuisen DJ, Kolh P, Lip GYH, Agewall S, Barón-Esquivias G, Boriani G, Budts W, Bueno H, Capodanno D, Caretj S, Crespo-Leiro MG, Czerny M, Deaton C, Dobrev D, Erol Ç, Galderisi M, Gorenek B, Kriebel T, Lambiase P, Lancellotti P, Lane DA, Lang I, Manolis AJ, Morais J, Moreno J, Piepoli MF, Rutten FH, Sredniawa B, Zamorano JL, Zannad F, Aboyans V, Achenbach S, Badimon L, Baumgartner H, Bax JJ, Dean V, Fitzsimons D, Gaemperli O, Nihoyannopoulos P, Ponikowski P, Roffi M, Torbicki A, Vaz Carneiro A, Windecker S, Piruzyan A, Roithinger FX, Mairesse GH, Goronja B, Shalghanov T, Puljević D, Antoniadou L, Kautzner J, Larsen JM, Aboulmaaty M, Kampus P, Hedman A, Kamcevska-Dobrkovic L, Piot O, Etsdashvili K, Eckardt L, Deftereos S, Gellér L, Gizurarson S, Keane D, Haim M, Della Bella P, Abdrakhmanov A, Mirrakhimov A, Kalejs O, Ben Lamin H, Marinskis G, Groben L, Sammut M, Raducan A, Chaib A, Tande PM, Lenarczyk R, Morgado FB, Vatasescu R, Mikhaylov EN, Hlivak P, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death the Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the

- Europea. *Eur Heart J*. 2015;36:2793–2867.
9. 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, Sisakian HS, Isayev E, Kurlianskaya A, Mullens W, Tokmakova M, Agathangelou P, Melenovsky V, Wiggers H, Hassanein M, Uetoa T, Lommi J, Kostovska ES, Juilliere Y, Aladashvili A, Luchner A, Chrysohoou C, Nyolczas N, Thorgeirsson G, Weinstein JM, Lenarda A Di, Aidargaliyeva N, Bajraktari G, Beishenkulov M, Kamzola G, Abdel-Massih T, Celutkiene J, Noppe S, Cassar A, Vataman E, AbirKhalil S, van Pol P, Mo R, Straburzynska-Migaj E, Fonseca C, Chioncel O, Shlyakhto E, Zavatta M, Otasevic P, Goncalvesova E, Lainscak M, Molina BD, Schaufelberger M, Suter T, Yilmaz MB, Voronkov L, Davies C. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2016;37:2129–2200.
  10. Hemmer W, Rybak · K, Markewitz · A, Israel · C, Krämer L-I, Neuzner · J, Nowak · B, Pfeiffer · D, Schuchert · A, Wiegand · U. Empfehlungen zur Strukturierung der Herzschrittmacher- und Defibrillatortherapie Empfehlungen. *Kardiologe*. 2009;3:108–120.
  11. Burger H, Kempfert J, Van Linden A, Szalay Z, Schoenburg M, Walther T, Ziegelhoeffer T. Endurance and performance of two different concepts for left ventricular stimulation with bipolar epicardial leads in long-term follow-up. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;60:70–77.
  12. Burger H, Schwarz T, Ehrlich W, Sperzel J, Kloeve Korn WP, Ziegelhoeffer T. New generation of transvenous left ventricular leads - First experience with implantation of multipolar left ventricular leads. *Exp Clin Cardiol*. 2011;16:23–26.
  13. Burger H, Pecha S, Hakmi S, Opalka B, Schoenburg M, Ziegelhoeffer T. Five-year follow-up of transvenous and epicardial left ventricular leads: Experience with more than 1000 leads. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2020;30:74–80.
  14. Estes NAM. Defibrillation testing: Should the paradigm shift? *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:988–989.
  15. Markowitz SM. ICD efficacy should be evaluated at implantation. *Card Electrophysiol Clin*. 2011;3:549–558.
  16. Epstein AE, Ellenbogen KA, Kirk KA, Kay GN, Dailey SM, Plumb VJ. Clinical characteristics and outcome of patients with high defibrillation thresholds. A multicenter

- study. *Circulation*. 1992;86:1206–1216.
17. Blatt JA, Poole JE, Johnson GW, Callans DJ, Raitt MH, Reddy RK, Marchlinski FE, Yee R, Guarnieri T, Talajic M, Wilber DJ, Anderson J, Chung K, Wong WS, Mark DB, Lee KL, Bardy GH. No Benefit From Defibrillation Threshold Testing in the SCD-HeFT (Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial). *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:551–556.
  18. Brignole M, Raciti G, Bongiorni MG, De Martino G, Favale S, Gasparini M, Luise R, Occhetta E, Proclemer A. Defibrillation testing at the time of implantation of cardioverter defibrillator in the clinical practice: A nation-wide survey. *Europace*. 2007;9:540–543.
  19. Healey JS, Hohnloser SH, Glikson M, Neuzner J, Viñolas X, Mabo P, Kautzner J, O’Hara G, Van Erven L, Gadler F, Appl U, Connolly SJ. The rationale and design of the Shockless IMPLant Evaluation (SIMPLE) trial: A randomized, controlled trial of defibrillation testing at the time of defibrillator implantation. *Am Heart J*. 2012;164:146–152.
  20. Bänsch D, Bonnemeier H, Brandt J, Bode F, Svendsen JH, Felk A, Hauser T, Wegscheider K. The NO Regular Defibrillation testing In Cardioverter Defibrillator Implantation (NORDIC ICD) trial: Concept and design of a randomized, controlled trial of intra-operative defibrillation testing during de novo defibrillator implantation. *Europace*. 2014;17:142–147.
  21. Kleemann T, Becker T, Doenges K, Vater M, Senges J, Schneider S, Saggau W, Weisse U, Seidl K. Annual rate of transvenous defibrillation lead defects in implantable cardioverter-defibrillators over a period of >10 years. *Circulation*. 2007;115:2474–2480.
  22. Ziegelhoeffer T, Siebel A, Markewitz A, Doll N, Bärsch V, Reinartz M, Oswald B, Bimmel D, Meyer A, Weimar T, Walther T, Burger H. Intraoperative Defibrillation Testing Should Not Be Generally Abandoned for All ICD Procedures - A Multicenter Study on 4,572 Consecutive Patients. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;64:679–687.
  23. 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, Filippatos G, McMurray JJV, Aboyans V, Achenbach S, Agewall S, Al-Attar N, Atherton JJ, Bauersachs J, Camm AJ, Carerj S, Ceconi C, Coca A, Elliott P, Erol Ç, Ezekowitz J, Fernández-Golfín C, Fitzsimons D, Guazzi M, Guenoun M, Hasenfuss G, Hindricks G, Hoes AW, Iung B, Jaarsma T, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Konstantinides S, Lainscak M, Lancellotti P, Lip GYH,

- Maisano F, Mueller C, Petrie MC, Piepoli MF, Priori SG, Torbicki A, Tsutsui H, van Veldhuisen DJ, Windecker S, Yancy C, Zamorano JL. 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 J Heart Fail*. 2016;18:891–975.
24. Maisel WH, Stevenson LW. Atrial fibrillation in heart failure: Epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy. *Am J Cardiol*. 2003;91:2–8.
  25. Middlekauff HR, Stevenson WG, Stevenson LW. Prognostic significance of atrial fibrillation in advanced heart failure: A study of 390 patients. *Circulation*. 1991;84:40–48.
  26. Carson PE, Johnson GR, Dunkman WB, Fletcher RD, Farrell L, Cohn JN. The influence of atrial fibrillation on prognosis in mild to moderate heart failure: The V-HeFT studies. *Circulation*. 1993;87:VI102-110.
  27. Mahoney P, Kimmel S, Denofrio D, Wahl P, Loh E. Prognostic significance of atrial fibrillation in patients at a tertiary medical center referred for heart transplantation because of severe heart failure. *Am J Cardiol*. 1999;83:1544–1547.
  28. Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Evans JM, Bailey KR, Redfield MM. Congestive heart failure in the community: A study of all incident cases in Olmsted county, Minnesota, in 1991. *Circulation*. 1998;98:2282–2289.
  29. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Vasani RS, Leip EP, Wolf PA, D'Agostino RB, Murabito JM, Kannel WB, Benjamin EJ. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: The Framingham heart study. *Circulation*. 2003;107:2920–2925.
  30. Deedwania PC, Singh BN, Ellenbogen K, Fisher S, Fletcher R, Singh SN. Spontaneous conversion and maintenance of sinus rhythm by amiodarone in patients with heart failure and atrial fibrillation: Observations from the veterans affairs congestive heart failure survival trial of antiarrhythmic therapy (CHF-STAT). *Circulation*. 1998;98:2574–2579.
  31. Cleland JGF, Daubert J-C, 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;352:1539–1549.
  32. 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;350:2140–2150.
33. Bristow MR, Feldman AM, Saxon LA. Heart failure management using implantable devices for ventricular resynchronization: Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Chronic Heart Failure (COMPANION) trial. *J Card Fail*. 2000;6:276–285.
  34. Wilton SB, Leung AA, Ghali WA, Faris P, Exner D V. Outcomes of cardiac resynchronization therapy in patients with versus those without atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm*. 2011;8:1088–1094.
  35. Gasparini M, Auricchio A, Regoli F, Fantoni C, Kawabata M, Galimberti P, Pini D, Ceriotti C, Gronda E, Klersy C, Fratini S, Klein HH. Four-Year Efficacy of Cardiac Resynchronization Therapy on Exercise Tolerance and Disease Progression. The Importance of Performing Atrioventricular Junction Ablation in Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:734–743.
  36. Hayes DL, Boehmer JP, Day JD, Gilliam FR, Heidenreich PA, Seth M, Jones PW, Saxon LA. Cardiac resynchronization therapy and the relationship of percent biventricular pacing to symptoms and survival. *Heart Rhythm*. 2011;8:1469–1475.
  37. Ziegelhoeffer T, Pecha S, Rahmani R, Thaqi N, Ackermann X, Hakmi S, Choi YH, Burger H. Probability of sinus rhythm conversion and maintenance in cardiac resynchronization therapy patients with atrial fibrillation during 5-year follow-up. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2020;31:2393–2402.
  38. St. John Sutton MG, Plappert T, Abraham WT, Smith AL, DeLurgio DB, Leon AR, Loh E, Kocovic DZ, Fisher WG, Ellestad M, Messenger J, Kruger K, Hilpisch KE, Hill MRS. Effect of cardiac resynchronization therapy on left ventricular size and function in chronic heart failure. *Circulation*. 2003;107:1985–1990.
  39. Solomon SD, Foster E, Bourgoun M, Shah A, Vilorio E, Brown MW, Hall WJ, Pfeffer MA, Moss AJ. Effect of cardiac resynchronization therapy on reverse remodeling and relation to outcome: Multicenter automatic defibrillator implantation trial: Cardiac resynchronization therapy. *Circulation*. 2010;122:985–992.
  40. Poulleur AC, Knappe D, Shah AM, Uno H, Bourgoun M, Foster E, McNitt S, Hall WJ, Zareba W, Goldenberg I, Moss AJ, Pfeffer MA, Solomon SD. Relationship between improvement in left ventricular dyssynchrony and contractile function and clinical outcome with cardiac resynchronization therapy: The MADIT-CRT trial. *Eur Heart J*. 2011;32:1720–1729.
  41. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, Block M, Vogt Jürgen, Bakker P, Huth C, Schöndube

