

# Kardiale Resynchronisationstherapie mit «Multisite linksventrikulärer Stimulation»

Ardan M. Saguner, Firat Duru, Jan Steffel

Klinik für Kardiologie, Bereich Rhythmologie, Universitäres Herzzentrum Zürich, Schweiz

## Summary

### *Cardiac resynchronisation therapy with multisite left ventricular stimulation*

Up to 30% of patients do not respond to conventional cardiac resynchronisation therapy (CRT). The recently introduced multisite pacing was developed to reduce this number. In multisite pacing, ventricular stimulation is delivered from more than one left ventricular site. This technology instantly improves cardiac haemodynamics, and improves systolic left ventricular function within three months. We here report the first implantation of a multisite pacing CRT device in Switzerland. Future large-scale studies are needed to prove the superiority of this new technology to conventional CRT, also in terms of morbidity and mortality.

*Key words: cardiac resynchronisation therapy (CRT); nonresponder; multisite pacing*

## Einleitung

Die kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) zählt zu den Grundpfeilern der modernen Herzinsuffizienztherapie. Bei der CRT bzw. biventrikulären Stimulation wird jeweils eine Elektrode in den rechten Ventrikel (RV), meist septoapikal, und eine zweite Elektrode in einen Ast des Koronarsinus (CS) entlang der lateralen Wand des linken Ventrikels (LV) platziert. Grosse randomisierte klinische Studien konnten für die CRT wiederholt eine Reduktion der Morbidität und Mortalität bei Patienten mit einer symptomatischen Herzinsuffizienz, einer schwergradig eingeschränkten systolischen linksventrikulären Funktion (EF <35%) und einem breitem QRS-Komplex unter

ausgebauter medikamentöser Therapie nachweisen [1–4]. Dennoch kann der individuelle Nutzen, den der einzelne Patient aus einer CRT zieht, deutlich variieren. In der Tat zeigten bisherige Studien, aber auch der klinische Alltag, dass bis zu 30% der Patienten auf die CRT nicht ansprechen (sog. «NonResponder»). Als Gründe für sog. «NonResponder» werden neben zahlrei-

chen Patienten-assoziierten Faktoren unter anderem eine suboptimale Position der linksventrikulären Elektrode postuliert [5, 6].

Die Suche nach Optimierungsmöglichkeiten der konventionellen CRT haben verschiedene Forschergruppen dazu gebracht, den Effekt der linksventrikulären Stimulation von mehr als einer Lokalisation zu untersuchen. Initiale Versuche erfolgten über die Positionierung einer zusätzlichen Elektrode, was jedoch zu Problemen eben durch Einlage einer zusätzlichen Elektrode führte [7–9]. Interessanterweise haben bereits publizierte Arbeiten gezeigt, dass die hämodynamische Antwort auf eine CRT allein durch empirische Veränderung des Stimulationsorts innerhalb eines Koronarsinusasts, ohne vorgängige Ausmessung der elektromechanischen Verzögerung – z.B. mittels Strain-Echokardiographie – verbessert werden kann [10, 11]. Kürzlich wurde eine quadripolare (vierpolige) LV-Elektrode (Quartet model 1458Q, St. Jude Medical, Inc.) mit drei Ringelektroden (jeweils 20, 30, und 47 mm von der distalen Elektrode entfernt) entwickelt. Mit einem entsprechenden Aggregat der neuesten Generation (St. Jude Medical Quandra Assura mit Multipoint™ Pacing) ist es nun möglich, von zwei Elektrodenpaaren der LV-Elektrode, zusätzlich zur RV-Elektrode, ein grösseres LV-Areal zeitgleich oder leicht zeitversetzt zu erregen (Abb. 1).

## Fallbeschreibung

Wir beschreiben einen 58-jährigen Patienten, der uns aufgrund einer dilatativen Kardiomyopathie unklarer Ätiologie mit einer systolischen LVEF von 25%, einer Dyspnoe NYHA II unter ausgebauter Herzinsuffizienzmedikation (ACE-Hemmer, Betablocker und Aldosteronantagonist) sowie einem kompletten Linksschenkelblock mit einer QRS-Dauer von 140 ms zur Implan-

### Funding / potential

**competing interests:** Ardan Saguner: Educational grants: Biotronik, St. Jude Medical, Sorin. Firat Duru: Research grants: St. Jude Medical, Medtronic, Biotronik, Boston Scientific, Sorin. Jan Steffel: Consulting honoraria: Medtronic, Biotronik, St. Jude Medical, Sorin. Educational grants: St. Jude Medical, Medtronic, Biotronik.