- F, Wolfhard U, Böcker D, Krahnefeld O, Kirkels H. Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:2026–2033.
42. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, Walker S, Varma C, Linde C, Garrigue S, Kappenberger L, Haywood GA, Santini M, Bailleul C, Mabo P, Lazarus A, Ritter P, Levy T, McKenna W, Daubert J-C. Effects of Multisite Biventricular Pacing in Patients with Heart Failure and Intraventricular Conduction Delay. *N Engl J Med.* 2001;344:873–880.
43. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, Kocovic DZ, Packer M, Clavell AL, Hayes DL, Ellestad M, Trupp RJ, Underwood J, Pickering F, Truex C, McAtee P, Messenger J, MIRACLE Study Group. Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2002;346:1845–53.
44. Young JB, Abraham WT, Smith AL, Leon AR, Lieberman R, Wilkoff B, Canby RC, Schroeder JS, Liem LB, Hall S, Wheelan K. Combined Cardiac Resynchronization and Implantable Cardioversion Defibrillation in Advanced Chronic Heart Failure: The MIRACLE ICD Trial. *J Am Med Assoc.* 2003;289:2685–2694.
45. Auricchio A, Stellbrink C, Butter C, Sack S, Vogt J, Misier AR, Böcker D, Block M, Kirkels JH, Kramer A, Huvelle E. Clinical Efficacy of Cardiac Resynchronization Therapy Using Left Ventricular Pacing in Heart Failure Patients Stratified by Severity of Ventricular Conduction Delay. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:2109–2116.
46. 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, Filippatos G, McMurray JJV, Aboyans V, Achenbach S, Agewall S, Al-Attar N, Atherton JJ, Bauersachs J, Camm AJ, Carej S, Ceconi C, Coca A, Elliott P, Erol Ç, Ezekowitz J, Fernández-Golfín C, Fitzsimons D, Guazzi M, Guenoun M, Hasenfuss G, Hindricks G, Hoes AW, Iung B, Jaarsma T, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Konstantinides S, Lainscak M, Lancellotti P, Lip GYH, Maisano F, Mueller C, Petrie MC, Piepoli MF, Priori SG, Torbicki A, Tsutsui H, van Veldhuisen DJ, Windecker S, Yancy C, Zamorano JL. 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 . *Eur J Heart Fail.*

- 2016;18:891–975.
47. Golzio PG, Anselmino M, Comoglio C, Vinci M, Rinaldi M, Trevi GP. Biventricular pacing concomitant to on-pump heart surgery: A case series. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2009;50:801–806.
  48. Mizuno T, Tanaka H, Makita S, Tabuchi N, Arai H, Sunamori M. Biventricular pacing with coronary bypass and Dor's ventriculoplasty. *Ann Thorac Surg*. 2003;75:998–999.
  49. Mair H, Sachweh J, Meuris B, Nollert G, Schmoeckel M, Schuetz A, Reichart B, Daebritz S. Surgical epicardial left ventricular lead versus coronary sinus lead placement in biventricular pacing. *Eur J Cardio-thoracic Surg*. 2005;27:235–242.
  50. 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;42:1454–1459.
  51. Cleland JGF, Calvert MJ, Verboven Y, Freemantle N. Effects of cardiac resynchronization therapy on long-term quality of life: An analysis from the CARDiac Resynchronisation-Heart Failure (CARE-HF) study. *Am Heart J*. 2009;157:457–466.
  52. Shanks M, Bertini M, Delgado V, Ng ACT, Nucifora G, Van Bommel RJ, Borleffs CJW, Holman ER, Van De Veire NRL, Schalijs MJ, Bax JJ. Effect of biventricular pacing on diastolic dyssynchrony. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:1567–1575.
  53. Burger H, Ziegelhöffner T, Doll KN. Device therapy of rhythm disorders. In: Ziemer G, Haverich A, editors. *Cardiac Surgery: Operations on the Heart and Great Vessels in Adults and Children*. Springer Berlin Heidelberg; 2017. p. 965–994.
  54. Sterliński M, Maciąg A, Kowalik I, Lewandowski M, Zajac D, Syska P, Sosnowski C, Łabęcka A, Kuśmierski K, Pytkowski M, Szwed H. Success rate of transvenous left ventricular lead implantation for cardiac resynchronisation therapy - Recent experience of a single centre. *Kardiol Pol*. 2010;68:903–909.
  55. Hummel JD, Coppess MA, Osborn JS, Yee R, Fung JWH, Augostini R, Li S, Hine D, Singh JP. Real-World Assessment of Acute Left Ventricular Lead Implant Success and Complication Rates: Results from the Attain Success Clinical Trial. *PACE - Pacing Clin Electrophysiol*. 2016;39:1246–1253.
  56. Shan L, Buratto E, Conaglen P, Davis P, Yui M, Nixon I, Newcomb A. Prophylactic epicardial left ventricular lead implantation for biventricular pacing during operations. *Ann Thorac Surg*. 2014;97:603–608.

57. Patwala A, Woods P, Clements R, Albouaini K, Rao A, Goldspink D, Tan LB, Oo A, Wright D. A prospective longitudinal evaluation of the benefits of epicardial lead placement for cardiac resynchronization therapy. *Europace*. 2009;11:1323–1329.
58. Calvi V, Dugo D, Capodanno D, Arancio R, Di Grazia A, Liotta C, Puzangara E, Ragusa A, Arestia A, Tamburino C. Intraoperative defibrillation threshold testing during implantable cardioverter-defibrillator insertion: Do we really need it? *Am Heart J*. 2010;159:98–102.
59. Healey JS, Hohnloser SH, Glikson M, Neuzner J, Mabo P, Vinolas X, Kautzner J, O'Hara G, Vanerven L, Gadler F, Pogue J, Appl U, Gilkerson J, Pochet T, Stein KM, Merkely B, Chrolavicius S, Meeks B, Foldesi C, Thibault B, Connolly SJ. Cardioverter defibrillator implantation without induction of ventricular fibrillation: A single-blind, non-inferiority, randomised controlled trial (SIMPLE). *Lancet*. 2015;385:785–791.
60. Bänsch D, Bonnemeier H, Brandt J, Bode F, Svendsen JH, Táborský M, Kuster S, Blomström-Lundqvist C, Felk A, Hauser T, Suling A, Wegscheider K. Intra-operative defibrillation testing and clinical shock efficacy in patients with implantable cardioverter-defibrillators: The NORDIC ICD randomized clinical trial. *Eur Heart J*. 2015;36:2500–2507.
61. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorenek B, Heldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH, Vahanian A, Auricchio A, Bax J, Ceconi C, Dean V, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hobbs R, Kearney P, McDonagh T, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Vardas PE, Widimsky P, Agladze V, Aliot E, Balabanski T, Blomstrom-Lundqvist C, Capucci A, Crijns H, Dahlöf B, Folliguet T, Glikson M, Goethals M, Gulba DC, Ho SY, Klautz RJM, Kose S, McMurray J, Perrone Filardi P, Raatikainen P, Salvador MJ, Schalij MJ, Shpektor A, Sousa J, Stepinska J, Ueতো H, Zamorano JL, Zupan I. Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2010;31:2369–2429.
62. Marijon E, Le Heuzey JY, Connolly S, Yang S, Pogue J, Brueckmann M, Eikelboom J, Themeles E, Ezekowitz M, Wallentin L, Yusuf S. Causes of death and influencing factors in patients with Atrial fibrillation: A competing-risk analysis from the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy study. *Circulation*. 2013;128:2192–2201.
63. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J,

- Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener H-C, Joyner CD, Wallentin L. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139–1151.
64. Andersen KK, Olsen TS, Dehlendorff C, Kammersgaard LP. Hemorrhagic and ischemic strokes compared: Stroke severity, mortality, and risk factors. *Stroke*. 2009;40:2068–2072.
65. Lau EW. Achieving permanent left ventricular pacing - Options and choice. *PACE - Pacing Clin Electrophysiol*. 2009;32:1466–1477.
66. Hansky B, Vogt J, Gueldner H, Heintze J, Lamp B, Horstkotte D, Koerfer R. Linksventrikuläre stimulation und CRT. Welche elektrode passt zu welcher vene? *Herzschrittmachertherapie und Elektrophysiologie*. 2006;17:114–119.
67. Saggau W, Sack FU, Lange R, Werling C, De Simone R, Brachmann J, Hagl S. Superiority of endocardial versus epicardial implantation of the implantable cardioverter defibrillator (icd). *Eur J Cardio-thoracic Surg*. 1992;6:195–200.
68. Tomaske M, Gerritse B, Kretzers L, Pretre R, Dodge-Khatami A, Rahn M, Bauersfeld U. A 12-Year Experience of Bipolar Steroid-Eluting Epicardial Pacing Leads in Children. *Ann Thorac Surg*. 2008;85:1704–1711.
69. Doll N, Piorkowski C, Czesla M, Kallenbach M, Rastan AJ, Arya A, Mohr FW. Epicardial versus transvenous left ventricular lead placement in patients receiving cardiac resynchronization therapy: Results from a randomized prospective study. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;56:256–261.
70. Romeyer-Bouchard C, Da Costa A, Dauphinot V, Messier M, Bisch L, Samuel B, Lafond P, Ricci P, Isaaz K. Prevalence and risk factors related to infections of cardiac resynchronization therapy devices. *Eur Heart J*. 2010;31:203–210.
71. Cleland JG, Abraham WT, Linde C, Gold MR, Young JB, Claude Daubert J, Sherfese L, Wells GA, Tang ASL. 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;34:3547–3556.
72. León AR, Abraham WT, Curtis AB, Daubert JP, Fisher WG, Gurley J, Hayes DL, Lieberman R, Petersen-Stejskal S, Wheelan K. Safety of transvenous cardiac resynchronization system implantation in patients with chronic heart failure: Combined results of over 2,000 patients from a multicenter study program. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:2348–2356.
73. McAlister FA, Ezekowitz J, Hooton N, Vandermeer B, Spooner C, Dryden DM, Page