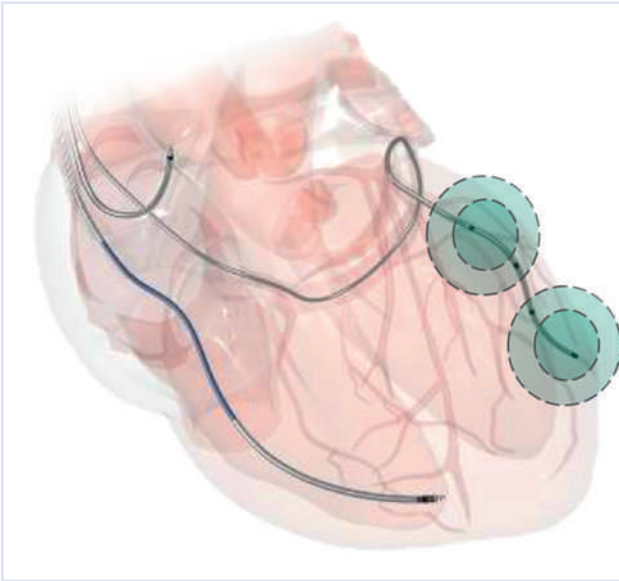
### Correspondence:

PD Dr. Jan Steffel  
Co-Leiter Rhythmologie, Klinik für Kardiologie  
Universitäres Herzzentrum Zürich  
Rämistrasse 100  
CH-8091 Zürich  
Switzerland  
jan.steffel[at]usz.ch

tation eines Device zur kardialen Resynchronisation mit Defibrillator (CRT-D) zugewiesen wurde. Neben der Dyspnoe klagte der Patient über zweimalige Synkopen, die anamnestisch mit rhythmogenen Synkopen vereinbar waren. In einem Holter-EKG konnten nicht-

#### Abbildung 1

Eine neue Möglichkeit der kardialen Resynchronisationstherapie stellt das sog. «Multisite Pacing» dar. Über ein zusätzliches Elektrodenpaar einer 4-poligen transvenös eingelegten linksventrikulären (LV-)Elektrode in einen Ast des Koronarsinus kann simultan an drei verschiedenen Orten der Ventrikel stimuliert werden. (Abdruck mit freundlicher Genehmigung von St. Jude Medical).



anhaltende Kammertachykardien bis zu 10 Schlägen dokumentiert werden.

Wir haben bei diesem Patienten ein CRT-D-Device mit der neuartigen Option des transvenösen «Multisite Pacing» – einer Technologie, die seit kurzem in der Schweiz kommerziell verfügbar ist – erfolgreich implantiert (St. Jude Medical, Quadra Assura MP™, Abb. 2). Die 4-polige LV-Elektrode konnte hierbei problemlos über einen Draht in «Over-the-wire»-Technik distal im Zielgefäß in stabiler Position mit ausreichender Distanz zur RV-Elektrode platziert werden. Die intra- und postoperativen Messwerte zeigten gute Reizschwellen (RV 0,9 Volt (V) / 0,5 ms, LV 0,6 V / 0,5 ms, RA 0,9 V / 0,5 ms) und Sensing-Werte (RV 11,2 mV, LV 28,2 mV, RA 2,7 mV) und auch bei Stimulation mit 5 V trat keine Zwerchfellstimulation auf. Unmittelbar postoperativ wurde das «Multisite Pacing» via LV 1–2 und LV 3–4 aufgrund der weitesten anatomischen Separation dieser Pole aktiviert. Hiermit wurde nahezu synchron (Verzögerung vom distalen Elektrodenpaar der LV-Elektrode zum proximalen Elektrodenpaar, bzw. vom proximalen Elektrodenpaar der LV-Elektrode zur RV-Elektrode jeweils 5 ms) über die distalen bzw. proximalen Pole der LV-Elektrode stimuliert. Abbildung 3 zeigt die entsprechende Antibradykardieprogrammierung des CRT-D vor Austritt. Der peri- und postoperative Verlauf verliefen problemlos. Die erste postoperative Kontrolle des Geräts zeigte eine biventrikuläre Stimulation von 97%. Der Patient konnte wie geplant am Tag nach der Operation in gutem Allgemeinzustand nach Hause entlassen werden.