- RL, Hlatky MA, Rowe BH. Cardiac resynchronization therapy for patients with left ventricular systolic dysfunction: A systematic review. *J Am Med Assoc.* 2007;297:2502–2514.
74. Rickard J, Johnston DR, Price J, Tedford R, Baranowski B, Bassiouny M, Cantillon D, Grimm RA, Tang WHW, Varma N, Wilkoff BL. Reverse ventricular remodeling and long-term survival in patients undergoing cardiac resynchronization with surgically versus percutaneously placed left ventricular pacing leads. *Heart Rhythm.* 2015;12:517–523.
75. Mcaloon CJ, Anderson BM, Dimitri W, Panting J, Yusuf S, Bhudia SK, Osman F. Long-Term Follow-Up of Isolated Epicardial Left Ventricular Lead Implant Using a Minithoracotomy Approach for Cardiac Resynchronization Therapy. *PACE - Pacing Clin Electrophysiol.* 2016;39:1052–1060.
76. Oswald H, Asbach S, Köbe J, Weglage H, Schulte-Pitzke B, Brachmann J. Effectiveness and Reliability of Selected Site Pacing for Avoidance of Phrenic Nerve Stimulation in CRT Patients with Quadripolar LV Leads: The EffaceQ Study. *PACE - Pacing Clin Electrophysiol.* 2015;38:942–950.
77. Zanon F, Marcantoni L, Baracca E, Pastore G, Lanza D, Fraccaro C, Picariello C, Conte L, Aggio S, Roncon L, Pacetta D, Badie N, Noventa F, Prinzen FW. Optimization of left ventricular pacing site plus multipoint pacing improves remodeling and clinical response to cardiac resynchronization therapy at 1 year. *Heart Rhythm.* 2016;13:1644–1651.
78. Bianchi S, Ricci RP, Biscione F, Sgreccia F, Di Belardino N, Rossi P, Giuli S, Grammatico A, De Santo T, Santi E, Merico M, Piccirillo G, Azzolini P, Santini M, Puglisi A. Primary prevention implantation of cardioverter defibrillator without defibrillation threshold testing: 2-Year follow-up. *PACE - Pacing Clin Electrophysiol.* 2009;32:573–578.
79. Codner P, Nevzorov R, Kusniec J, Haim M, Zabarski R, Strasberg B. Implantable cardioverter defibrillator with and without defibrillation threshold testing. *Isr Med Assoc J.* 2012;14:343–346.
80. Brignole M, Occhetta E, Bongiorni MG, Proclemer A, Favale S, Iacopino S, Calò L, Vado A, Buja G, Mascioli G, Quartieri F, Tritto M, Parravicini U, Castro A, Tomasi C, Villani GQ, D’Acri MG, Klersy C, Gasparini M. Clinical evaluation of defibrillation testing in an unselected population of 2,120 consecutive patients undergoing first implantable cardioverter- defibrillator implant. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:981–987.
81. Russo AM, Sauer W, Gerstenfeld EP, Hsia HH, Lin D, Cooper JM, Dixit S, Verdino RJ,

- Nayak HM, Callans DJ, Patel V, Marchlinski FE. Defibrillation threshold testing: Is it really necessary at the time of implantable cardioverter-defibrillator insertion? *Hear Rhythm*. 2005;2:456–461.
82. Keyser A, Hilker MK, Schmidt S, Von Bary C, Zink W, Ried M, Schmid C, Diez C. Shock or no shock—a question of philosophy or should intraoperative implantable cardioverter defibrillator testing be recommended? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2013;16:321–325.
83. Joglar JA, Kessler DJ, Welch PJ, Keffer JH, Jessen ME, Hamdan MH, Page RL. Effects of repeated electrical defibrillations on cardiac troponin I levels. *Am J Cardiol*. 1999;83:270–272.
84. Steinbeck G, Dorwarth U, Mattke S, Hoffmann E, Markewitz A, Kaulbach H, Tassani P. Hemodynamic deterioration during ICD implant: Predictors of high-risk patients. *Am Heart J*. 1994;127:1064–1067.
85. Birnie D, Tung S, Simpson C, Crystal E, Exner D, Ayala Paredes FA, Krahn A, Parkash R, Khaykin Y, Philippon F, Guerra P, Kimber S, Cameron D, Healey JS. Complications associated with defibrillation threshold testing: The Canadian experience. *Hear Rhythm*. 2008;5:387–390.
86. Lever NA, Newall EG, Larsen PD. Differences in the characteristics of induced and spontaneous episodes of ventricular fibrillation. *Europace*. 2007;9:1054–1058.
87. Niemann JT, Rosborough JP, Youngquist S, Thomas J, Lewis RJ. Is all ventricular fibrillation the same? A comparison of ischemically induced with electrically induced ventricular fibrillation in a porcine cardiac arrest and resuscitation model. *Crit Care Med*. 2007;35:1356–1361.
88. Mäkikallio TH, Huikuri H V., Myerburg RJ, Seppänen T, Kloosterman M, Interian A, Castellanos A, Mitrani RD. Differences in the activation patterns between sustained and self-terminating episodes of human ventricular fibrillation. *Ann Med*. 2002;34:130–135.
89. AQUA-Institut. Qualitätsreport 2011 [Internet]. 2012 [cited 2021 Feb 17]; Available from: <http://www.sqg.de/sqg/upload/CONTENT/Qualitaetsberichte/2011/AQUA-Qualitaetsreport-2011.pdf>
90. AQUA-Institut. AQUA-Qualitätsreport 2012 [Internet]. 2013 [cited 2021 Feb 17]; Available from: <http://www.sqg.de/sqg/upload/CONTENT/Qualitaetsberichte/2012/AQUA-Qualitaetsreport-2012.pdf>
91. Jacobsson J, Reitan C, Carlson J, Borgquist R, Platonov PG. Atrial fibrillation incidence

- and impact of biventricular pacing on long-term outcome in patients with heart failure treated with cardiac resynchronization therapy. *BMC Cardiovasc Disord.* 2019;19:195.
92. Van Bommel RJ, Marsan NA, Delgado V, Borleffs CJW, Van Rijnsoever EPM, Schalij MJ, Bax JJ. Cardiac resynchronization therapy as a therapeutic option in patients with moderate-severe functional mitral regurgitation and high operative risk. *Circulation.* 2011;124:912–919.
93. Breithardt OA, Sinha AM, Schwammenthal E, Bidaoui N, Markus KU, Franke A, Stellbrink C. Acute effects of cardiac resynchronization therapy on functional mitral regurgitation in advanced systolic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:765–770.

## **E. Ehrenwörtliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit bzw. die mir zuzuordnenden Teile im Rahmen einer kumulativen Habilitationsschrift, selbstständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Ich versichere, dass ich für die nach §2 (3) der Habilitationsordnung angeführten bereits veröffentlichten Originalarbeiten als Erst-oder Seniorautor fungiere, da ich den größten Teil der Daten selbst erhoben habe, für das Design der Arbeiten verantwortlich bin und die Manuskripte maßgeblich gestaltet habe. Für alle von mir erwähnten Untersuchungen habe ich die in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegten Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass alle an der Finanzierung der Arbeiten beteiligten Geldgeber in den jeweiligen Publikationen genannt worden sind.

Weiterhin versichere ich, dass ein Habilitationsverfahren an keiner anderen Universität eröffnet oder beantragt ist. Frühere Habilitationsversuche sind nicht unternommen worden.

Rockenberg, 10.11.2021

Dr. med. Tibor Ziegelhöffner, PhD.

## F. Publikationsverzeichnis

### Originalarbeiten (Erst- Seniorautor, korrespondierender Autor)

Lfd. Nr.		Impact Factor
1.	*Burger H, Hakmi S, Petersen J, Yildirim Y, Choi YH, Willems S, Reichenspurner H, * <b>Ziegelhoeffer T</b> , *Pecha S. Safety and efficacy of transvenous lead extraction in octogenarians using powered extraction sheaths. <i>Pacing Clin Electrophysiol.</i> 2021;44:601-606. <b>*Authors contributed equally to this study</b>	1,303
2.	Burger H, Richter M, Classen K, Schönburg M, Choi YH, <b>Ziegelhoeffer T</b> . Transvenous Endomyocardial Biopsy: A Comparison of two Approaches. <i>Transplant Proc.</i> 2021;53:324-328.	0,784
3.	*Pecha S, * <b>Ziegelhoeffer T</b> , Yildirim Y, Choi YH, Willems S, Reichenspurner H, Burger H, Hakmi S. Safety and efficacy of transvenous lead extraction of very old leads. <i>Interact Cardiovasc Thorac Surg.</i> 2021;32:402-407. <b>*Authors contributed equally to this study</b>	1,675
4.	<b>Ziegelhoeffer T</b> , Pecha S, Rahmani R, Thaqi N, Ackermann X, Hakmi S, Choi YH, Burger H. Probability of sinus rhythm conversion and maintenance in cardiac resynchronization therapy patients with atrial fibrillation during 5-year follow-up. <i>J Cardiovasc Electrophysiol.</i> 2020;31:2393-2402.	2,424
5.	Burger H, Pecha S, Hakmi S, Opalka B, Schoenburg M, <b>Ziegelhoeffer T</b> . Five-year follow-up of transvenous and epicardial left ventricular leads: Experience with more than 1000 leads. <i>Interact Cardiovasc Thorac Surg.</i> 2020;30: 74-80.	1,675
6.	<b>Ziegelhoeffer T</b> , Siebel A, Markewitz A, Doll N, Bärsch V, Reinartz M, Oswald B, Bimmel D, Meyer A, Weimar T, Walther T, Burger H. Intraoperative Defibrillation Testing Should Not Be Generally Abandoned for All ICD Procedures - A Multicenter Study on 4,572 Consecutive Patients. <i>Thorac Cardiovasc Surg.</i> 2016;64:679-687.	1,209