#### Abbildung 2

Durchleuchtung a.p. (A) und LAO 45° (B) nach Implantation des CRT-D mit der Option des Multisite bzw. MultiPoint™-Pacing (St. Jude Medical, Quadra Assura MP™). Die Einlage der 4-poligen LV-Elektrode (Pfeile) erfolgte konventionell transvenös über die Posterolateralvene des Koronarsinus. Die LV-Elektrode konnte hierbei distal im Zielgefäß in stabiler Position mit ausreichender Distanz zur rechtsventrikulären (RV-)Elektrode (Stern) platziert werden.

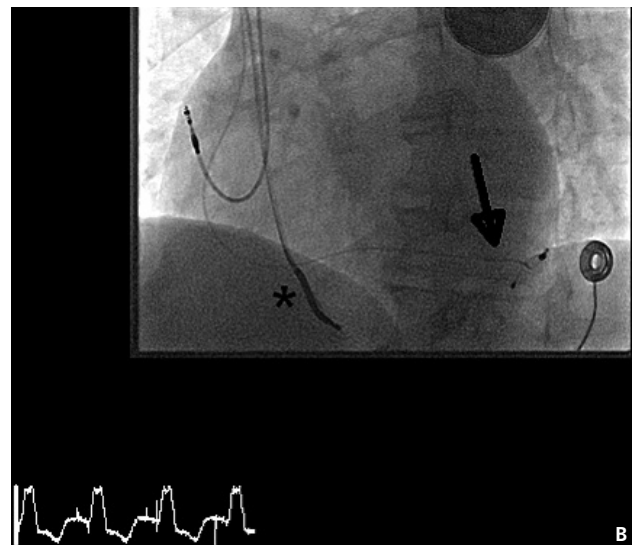
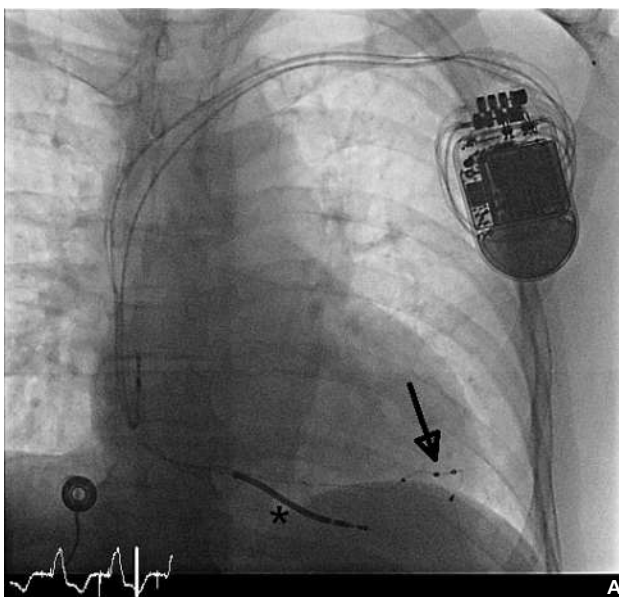


Abbildung 3

Postoperativ wurde das «Multisite Pacing» aktiviert, bei dem nahezu synchron (Verzögerung vom distalen Elektrodenpaar der LV-Elektrode zum proximalen Elektrodenpaar, bzw. vom proximalen Elektrodenpaar der LV-Elektrode zur RV-Elektrode jeweils 5 ms, grosser schwarzer Pfeil) über die distalen bzw. proximalen Pole der LV-Elektrode stimuliert wird. Diese Abbildung zeigt die entsprechende Antibradykardieprogrammierung des CRT-D vor Austritt.

Device	Manufacturer	Model
CRT-D	St. Jude Medical	Quadra Assura MP™ 3371-40Q
A Lead	St. Jude Medical	Tendril™ ST Optim™ 1888TC / 52 cm
RV Lead	St. Jude Medical	Durata™ 7122Q / 65 cm
LV Lead	St. Jude Medical	Quartet™ 1458Q / 86 cm