7.	Burger H, Kempfert J, van Linden A, Szalay Z, Schoenburg M, Walther T, <b>Ziegelhoeffer T</b> . Endurance and performance of two different concepts for left ventricular stimulation with bipolar epicardial leads in long-term follow-up. <i>Thorac Cardiovasc Surg.</i> 2012;60:70-77.	1,209
8.	Burger H, Schwarz T, Ehrlich W, Sperzel J, Kloevekorn WP, <b>Ziegelhoeffer T</b> . New generation of transvenous left ventricular leads - First experience with implantation of multipolar left ventricular leads. <i>Exp Clin Cardiol.</i> 2011;16:23-26.	0,758
9.	<b>Ziegelhoeffer T</b> , Fernandez B, Kostin S, Heil M, Voswinckel R, Helisch A, Schaper W. Bone marrow-derived cells do not incorporate into the adult growing vasculature. <i>Circ Res.</i> 2004;94:230-238.	14,467
10.	<b>Ziegelhoeffer T</b> , Scholz D, Friedrich C, Helisch A, Wagner S, Fernandez B, Schaper W. Inhibition of collateral artery growth by mibefradil: possible role of volume-regulated chloride channels. <i>Endothelium: Journal of Endothelial Cell Research</i> 2003;10:237-246.	1,909
	<b>Gesamt</b>	<b>27,413</b>

### Originalarbeiten (Ko-Autor)

Lfd. Nr.		Impact Factor
1.	Heer T, von Scheidt M, Boening A, Heyken C, Gusmini F, de Waha A, Kuna C, Fach A, Grothusen C, Oberhoffer M, Knosalla C, Walther T, Danner BC, Misfeld M, Wimmer-Greinecker G, Siepe M, Grubitzsch H, Joost A, Schaefer A, Conradi L, Cremer J, Hamm C, Lange R, Radke PW, Schulz R, Laufer G, Grieshaber P, Attmann T, Schmoeckel M, Meyer A, <b>Ziegelhöffer T</b> , Hambrecht R, Sandner SE, Kastrati A, Schunkert H, Zeymer U. Prognostic impact of secondary prevention after coronary artery bypass grafting – insights from the TiCAB trial. <i>Eur J Cardiothorac Surg.</i> 2022; 1-9; <a href="https://doi.org/10.1093/ejcts/ezac048">https://doi.org/10.1093/ejcts/ezac048</a>	4,191

2.	Schunkert H, Boening A, von Scheidt M, Lanig C, Gusmini F, de Waha A, Kuna C, Fach A, Grothusen C, Oberhoffer M, Knosalla C, Walther T, Danner BC, Misfeld M, Zeymer U, Wimmer-Greinecker G, Siepe M, Grubitzsch H, Joost A, Schaefer A, Conradi L, Cremer J, Hamm C, Lange R, Radke PW, Schulz R, Laufer G, Grieshaber P, Pader P, Attmann T, Schmoeckel M, Meyer A, <b>Ziegelhöffer T</b> , Hambrecht R, Kastrati A, Sandner SE. Randomized trial of ticagrelor vs. aspirin in patients after coronary artery bypass grafting: the TiCAB trial. <i>Eur Heart J</i> . 2019;40:2432-2440.	22,673
3.	de Waha A, Sandner S, von Scheidt M, Boening A, Koch-Buettner K, Hammel D, Hambrecht R, Danner BC, Schöndube FA, Goerlach G, Fischlein T, Schmoeckel M, Oberhoffer M, Schulz R, Walther T, <b>Ziegelhöffer T</b> , Knosalla C, Schönath F, Beyersdorf F, Siepe M, Attmann T, Misfeld M, Mohr FW, Sievers HH, Joost A, Putman LM, Laufer G, Hamm C, Zeymer U, Kastrati A, Radke PW, Lange R, Cremer J, Schunkert H. A randomized, parallel group, double-blind study of ticagrelor compared with aspirin for prevention of vascular events in patients undergoing coronary artery bypass graft operation: Rationale and design of the <u>T</u> icagrelor in <u>C</u> ABG (TiCAB) Trial: An investigator-initiated trial. <i>Am Heart J</i> . 2016;179:69-76.	4,153
4.	Pagel JI, <b>Ziegelhoeffer T</b> , Heil M, Fischer S, Fernández B, Schaper W, Preissner KT, Deindl E. Role of early growth response 1 in arteriogenesis: impact on vascular cell proliferation and leukocyte recruitment in vivo. <i>Thromb Haemost</i> . 2012;107:562-574.	4,379
5.	Ziegelhöffer A, Waczulikova I, Ferko M, Kincelova D, Ziegelhöffer B, Ravingerova T, Cagalinec M, Schönburg M, <b>Ziegelhoeffer T</b> , Sikurova L, Ulicna O, Mujkosova J. Calcium signaling-mediated endogenous protection of cell energetics in the acutely diabetic myocardium. <i>Can J Physiol Pharmacol</i> . 2009;87:1083-1094.	1,946
6.	Schönburg M, <b>Ziegelhoeffer T</b> , Weinbrenner F, Bechtel M, Detter C, Krabatsch T, Osswald B, Riess FC, Scholz F, Stamm C, Sievers HH, Bartels C. Preexisting atrial fibrillation as predictor for late-time mortality in patients with end-stage renal disease undergoing cardiac surgery - a multicenter study. <i>Thorac Cardiovasc Surg</i> . 2008;56:128-132.	1,209

7.	Limbourg A, Ploom M, Elligsen D, Sorensen I, <b>Ziegelhoeffer T</b> , Gossler A, Drexler H, Limbourg FP. Notch ligand Delta-like 1 is essential for postnatal arteriogenesis. <i>Circ Res.</i> 2007;100:363-371.	14,467
8.	Schonburg M, <b>Ziegelhoeffer T</b> , Kraus B, Muhling A, Heidt M, Taborski U, Gerriets T, Roth M, Hein S, Urbanek S, Klovekorn WP. Reduction of gaseous microembolism during aortic valve replacement using a dynamic bubble trap. <i>Gen Physiol Biophys.</i> 2006;25:207-214.	1,070
9.	Helisch A, Wagner S, Khan N, Drinane M, Wolfram S, Heil M, <b>Ziegelhoeffer T</b> , Brandt U, Pearlman JD, Swartz HM, Schaper W. Impact of mouse strain differences in innate hindlimb collateral vasculature. <i>Arterioscler Thromb Vasc Biol.</i> 2006;26:520-526.	6,604
10.	Polyakova V, Hein S, Kostin S, <b>Ziegelhoeffer T</b> , Schaper J. Matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in pressure-overloaded human myocardium during heart failure progression. <i>J Am Col Cardiol.</i> 2004;44:1609-1618.	20,589
11.	Huss R, Heil M, Moosmann S, <b>Ziegelhoeffer T</b> , Sagebiel S, Seliger C, Kinston S, Gottgens B. Improved arteriogenesis with simultaneous skeletal muscle repair in ischemic tissue by SCL+ multipotent adult progenitor cell (MAP-C) clones from peripheral blood. <i>J Vasc Res.</i> 2004;41:422-443.	1,725
12.	Heil, M, <b>Ziegelhoeffer T</b> , Wagner S, Fernandez B, Helisch A, Martin S, Tribulova S, Kuziel WA, Bachmann G, Schaper W. Collateral artery growth (arteriogenesis) after experimental arterial occlusion is impaired in mice lacking CC-chemokine receptor-2. <i>Circ Res.</i> 2004;94(5):671-677.	14,467
13.	Wagner S, Helisch A, <b>Ziegelhoeffer T</b> , Bachmann G, Schaper W. Magnetic resonance angiography of collateral vessels in a murine femoral artery ligation model. <i>NMR Biomed.</i> 2004,17:21-27.	3,221
14.	Voswinckel R, <b>Ziegelhoeffer T</b> , Heil M, Kostin S, Breier G, Mehling T, Haberberger R, Clauss M, Gaumann A, Schaper W, Seeger W. Circulating vascular progenitor cells do not contribute to compensatory lung growth. <i>Circ Res.</i> 2003;93:372-379.	14,467

15.	Beck H, Voswinckel R, Wagner S, <b>Ziegelhoeffer T</b> , Heil M, Helisch A, Schaper W, Acker T, Hatzopoulos A, Plate K. Participation of bone marrow-derived cells in long-term repair processes after experimental stroke. <i>Cereb Blood Flow Metab.</i> 2003;23:709-717.	5,681
16.	Deindl E, <b>Ziegelhoeffer T</b> , Kanse S, Fernandez B, Neubauer E, Carmeliet P, Preissner K, Schaper W. Receptor-independent role of the urokinase-type plasminogen activator during arteriogenesis. <i>FASEB J.</i> 2003;17:1174-1176.	4,966
17.	Pipp F, Heil M, Issbrücker K, <b>Ziegelhoeffer T</b> , Martin S, van den Heuvel J, Weich H, Fernandez B, Golomb G, Carmeliet P, Schaper W, Clauss M. VEGFR-1-Selective VEGF homologue PlGF is Arteriogenic: evidence for a monocyte-mediated mechanism. <i>Circ Res.</i> 2003;92:378-385.	14,467
18.	Boengler K, Pipp F, Fernandez B, <b>Ziegelhoeffer T</b> , Schaper W, Deindl E. Arteriogenesis is associated with an induction of the cardiac ankyrin repeat protein (carp). <i>Cardiovasc Res.</i> 2003;59(3):573-581.	8,168
19.	Briest W, Rassler B, Deten A, Leicht M, Morwinski R, Neichel D, Wallukat G, <b>Ziegelhöffer T</b> , Zimmer HG. Norepinephrine-induced interleukin-6 increase in rat hearts: differential signal transduction in myocytes and nonmyocytes. <i>Pflugers Arch Eur J Phy.</i> 2003;446:437-446.	3,158
20.	Heil M, <b>Ziegelhoeffer T</b> , Pipp F, Kostin S, Martin S, Clauss M, Schaper W. Blood monocyte concentration is critical for enhancement of collateral artery growth. <i>Am J Physiol Heart Circ Physiol.</i> 2002;283:H2411-2419.	3,863
21.	Scholz D, <b>Ziegelhoeffer T</b> , Helisch A, Wagner S, Friedrich C, Podzuweit T, Schaper W. Contribution of angiogenesis and arteriogenesis to postocclusive hindlimb perfusion in mice. <i>J Mol Cell Cardiol.</i> 2002;34:775-787.	4,133
	<b>Gesamt</b>	<b>159,601</b>

## Übersichtsartikel/Reviews

Lfd. Nr.		Impact Factor
1.	Rieth A, Classen K, <b>Ziegelhöffer T</b> , Hamm W, Walther T, Richter M. Herztransplantation – Update 2017. <i>Hessisches Ärzteblatt</i> 2017;4:208-213.	n.a.

## Buchbeiträge

Lfd. Nr.	
1.	<b>Ziegelhöffer T</b> . Präoperative Vorbereitungen bei Revisionseingriffen. In: Oswald B, editor. <i>Kardiale Rhythmusimplantate</i> . De Gruyter Verlag Düsseldorf; 2019. p. 272-284. ISBN: 978-3-11-044046-1
2.	Burger H, <b>Ziegelhöffer T</b> . Was gibt es Neues zum Einsatz des Wearable Cardioverter-Defibrillators (WCD) in der Herzchirurgie. In: Jähne J, Königraier A, Schröder W, Südkamp NP, editors. <i>Was gibt es Neues in der Chirurgie? Jahresband 2018</i> . ecomed MEDIZIN, Landsberg am Lerch, 2018. p. 193-206. ISBN: 978-3-609-76939-4
3.	Burger H, <b>Ziegelhöffer T</b> , Doll KN. Device therapy of rhythm disorders. In: Ziemer G, Haverich A, editors. <i>Cardiac Surgery: Operations on the Heart and Great Vessels in Adults and Children</i> . Springer Berlin Heidelberg; 2017. p. 965–994.
4.	<b>Ziegelhoeffer T</b> , Deindl E. Epigenetic Mechanisms and Arteriogenesis. In: Deindl E, Schaper W, editors. <i>Arteriogenesis – Molecular Regulation, Pathophysiology and Therapeutics I</i> . Shaker Verlag Aachen; 2011. P. 121-132. ISBN: 978-3-8322-9797-8
5.	<b>Ziegelhöffer T</b> , Roth M, Klövekorn WP. Was gibt es Neues zum Stand der Stammzellenimplantation in der Herzchirurgie? In: Meßmer K, Jähne J, Neuhaus P, editors. <i>Was gibt es Neues in der Chirurgie?. Jahresband 2009</i> . ecomed MEDIZIN, Landsberg am Lerch, 2009. p. 219-229. ISBN: 978-3-609-76983-0

6.	Schaper W, Pipp F, Scholz D, Boehm S, Deindl E, Barancik M, Eitenmueller I, <b>Ziegelhoeffer T</b> , Kluge A, Schmitz-Rixen T. Physical forces and their translation into molecular mechanisms. In: Schaper W, Schaper J, editors. <i>Arteriogenesis</i> . Springer, Boston; 2004. p. 73-113. ISBN: 978-1-4020-8125-5
7.	Wei-jun C, Scholz D, <b>Ziegelhoeffer T</b> , Schaper J. Structural remodeling during growth of collateral vessels. In: Schaper W, Schaper J, editors. <i>Arteriogenesis</i> . Springer, Boston; 2004. p. 21-53. ISBN: 978-1-4020-8125-5
8.	Wagner, S., Helisch, A., <b>Ziegelhoeffer, T</b> . Magnetic resonance imaging. In: Schaper W, Schaper J, editors. <i>Arteriogenesis</i> . Springer, Boston; 2004. p. 55-71. ISBN: 978-1-4020-8125-5
9.	<b>Ziegelhoeffer T</b> , Kostin S, Fernandez B, Heil M, Schaper W. Bone marrow derived cells. In: Schaper W, Schaper J, editors. <i>Arteriogenesis</i> . Springer, Boston; 2004. p. 159-171. ISBN: 978-1-4020-8125-5
10.	Scholz D, <b>Ziegelhöffer T</b> , Friedrich C. Molecular Biology of Collateral Circulation. In: Lanzer P, Topol EJ, editors. <i>Pan Vascular Medicine</i> . Springer, Berlin, Heidelberg; 2002. p. 265-273. ISBN: 978-3-642-62565-7 DOI: <a href="https://doi.org/10.1007/978-3-642-56225-9_16">https://doi.org/10.1007/978-3-642-56225-9_16</a>

### Fallberichte/Case Reports

Lfd. Nr.		Impact Factor
1.	Burger H, <b>Ziegelhoeffer T*</b> , Schoenburg M, Richter M. Recurrent bacteremia after heart transplantation due to abandoned lead fragment in anonymous vein – A case report. <i>Transplant Proc.</i> 2018;50:4071-4074. <b>*Corresponding Autor</b>	0,784
2.	Sprengel A, Skwara W, <b>Ziegelhöffer T</b> , Cetinkaya A, Schönburg M, Richter M. Combined mitral valve repair and heart transplantation. <i>Clin Case Rep.</i> 2018;6:564-568.	0,171

3.	Szalay Z, Wilhelm J, <b>Ziegelhoeffer T</b> , Rolf A, Skwara W, Schoenburg M. Intraluminal chondrosarcoma leading to occlusion of the brachiocephalic trunk. <i>Thorac Cardiovasc Surg.</i> 2011;59:177-179.	1,209
	<b>Gesamt</b>	<b>2,164</b>

### Kommentare/Editorials

Lfd. Nr.		Impact Factor
1.	Heil M, <b>Ziegelhoeffer T</b> , Mees B, Schaper W. A different outlook on the role of bone marrow stem cells in vascular growth: bone marrow delivers software not hardware. <i>Circ Res.</i> 2004;94:573-574.	14,467
2.	<b>Ziegelhoeffer T</b> . Swelling cell – doing well? Volume-regulated chloride channels and arteriogenesis. <i>Heart News and Views.</i> 2002;10:9-11.	n.a.
	<b>Gesamt</b>	<b>14,467</b>

### Veröffentlichte Abstracts

Lfd. Nr.	
1.	Kubin N, Cetinkaya A, Wörner K, Löw P, Schönburg M, <b>Ziegelhöffer T</b> , Kostin S, Richter MH. Macrophages Represent the Major Pool of Interleukin-7 Receptor- $\alpha$ Expressing Immune Cells in Patients with Myocarditis. <i>J Heart Lung Transplant.</i> 2018;37:S212. ISHLT 38th Annual Meeting and Scientific Sessions 2018, Nice, Frankreich
2.	Burger H, Goebel G, Arsalan M, Opalka B, Ehrlich W, Walther T, <b>Ziegelhoeffer T</b> . Efficacy and performance of transvenous and epicardial left ventricular leads in a five-year follow-up. <i>Heart Rhythm.</i> 2016;13(Supp); AB27-03. 37th Annual Heart Rhythm Society (HRS) Scientific Sessions 2016, San Francisco, USA

3.	<p>Hecker F, Van Linden A, Doss M, Arsalan, M, <b>Ziegelhöffer T</b>, Köhne J, Serio-Sucec D, Szalay Z, Skwara W, Walther T. Contemporary Conventional Aortic Valve Replacement in All-comer Patients is Associated with Excellent Results. <i>Thorac Cardiovasc Surg.</i> 2016;64(S1).</p> <p>45. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) 2016, Leipzig, Deutschland</p>
4.	<p>Burger H, Göbel G, Walther T, <b>Ziegelhoeffer T</b>. Response to cardiac resynchronization with epicardial versus transvenous left ventricular leads assessed by echocardiography in time frame of 5 years. <i>Thorac Cardiovasc Surg.</i> 2016;64(S1):23.</p> <p>45. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) 2016, Leipzig, Deutschland</p>
5.	<p>Meyer A, Cetinkaya A, Arsalan M, <b>Ziegelhoeffer T</b>, Schoenburg, M, Walther T. Comparison of total endoscopic versus video-assisted minimally invasive mitral valve surgery: A propensity score-matched analysis. <i>Innovations: Technology and Techniques in Cardiothoracic and Vascular Surgery.</i> 2015;10(Suppl2):S44-S84.</p> <p>15th Annual Scientific Meeting 2015, Berlin, Deutschland</p>
6.	<p>Kempfert J, Meyer A, Cetinkaya A, Arsalan M, <b>Ziegelhoeffer T</b>, Schoenburg, M, Walther T. Propensity-matched comparison of endoclamping versus direct aortic clamping for minimally invasive mitral valve surgery. <i>Innovations: Technology and Techniques in Cardiothoracic and Vascular Surgery.</i> 2015;10(Suppl2):S79.</p> <p>15th Annual Scientific Meeting 2015, Berlin, Deutschland</p>
7.	<p>Van Linden A, Blumenstein J, Möllmann H, Kim WK, <b>Ziegelhöffer T</b>, Alkaya S, Kempfert J, Walther T. New Automatic Modality for Multislice Computed Tomography Prediction of Optimal Implantation Angle for Transcatheter Aortic Valve Implantation. <i>Thorac Cardiovasc Surg.</i> 2015;63(S1).</p> <p>44. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) 2015, Freiburg, Deutschland</p>
8.	<p>Burger H, Ackermann X, Ehrlich W, Goebel G, Walther T, <b>Ziegelhoeffer T</b>. Long-term rhythm follow-up in CRT patients suffering from atrial fibrillation – Evaluation of efficacy of an atrial lead. <i>Thorac Cardiovasc Surg.</i> 2015;63(S1):15.</p> <p>44. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) 2015, Freiburg, Deutschland</p>