Basic Operation		Refractories & Blanking			
Mode	▶ DDD	PVARP	↳ 275 ms		
Ventricular Pacing	▶ LV1 → LV2 → RV	MultiPoint™ Pacing PVAB	↳ 150 ms		
LV1 - LV2 Delay	▶ 5 ms	Post-Vent. Atrial Blanking	↳ 70 ms		
LV2 - RV Delay	▶ 5 ms	Rate Responsive PVARP/Ref	↳ Low		
V. Triggering	Off	Shortest PVARP/Ref	↳ 225 ms		
Magnet Response	Normal	AV Pace Refractory	↳ 190/250 ms		
V. Noise Reversion Mode	▶ Pacing Off	A/V Sense Refractory	↳ 93/125 ms		
Episodal Pacing Mode	▶ VVI	Ventricular Blanking	↳ 52 ms		
Sensor	Passive	Ventricular Safety Standby	↳ On		
Threshold (Measured Avg.)	▶ Auto (-0.5) (2.0)	Arrhythmia Unhiding	↳ 3 Intervals		
Slope	▶ 12	PVC Response	↳ Off		
Max Sensor Rate	▶ 135 min <sup>-1</sup>	PMT Response	↳ Atrial Pace		
Reaction Time	Fast	PMT Detection Rate	↳ 110 min <sup>-1</sup>		
Recovery Time	Medium				
Rates		AT/AF Detection & Response			
Base Rate	▶ 45 min <sup>-1</sup>	Auto Mode Switch	↳ DDIR		
Rest Rate	↳ Off	AMS V. Triggering	↳ Off		
Max Sensor Rate	▶ 135 min <sup>-1</sup>	A. Tachycardia Detection Rate	↳ 180 min <sup>-1</sup>		
Max Track Rate	▶ 130 min <sup>-1</sup>	AMS Base Rate	↳ 65 min <sup>-1</sup>		
Hysteresis Rate	↳ Off	AF Suppression™	↳ Off		
2:1 Block Rate	178 min <sup>-1</sup>				
Delays					
Paced AV Delay	▶ 130 ms				
Sensed AV Delay	▶ 100 ms				
Rate Responsive AV Delay	↳ Off				
Neg. AV Hysteresis/Search	↳ Off				
Capture & Sense		A	RV	LV1	LV2
Cap Confirm	↳ Monitor		▶ Off	▶ Off	
Backup Pulse Configuration	Bipolar				
Search Interval	8 hours				
Pulse Amplitude (Safety Margin)	↳ 2.5 V (3.3-1)	↳ 2.5 V (3.3-1)	↳ 2.0 V (3.2-1)	↳ 2.5 V	
Pulse Width	↳ 0.5 ms	↳ 0.5 ms	↳ 0.5 ms	↳ 0.5 ms	
AutoSense	↳ On	On			
Sensitivity	Auto ④	Auto ④			

Sechs Wochen nach der Implantation wurde eine erste geplante Kontrolle durchgeführt. Echokardiographisch zeigte sich eine synchrone Kontraktion beider Ventrikel (Bestätigung der Synchronizität mit Gewebsdoppler) und ein ideales LV-Füllungsmuster unter der aktuellen Programmierung. Klinisch zeigte sich eine subjektive Beschwerdebesserung.

## Diskussion

Bis zu 30% der Patienten sprechen nicht auf die bisherige CRT an (sog. «Non-Responder»). Um dies zu verbessern, wurde kürzlich das sog. «Multisite Pacing», also die simultane linksventrikuläre Stimulation von zwei Positionen entwickelt. Ein entsprechendes CRT-Device (Unify Quadra MP™ oder Quadra Assura MP™ CRT-D) ist durch ein Software-Upgrade in der Lage, via einer quadripolaren (vierpoligen) transvenös eingelegten Elektrode von jeweils zwei Elektrodenpaaren

der LV-Elektrode zusätzlich zur RV-Elektrode simultane Stimulationsimpulse abzugeben, um so synchron ein grösseres LV-Areal erreichen zu können (Abb. 1).

Das Handling der linksventrikulären Elektrode gestaltete sich hierbei problemlos, nicht zuletzt, da dieses Modell bereits seit mehr als 2 Jahren verfügbar ist und sich nicht von den bisher verwendeten unterscheidet. Dasselbe gilt für das eigentliche Device, welches dem bekannten Unify-CRT-Gerät entspricht. Die korrekte Programmierung des Devices hingegen erfordert, wie die CRT-Programmierung im Allgemeinen, eine grössere Erfahrung, um die Funktionalität vollständig auszuschöpfen. Gleichwohl ist die Bedienung als solche verhältnismässig einfach und intuitiv nachvollziehbar.