9.	<p><b>Ziegelhoeffer T</b>, Ehrlich W, Walther T, Burger H. Influence of epicardial left ventricular pacing lead on the response to cardiac resynchronization therapy. <i>Thorac Cardiovasc Surg.</i> 2015;63(S1):25.</p> <p>44. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) 2015, Freiburg, Deutschland</p>
10.	<p><b>Ziegelhoeffer T</b>, Siebel A, Markewitz A, Doll N, Bärsch V, Reinartz M, Oswald B, Bimmel D, Weimar T, Meyer A, Walther T, Burger H. Risk factors for intra-operative defibrillation testshock failure in a multivariate analysis of 4572 consecutive patients. <i>Thorac Cardiovasc Surg.</i> 2014;62(S1):45.</p> <p>43. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) 2014, Freiburg, Deutschland</p>
11.	<p>Burger H, Opalka B, Göbel G, Sperzel J, Van Linden A, Walther T, <b>Ziegelhoeffer T</b>. Clinical outcome of 955 patients treated with different lead concepts for left ventricular/CRT pacing in 5 years follow-up. <i>Thorac Cardiovasc Surg.</i> 2014; 62(S01):45.</p> <p>43. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) 2014, Freiburg, Deutschland</p>
12.	<p>Burger H, Ihnken O, Sperzel J, Arsalan M, Walther T, <b>Ziegelhoeffer T</b>. Laser-based lead extraction of an accidentally left ventricular placed ICD lead. <i>Thorac Cardiovasc Surg.</i> 2014; 62(S01):180.</p> <p>43. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) 2014, Freiburg, Deutschland</p>
13.	<p><b>Ziegelhoeffer T</b>, Siebel A, Markewitz A, Doll N, Bärsch V, Reinartz M, Oswald B, Bimmel D, Walther T, Burger H. Intraoperative ICD defibrillation testing has to be recommended according to multicentre data - final results. <i>Thorac Cardiovasc Surg.</i> 2013;61(S1):80.</p> <p>42. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) 2013, Freiburg, Deutschland</p>
14.	<p>Burger H, Goebel G, Chow J, Blumenstein J, Sperzel J, Walther T, <b>Ziegelhoeffer T</b>. Necessity and benefit of an additional atrial lead in patients with atrial fibrillation and Cardiac Resynchronization Therapy - a single center experience. <i>Thorac Cardiovasc Surg.</i> 2013;61(S1):80.</p> <p>42. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) 2013, Freiburg, Deutschland</p>

15.	<p>Burger H, Sperzel J, Chow J, Goebel G, Ehrlich W, Walther T, <b>Ziegelhoeffer T</b>. New and more efficient CRT-implantation technique based on the advantages of the multipolar left ventricular lead (Quartet): A single center comparison between conventional and new strategy. <i>Thorac Cardiovasc Surg.</i> 2013;61(S1):80.</p> <p>42. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) 2013, Freiburg, Deutschland</p>
16.	<p>Van Linden A, Kempfert J, Blumenstein J, Möllmann H, Kim WK, Alkaya S, <b>Ziegelhöffer T</b>, Hamm C, Walther T. Manual versus automatic detection of aortic annulus plane in CT scan for T-AVI screening. <i>Thorac Cardiovasc Surg.</i> 2013;61(S1).</p> <p>42. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) 2013, Freiburg, Deutschland</p>
17.	<p>Burger H, Schmidt S, Goebel G, Ehrlich W, Walther T, <b>Ziegelhoeffer T</b>. Late complications from pacemaker leads implanted via jugular vein access. <i>Thorac Cardiovasc Surg.</i> 2013;61(S1).</p> <p>42. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) 2013, Freiburg, Deutschland</p>
18.	<p>Burger H, Sperzel J, Goebel G, Hamm C, Walther T, <b>Ziegelhoeffer T</b>. Bleeding risk in pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator interventions – is there a need for revision of anticoagulation management? <i>Heart Rhythm.</i> 2012;9(5) Supp.</p> <p>33th Annual Scientific Session of Heart Rhythm Society (HRS) 2012, Boston, USA</p>
19.	<p>Burger H, Sperzel J, Jung M, Goebel G, Walther T, <b>Ziegelhoeffer T</b>. Intraoperative ICD defibrillation testing is not obsolete. <i>Heart Rhythm.</i> 2012;9(5) Supp.</p> <p>33th Annuals Heart Rhythm Society (HRS) Scientific Session 2012, Boston, USA</p>
20.	<p>Burger H, Schmidt S, Ehrlich W, Walther T, <b>Ziegelhoeffer T</b>.</p> <p>Post-traumatic lipoma in chronic irritated device pocket. <i>Thorac Cardiovasc Surg.</i> 2012;60(S1).</p> <p>41. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) 2012, Freiburg, Deutschland</p>
21.	<p><b>Ziegelhoeffer T</b>, Sperzel J, Jung M, Walther T, Burger H. Intraoperative ICD defibrillation testing is not „en vogue“ but necessary. <i>Thorac Cardiovasc Surg.</i> 2012;60(S1).</p> <p>41. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) 2012, Freiburg, Deutschland</p>

22.	<p><b>Ziegelhoeffer T</b>, Schoenburg M, Goebel G, Szalay Z, Walther T, Burger H. New surgical minimally invasive lead explantation due to infective endocarditis with large lead vegetations is superior to conventional approach via median sternotomy. <i>Thorac Cardiovasc Surg.</i> 2012;60(S1).</p> <p>41. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) 2012, Freiburg, Deutschland</p>
23.	<p>Tackenberg M, Roth M, van Linden A, Blumenstein J, Arsalan M, <b>Ziegelhöffer T</b>, Schönburg M, Kempfert J, Walther T. Initial clinical experience with the BioValsalva aortic valve-conduit as full root replacement in high-risk patients. <i>Thorac Cardiovasc Surg.</i> 2012;60(S1).</p> <p>41. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) 2012, Freiburg, Deutschland</p>
24.	<p>Van Linden A, Kempfert J, Blumenstein J, Lautze HJ, <b>Ziegelhöffer T</b>, Möllmann H, Kim WK, Fischer-Rasokat U, Walther T. Prosthesis-patient mismatch after transcatheter aortic valve implantation – myth or reality? <i>Thorac Cardiovasc Surg.</i> 2012;60(S1).</p> <p>41. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) 2012, Freiburg, Deutschland</p>
25.	<p>Van Linden A, Kempfert J, Blumenstein J, Möllmann H, Kim WK, Schönburg M, <b>Ziegelhöffer T</b>, Hamm C, Walther T. Aortic root assessment using perioperative DynaCT imaging during transcatheter aortic valve implantation. <i>Thorac Cardiovasc Surg.</i> 2012;60(S1).</p> <p>41. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) 2012, Freiburg, Deutschland</p>
26.	<p>Arsalan M, Van Linden A, Tackenberg M, Blumenstein J, <b>Ziegelhöffer T</b>, Elmubarak H, Walther T, Kempfert J. Use of a head-mounted display during endoscopic graft harvesting: Expensive toy or sophisticated tool to optimize hand-eye coordination. <i>Thorac Cardiovasc Surg.</i> 2012;60(S1).</p> <p>41. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) 2012, Freiburg, Deutschland</p>

27.	<p>Van Linden A, Schmidt SK, Kempfert J, Blumenstein J, <b>Ziegelhöffer T</b>  Hein S, Schönburg M, Roth M, Walther T. Outcome of conventional aortic valve replacement in the era of transcatheter aortic valve implantation. <i>Thorac Cardiovasc Surg.</i> 2012;60(S1).</p> <p>41. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) 2012, Freiburg, Deutschland</p>
28.	<p>Goebel G, <b>Ziegelhoeffer T</b>, Ehrlich W. Sperzel J. Walther T. Burger H. New generation of pacemaker designed for magnetic resonance imaging environment – first experience and comparison with standard dual-chamber pacemaker. <i>Thorac Cardiovasc Surg.</i> 2012;60(S1).</p> <p>41. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) 2012, Freiburg, Deutschland</p>
29.	<p>Blumenstein J, Van Linden A, Junker M, <b>Ziegelhoeffer T</b>, Arsalan M, Tackenberg M, Alkaya S, Schoenburg M, Kempfert J, Walther T. Outcome of patients with delayed sternal closure after cardiac surgery. <i>Thorac Cardiovasc Surg.</i> 2012;60(S1).</p> <p>41. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) 2012, Freiburg, Deutschland</p>
30.	<p>Burger H, Sperzel J, Goebel G, Hamm C, Walther T, <b>Ziegelhoeffer T</b>. Should anticoagulation regimes for pacemaker/implantable cardioverter-defibrillator interventions be re-designed. <i>Thorac Cardiovasc Surg.</i> 2012;60(S1).</p> <p>41. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) 2012, Freiburg, Deutschland</p>
31.	<p>Sperzel J, Chow J, Goebel G, <b>Ziegelhoeffer T</b>, Burger H. More efficient cardiac resynchronization therapy implantations with the Quartett lead: A single center experience comparing conventional versus new implantation strategy. <i>J Arrhythmia.</i> 2012;28 Supp:154.</p> <p>5th Annual Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) Scientific Session 2012, Taipei, Taiwan</p>
32.	<p>Chow J, Sperzel J, Goebel G, <b>Ziegelhoeffer T</b>, Burger H. Cardiac resynchronization therapy in patients with atrial fibrillation: Should all atrial fibrillation patients receive 3 leads – A single center experience? <i>J Arrhythmia.</i> 2012;28 Supp:165.</p> <p>5th Annual Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) Scientific Session 2012, Taipei, Taiwan</p>

33.	Burger H, Chow J, Sperzel J, <b>Ziegelhoeffer T</b> . Lead extraction with laser sheath in a patient with persistent left sided superior vena cava. <i>J Arrhythmia</i> . 2012;28 Supp:573. 5th Annual Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) Scientific Session 2012, Taipei, Taiwan
34.	Goebel G, Ehrlich W, Sperzel J, <b>Ziegelhoeffer T</b> , Burger H, Walther T. First experience and comparison of new generation of pacemaker designed for magnetic resonance imaging environment with standard dual-chamber pacemaker. <i>Z Herz-Thorax- Gefäßchir</i> . 2012,26(6). 4. Fokustagung Herz der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) 2012, Berlin, Deutschland
35.	Cetinkaya A, Van Linden A, Szalay Z, Afflerbach A, Blumenstein J, <b>Ziegelhoeffer T</b> , Arsalan M, Roth M, Walther T. Comparison of Tranexamic-Acid and Aprotinin regarding the outcome after cardiac surgery. <i>Thorac Cardiovasc Surg</i> . 2011;59(S1):144. 40. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) 2011, Stuttgart, Deutschland
36.	Burger H, Schwarz T, Walther T, <b>Ziegelhoeffer T</b> . Alternative unorthodox lead positioning for ICD-therapy. <i>Thorac Cardiovasc Surg</i> . 2011;59(S1):144. 40. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) 2011, Stuttgart, Deutschland
37.	<b>Ziegelhoeffer T</b> , Opalka B, Schwarz T, Walther T, Burger H. Equivalent long-term performance of epicardial and transvenous left ventricular leads in adults. <i>Thorac Cardiovasc Surg</i> . 2011;59(S1):99. 40. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) 2011, Stuttgart, Deutschland
38.	<b>Ziegelhoeffer T</b> , Opalka B, Walther T, Burger H. Equivalent performance of epicardial and transvenous left ventricular leads in long-term follow-up. <i>Clin Res Cardiol</i> . 2011;100(S1):V180. 77. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) 2011, Mannheim, Deutschland

39.	<p>Burger H, Schoenburg M, Sperzel J, Göbel G, Walther T, <b>Ziegelhoeffer T</b>. Minimalinvasive Sondenentfernung bei Sondenendokarditis mit großen Vegetationen – neue Option für altes Problem. <i>Clin Res Cardiol</i>. 2011;100(S1):P720.</p> <p>77. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) 2011, Mannheim, Deutschland</p>
40.	<p><b>Ziegelhoeffer T</b>, Schoenburg M, Goebel G, Ehrlich W, Walther T, Burger H. Comparison of new minimally invasive pacemaker lead explantation technique with conventional approach via median sternotomy in infective endocarditis in a presence of large lead vegetations. <i>Europace</i>. 2011;13:V757.</p> <p>Cardiostim - European Heart Rhythm Association (EHRA) Europace World Congress 2011, Madrid, Spanien</p>
41.	<p>Burger H, Goebel G, Ehrlich W, Walther T, <b>Ziegelhoeffer T</b>. New generation of transvenous left ventricular leads – first experience with implantation of multipolar left ventricular leads. <i>Europace</i>. 2011;13:P566.</p> <p>Cardiostim - European Heart Rhythm Association (EHRA) Europace World Congress 2011, Madrid, Spanien</p>
42.	<p>Burger H, Opalka B, Goebel G, Ehrlich W, Walther T, <b>Ziegelhoeffer T</b>. Equivalent performance of epicardial and transvenous left ventricular leads in long-term follow-up. <i>Europace</i>. 2011;13:V282.</p> <p>Cardiostim-European Heart Rhythm Association (EHRA) Europace World Congress 2011, Madrid, Spanien</p>
43.	<p><b>Ziegelhoeffer T</b>, Schoenburg M, Walther T, Burger H. Minimally invasive pacemaker lead explantation versus median sternotomy approach in infective endocarditis. Change of paradigm for the future? EP Session 2011; EP084</p> <p>International Society for Minimally Invasive Cardiothoracic Surgery (ISMICS) 13th Annual Scientific Meeting 2011, Washington DC, USA</p>
44.	<p>Burger H, Schwarz T, Sperzel J, Walther T, <b>Ziegelhoeffer T</b>. Alternative Sondenpositionen zur ICD-Therapie - ICD-Elektrode im rechten Vorhof, subcutaner Array und Koronarsinus-Pace/Sens-Elektrode. <i>Clin Res Cardiol</i>. 2010;99(S2):V416.</p> <p>34. Herbsttagung und Jahrestagung der Arbeitsgruppe Herzschrittmacher und Arrhythmie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) 2010, Nürnberg, Deutschland</p>

45.	<p>Burger H, Schwarz T, Ehrlich W, Sperzel J, Walther T, <b>Ziegelhoeffer T</b>. New generation of transvenous left ventricular leads – first experience with implantation of multipolar left ventricular leads. <i>Clin Res Cardiol</i>. 2010;99(S2):P80.</p> <p>34. Herbsttagung und Jahrestagung der Arbeitsgruppe Herzschrittmacher und Arrhythmie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) 2010, Nürnberg, Deutschland</p>
46.	<p>Burger H, Schwarz T, Ehrlich W, Sperzel J, Kloevekorn WP, <b>Ziegelhoeffer T</b>. Haltbarkeit und Performance von zwei unterschiedlichen Konzepten zur linksventrikulären Stimulation mit bipolaren epikardialen Sonden im Langzeit-Follow-up. <i>Clin Res Cardiol</i>. 2010;99(S2):P490.</p> <p>34. Herbsttagung und Jahrestagung der Arbeitsgruppe Herzschrittmacher und Arrhythmie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) 2010, Nürnberg, Deutschland</p>
47.	<p>Burger H, Schwarz T, Ehrlich W, Sperzel J, Kloevekorn WP, Walther T, <b>Ziegelhoeffer T</b>. Endurance and performance of two different concepts for left ventricular stimulation with bipolar epicardial leads in long-term follow-up. <i>Thorac Cardiovasc Surg</i>. 2010;58(S1):145.</p> <p>39. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) 2010, Stuttgart, Deutschland</p>
48.	<p>Schönburg M, Nedelmann M, Walberer M, Dönges S, Ritschel N, Bachmann G, Stolz E, Urbanek S, <b>Ziegelhöffer T</b>, Szalay Z, Urbanek P, Gerriets T. A rat model for cerebral air microembolization. <i>Thorac Cardiovasc Surg</i> 2010;58(S1):145.</p> <p>39. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) 2010, Stuttgart, Deutschland</p>
49.	<p>Schwarz T, <b>Ziegelhoeffer T</b>, Schoenburg M, Walter T, Burger H. Ist eine mediane Thorakotomie zur offenen Sondenentfernung bei Sondenendokarditis obsolet? Alternative – minimalinvasive Sondenentfernung. <i>Z Herz- Thorax- Gefäßchir</i>. 2010;24:257.</p> <p>2. Fokustagung Herz der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) 2010, Duisburg, Deutschland</p>

50.	<p>Pagel I, Fernandez B, <b>Ziegelhoeffer T</b>, Vogel S, Schaper W, Deindl E. A glimpse behind the curtain – The Rho/ROCK-pathway mediates Egr-1 expression and arteriogenesis in vivo. <i>J Vasc Res.</i> 2009;46:23.</p> <p>Joint Meeting of the Society for Microvasculature and Vascular Biology/Swiss Society for Microcirculation 2009, Bern, Schweiz</p>
51.	<p>Martire A, <b>Ziegelhoeffer T</b>, Heil M, Fernandez B, Kostin S, Loeffler I, Schaper W, Kolattukudy P, Schaper J. Occurrence of bone-marrow-derived cardiomyocytes in transgenic mice with cardiac overexpression of monocyte chemoattractant protein-1. <i>J Mol Cell Cardiol.</i> 2004;37(1):210-211.</p> <p>718th World Congress of the International Society for Heart Research ISHR 2004, Brisbane, Australia</p>
52.	<p>Polyakova V, Hein S, <b>Ziegelhoeffer T</b>, Kostin S, Schaper J. Remodeling of extracellular matrix in the progression from hypertrophy to heart failure. <i>Circulation.</i> 2003;108(17):216.</p> <p>76th Annual Scientific Session of the American Heart Association 2003, Orlando, USA</p>
53.	<p><b>Ziegelhoeffer T</b>, Fernandez B, Kostin S, Heil M, Voswinckel R, Helisch A, Schaper W. Bone marrow derived cells do not differentiate into vascular cells during collateral artery growth in mice. <i>Circulation.</i> 2003;108(17):222-223.</p> <p>76th Annual Scientific Session of the American Heart Association 2003, Orlando, USA</p>
54.	<p>Helisch A, Wagner S, Brandt U, Heil M, <b>Ziegelhoeffer T</b>, Schaper W. Genetic background determines collateral artery growth after femoral artery ligation in inbred strains of mice. <i>FASEB J.</i> 2003;17(4):A515.</p> <p>Experimental Biology 2003, San Diego, USA</p>
55.	<p><b>Ziegelhoeffer T</b>, Voswinckel R, Heil M, Fernandez B, Kostin S, Schaper W. Bone marrow derived stem cells are not an arterial wall constituting but rather supporting cells during collateral vessel growth in mice. <i>Eur J Heart Failure Suppl.</i> 2003;2:138.</p> <p>Heart Failure/ISHR-ES 2003, ESC Working Group on Heart Failure with International Society for Heart Research (ISHR) Meeting 2003, Strasburg, Frankreich</p>

56.	Helisch A, Wagner S, Brandt U, Heil M, <b>Ziegelhoeffer T</b> , Bachmann G, Schaper W. Genetic background is a major determinant of arteriogenesis after femoral artery ligation in inbred mice. <i>J Am Coll Cardiol.</i> 2003;41(6 Suppl. A):279A. 52nd Annual Scientific Sessions of the American College of Cardiology 2003, Chicago, USA
57.	Heil M, <b>Ziegelhoeffer T</b> , Helisch A, Wagner S, Martin S, Kuziel WA, Schaper W. Arteriogenesis (collateral artery growth) after femoral artery occlusion is reduced in mice lacking CC-chemokine-receptor-2. <i>Circulation.</i> 2002;109(19):276. 75th Scientific Sessions of the American Heart Association 2002, Chicago, USA
58.	<b>Ziegelhoeffer T</b> , Heil M, Voswinckel R, Fernandez B, Kostin S, Schaper W. Bone marrow derived cells do not differentiate into vascular cells during collateral artery growth in mice. <i>Circulation.</i> 2002;109(19):82. 75th Scientific Sessions of the American Heart Association 2002, Chicago, USA
59.	Helisch A, Wagner S, <b>Ziegelhoeffer T</b> , Post MJ. PR11 & PR39 protect against tissue necrosis in mouse hindlimb ischemia model. <i>Circulation.</i> 2002;109(19):112. 75th Scientific Sessions of the American Heart Association 2002, Chicago, USA
60.	<b>Ziegelhoeffer T</b> , Heil M, Schaper W. Arteriogenesis dependency on peripheral blood monocyte concentration. <i>J Mol Cell Cardiol.</i> 2002;34(6):A94. 22nd European Section Meeting of the International Society for Heart Research ISHR 2002, Szeged, Ungarn
61.	<b>Ziegelhoeffer T</b> , Scholz D, Helisch A, Wagner S, Schaper W. Swelling cell - doing well? Volume-regulated chloride channels and arteriogenesis. <i>J Mol Cell Cardiol.</i> 2002;34(6):A71. 22nd European Section Meeting of the International Society for Heart Research ISHR 2002, Szeged, Ungarn
62.	Wolfram S, <b>Ziegelhoeffer T</b> , Fernandez B, Coffin JD, Wagner S, Helisch A, Schaper W. Arteriogenesis on demand in exercising mice expressing FGF-2 under the control of the phosphoglycerate kinase promoter. <i>J Am Coll Cardiol.</i> 2002;39(Suppl A):204A. 51st Annual Scientific Sessions of the American College of Cardiology 2002, Atlanta, USA