In kürzlich vorgestellten Arbeiten an wenigen Patienten konnte durch «Multisite Pacing» sowohl eine akute hämodynamische Verbesserung [12–14], als auch eine Verbesserung der systolischen LVEF nach 3 Monaten erzielt werden [15]. Demgegenüber steht ein höherer Stromverbrauch des neuen Devices (durch die doppelte LV-Stimulation), was die Lebensdauer der Batterie je nach Reizschwelle deutlich reduzieren kann. Auch gibt es Hinweise, dass die (epikardiale, da via Koronarvene erfolgte) linksventrikuläre Stimulation mit einem erhöhten Risiko von Rhythmusstörungen assoziiert ist – ein Risiko, das sich bei dualer LV-Stimulation nochmals potenzieren könnte. Es ist daher durchaus sinnvoll, Patienten mit Multisite-fähigem CRT-D primär eine konventionelle linksventrikuläre Stimulation zu programmieren, und erst im Fall einer «Non-Response» auf Multisite-Pacing zu wechseln. Zukünftige Studien an grösseren Patientenkollektiven werden zeigen müssen, ob nach den ersten vielversprechenden Resultaten dieser innovativen Technologie diese auch a priori einen entscheidenden Vorteil gegenüber der konventionellen biventrikulären Stimulation hinsichtlich einer Verbesserung harter klinischer Endpunkte bringen wird. Das «Multisite Pacing» hat sicher das Potential, eine attraktive Alternative, insbesondere bei sog. Non-Respondern, nach Versagen einer konventionellen CRT-Therapie darzustellen.

## Literatur

- 1 Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2002;346:1845–53.
- 2 Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2004;350:2140–50.
- 3 Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352:1539–49.
- 4 Steffel J, Milosevic G, Hurlimann A, Krasniqi N, Namdar M, Ruschitzka F, et al. Characteristics and long-term outcome of echocardiographic super-responders to cardiac resynchronisation therapy: ‘real world’ experience from a single tertiary care centre. *Heart*. 2011;97:1668–74.
- 5 Pappone C, Rosanio S, Oreto G, Tocchi M, Gulletta S, Salvati A, et al. Cardiac pacing in heart failure patients with left bundle branch block: impact of pacing site for optimizing left ventricular resynchronization. *Ital Heart J*. 2000;1:464–9.
- 6 Tuccillo B, Muto C, Iengo R, Accadia M, Rumolo S, Canciello M, et al. Presence of left ventricular contractile reserve, evaluated by means of dobutamine stress-echo test, is able to predict response to cardiac resynchronization therapy. *J Interv Card Electrophysiol*. 2008;23:121–6.
- 7 Leclercq C, Gadler F, Kranig W, Ellery S, Gras D, Lazarus A, et al. A randomized comparison of triple-site versus dual-site ventricular stimulation in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:1455–62.
- 8 Padeletti L, Colella A, Michelucci A, Pieragnoli P, Ricciardi G, Porciani MC, et al. Dual-site left ventricular cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol*. 2008;102:1687–92.
- 9 Sanaa I, Franceschi F, Prevot S, Bastard E, Deharo JC. Is there a need for more than one left ventricular lead in some patients? *Europace*. 2009;11(Suppl 5):v29–31.
- 10 Gold MR, Auricchio A, Hummel JD, Giudici MC, Ding J, Tockman B, et al. Comparison of stimulation sites within left ventricular veins on the acute hemodynamic effects of cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm*. 2005;2:376–81.
- 11 Bogaard MD, Doevendans PA, Leenders GE, Loh P, Hauer RN, van Wesel H, et al. Can optimization of pacing settings compensate for a non-optimal left ventricular pacing site? *Europace*. 2010;12:1262–9.
- 12 Buckingham TA, Candinas R, Duru F, Pagotto E, Schonbeck M, Amann FW, et al. Acute hemodynamic effects of alternate and combined site pacing in patients after cardiac surgery. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1999;22:887–93.
- 13 Ginks MR, Duckett SG, Kapetanakis S, Bostock J, Hamid S, Shetty A, et al. Multi-site left ventricular pacing as a potential treatment for patients with postero-lateral scar: insights from cardiac magnetic resonance imaging and invasive haemodynamic assessment. *Europace*. 2012;14:373–9.
- 14 Thibault B, Dubuc M, Khairy P, Guerra PG, Macle L, Rivard L, et al. Acute haemodynamic comparison of multisite and biventricular pacing with a quadripolar left ventricular lead. *Europace*. 2013;15:984–91.
- 15 Calovic Z, Pappone C, Amarild C, McSpadden L, Ryu K, Baldi M, et al. Improvement in 3-month Echocardiographic Response with Multisite Left Ventricular Pacing in Cardiac Resynchronisation Therapy Patients. *Heart Rhythm Congress*. 2013;Poster Session PO02.