63.	Heil M, van Royen N, Hofer I, Buschmann I, Schaper W, <b>Ziegelhoeffer T</b> . Stimulation of arteriogenesis in a rabbit hindlimb model depends on concentration of monocytes in the peripheral blood. <i>Eur Heart J</i> . 2001;22(Suppl S):154. XIII European Society Cardiology Congress 2001, Stockholm. Schweden
64.	Deindl E, Fernandez B, <b>Ziegelhoeffer T</b> , Schaper W. Collateral artery growth is associated with an increased overexpression of Egr-1. <i>FASEB J</i> . 2001;15(5):A1079. Experimental Biology 2001, Orlando, USA
65.	Pool L, Masters TN, Fokin A, Barancik M, <b>Ziegelhoeffer T</b> , Robicsek F, Schaper J. Calcineurin inhibition with cyclosporin A preserves heart function by decreasing apoptosis. <i>J Am Coll Cardiol</i> . 2001;37(Suppl. A):308S. 50th Annual Scientific Sessions of the American College of Cardiology 2001, Orlando, USA
66.	Wolfram S, <b>Ziegelhoeffer T</b> , Scholz D, Fernandez B, Schaper W. Exercise capacity precisely reflects arteriogenic adaptation to femoral artery occlusion in mice. <i>J Am Coll Cardiol</i> . 2001;37(Suppl. A):180A. 50th Annual Scientific Sessions of the American College of Cardiology 2001, Orlando, USA
67.	<b>Ziegelhoeffer T</b> , Friedrich C, Scholz D, Helisch A, Wagner S, Schaper W. Activation of endothelial chloride-channels initiate collateral artery growth (arteriogenesis). <i>J Am Coll Cardiol</i> . 2001;37(Suppl A):207A. 50th Annual Scientific Sessions of the American College of Cardiology 2001, Orlando, USA
68.	Scholz D, <b>Ziegelhoeffer T</b> , Helisch A, Wagner S, Friedrich C, Elsaesser H, Wolfram S, Schaper W. Augmentation of collateral vessel growth prevents angiogenesis. <i>J Mol Cell Cardiol</i> . 2001;33(6):A107. XVII World Congress of the International Society for Heart Research ISHR 2001, Winnipeg, Kanada
69.	<b>Ziegelhoeffer T</b> , Deindl E, Scholz D, Kanse S, Carmeliet P, Schaper W. Urokinase but not tissue-type plasminogen activator is involved in collateral artery growth. <i>J Mol Cell Cardiol</i> . 2001;33(6):A139. XVII World Congress of the International Society for Heart Research ISHR 2001, Winnipeg, Kanada

---

70.	<b>Ziegelhoeffer T</b> , Hofer IE, van Royen N, Buschmann IR. Effective reduction in collateral artery formation through matrix metalloproteinase-inhibitors. <i>Circulation</i> 1999;100(18 Suppl):705. 72nd Scientific Sessions of the American Heart Association 1999, Atlanta, USA
71.	<b>Ziegelhoeffer T</b> , Halcak L, Rendekova V, Stetka R, Holoman C, Gabauer I, Pechan I. Ischemia/Reperfusion-induced oxidative stress in rat myocardium - Influence of Lazaroid (Tirilizad Mesylate). <i>Chemical Papers</i> 1998;52(SI):534-535. XVI. Biochemical Congress 1998, Stara Lesna, Slowakei.

Der Lebenslauf wurde aus der elektronischen Version der Arbeit entfernt.

The curriculum vitae was removed from the electronic version of the paper.

## H. Danksagung

Eine Habilitation ist die Krönung eines langen Prozesses klinischer, wissenschaftlicher und akademischer Weiterbildung, die ohne eine vielfältige Unterstützung nicht möglich wäre. In diesem Zusammenhang möchte ich mich bei den Menschen bedanken, die mir diesen Weg ermöglicht und in den entscheidenden Maßen beeinflusst haben.

Zuerst möchte ich Herrn Prof. Dr. Yeong-Hoon Choi, Direktor der Abteilung der Kerckhoff-Klinik in Bad Nauheim und Mentor meiner Habilitation, für sein Vertrauen und seine Unterstützung danken.

Weiterhin möchte ich dem ehemaligen Direktor des Max-Planck-Instituts für physiologische und klinische Forschung - heute Max-Planck-Institut für Herz- und Lungenforschung - Herrn Prof. Dr. Wolfgang Schaper danken. Unter Professor Schaper habe ich sechs intensive, lehrreiche und auch sehr erfolgreiche Jahre in der Grundlagenforschung verbringen dürfen. Professor Schaper war und ist mir nicht nur ein Vorbild eines herausragenden Wissenschaftlers, sondern auch Vorbild für persönliche und wissenschaftliche Integrität.

Außerdem gilt mein Dank den ehemaligen Direktoren der Herzchirurgischen Abteilung der Kerckhoff-Klinik in Bad Nauheim, Herrn Prof. Dr. Wolf-Peter Klövekorn, Herrn Prof. Dr. Thomas Walther und Herrn Prof. Dr. Schönburg für deren Unterstützung meiner klinischen und operativen Ausbildung, deren Vertrauen und für das mir übertragene hohe Maß an Eigenverantwortung.

Auch danke ich besonders Herrn Prof. Dr. Andreas Böning. Herr Professor Böning hat mich seit meiner ersten Lehrveranstaltung an der Justus-Liebig-Universität in Gießen im Jahr 2010 unterstützt und mir ermöglicht mich akademisch weiterzuentwickeln. Seine Hingabe für die Wissenschaft und sein Bestreben nach optimaler Lehre haben mich nachhaltig beeinflusst.

Es ist mir nicht möglich meine Danksagung zu schreiben, ohne meinen Freund und Kollegen Herrn Dr. Heiko Burger zu nennen. Mit Heiko verbindet mich nicht nur die lange und intensive Zeit, die wir zusammen verbracht haben, um die Datengrundlagen für unsere gemeinsamen Publikationen und letztendlich auch für meine Habilitationsschrift zu schaffen. Vor allem verbindet mich mit Heiko eine enge Freundschaft, für die ich sehr dankbar bin.

Und „last but not least“ möchte ich mich bei meiner Familie bedanken. Neben dem beruflichen Umfeld ist das private und familiäre Umfeld der entscheidende Faktor, der mir meine klinische, wissenschaftliche sowie die akademische Laufbahn ermöglicht hat. In diesem Zusammenhang möchte ich meinen Eltern, meiner Mutter Edita und meinem Vater Attila, die mich immer unterstützt und gefördert haben, danken. Mein verstorbener Papa Attila war nicht nur als Mensch für mich ein Vorbild, sondern hatte mich mit seiner Passion und Hingabe für die Wissenschaft auch dauerhaft infiziert. Mein größter Dank gilt aber meiner Frau Ulrike und meinem Sohn Theo, die mich tagtäglich unterstützt haben, mich immer motivierten und mir die Kraft für diese Habilitation gaben.

Danke!

Dr. med. Tibor Ziegelhöffner, PhD.

## Auflistung der Autorenanteile der verwandten Publikationen dieser kumulativen Habilitationsschrift

1. Burger H, Kempfert J, van Linden A, Szalay Z, Schoenburg M, Walther T, Ziegelhoeffer T. Endurance and performance of two different concepts for left ventricular stimulation with bipolar epicardial leads in long-term follow-up. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;60,70-77.

	Burger H.	K. J.	vL. A.	S. Z.	S. M.	W. T.	Ziegelhoeffer T.
Entwicklung und Konzeption	✔						✔
Erarbeitung, Erhebung, Beschaffung, Bereitstellung der Daten	✔						✔
Daten-Analyse und Auswertung	✔						
Interpretation der Daten, Schlussfolgerungen	✔						✔
Verfassen des Manuskripts	✔						✔
Kritische Durchsicht des Manuskripts, Verbesserungsvorschläge, Korrekturen		✔	✔	✔	✔	✔	
Korrespondierender Autor							✔

2. Burger H, Schwarz T, Ehrlich W, Sperzel J, Kloevekom WP, Ziegelhoeffer T. New generation of transvenous left ventricular leads - First experience with implantation of multipolar left ventricular leads. *Exp Clin Cardiol.* 2011;16:23-26.

	Burger H.	S. T.	E. W.	S. J.	K. WP.	Ziegelhoeffer T.
Entwicklung und Konzeption	✔					✔
Erarbeitung, Erhebung, Beschaffung, Bereitstellung der Daten	✔	✔	✔			✔
Daten-Analyse und Auswertung	✔					✔
Interpretation der Daten, Schlussfolgerungen	✔					✔
Verfassen des Manuskripts	✔					✔
Kritische Durchsicht des Manuskripts, Verbesserungsvorschläge, Korrekturen		✔	✔	✔	✔	
Korrespondierender Autor						✔



5. Ziegelhoeffer T, Pecha S, Rahmani R, Thaqi N, Ackermann X, Hakmi S, Choi YH, Burger H. Probability of sinus rhythm conversion and maintenance in cardiac resynchronization therapy patients with atrial fibrillation during 5-year follow-up. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2020;31:2393-2402.

	Ziegelhoeffer T.	P. S.	R. R.	T. N.	A. X.	H. S.	C. YH.	Burger H.
Entwicklung und Konzeption	✓							✓
Erarbeitung, Erhebung, Beschaffung, Bereitstellung der Daten	✓		✓	✓	✓			✓
Daten-Analyse und Auswertung	✓	✓						✓
Interpretation der Daten, Schlussfolgerungen	✓							✓
Verfassen des Manuskripts	✓							✓
Kritische Durchsicht des Manuskripts, Verbesserungsvorschläge, Korrekturen		✓				✓	✓	
Korrespondierender Autor								✓

Dr. med. Tibor Ziegelhöffer, PhD.