

Herzschr Elektrophys 2018 · 29:340–348  
<https://doi.org/10.1007/s00399-018-0605-8>  
 Eingegangen: 8. August 2018  
 Angenommen: 10. September 2018  
 Online publiziert: 8. November 2018  
 © Der/die Autor(en) 2018



C. Butter · S. Fehrendt · V. Möller · M. Seifert

Immanuel Klinikum Bernau und Herzzentrum Brandenburg, Abteilung für Kardiologie, Hochschulklinikum der Medizinischen Hochschule Brandenburg, Bernau, Deutschland

# Sondenlose endokardiale linksventrikuläre Stimulation

## WiSE™ CRT-System: Alternative zu herkömmlichen Verfahren

### Herzinsuffizienz und Resynchronisation

Die chronische Herzinsuffizienz zählt in Deutschland zu den häufigsten Diagnosen bei stationären Behandlungen. Im Jahr 2015 war sie laut statistischem Bundesamt mit 47.414 Fällen (13,3%) die dritthäufigste, bei Frauen sogar die zweithäufigste Todesursache in Deutschland. Die Inzidenz zeigt eine starke Altersabhängigkeit und schwankt zwischen 1 und 5 Fällen pro 1000 Einwohner und Jahr; die Prävalenz liegt bei 3–21 Fällen pro 1000 Einwohner [1]. Ebenso zeigt der Linksschenkelblock bei Patienten mit reduzierter linksventrikulärer systolischer Funktion (LVEF  $\leq 40\%$ ) eine klare Altersabhängigkeit. So findet man in dieser Gruppe einen Anteil von 20% bei einem Patientenalter  $\leq 65$  Jahre und von 28% bei einem Alter  $\geq 80$  Jahre [2].

Unter der Voraussetzung einer bereits länger bestehenden optimalen medikamentösen Behandlung mit Ausschöpfung aller kausalen Therapien gehört die kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) bereits seit vielen Jahren zu den etablierten gerätebasierten Therapien bei Patienten mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF  $< 35\%$ ) und prolongiertem QRS-Komplex (QRS  $> 130$  ms) [3]. Die Empfehlungen der aktuellen Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie zur Behandlung der akuten und chronischen Herzinsuffizienz aus dem Jahr 2016 differenzieren dabei zwischen dem Linksschenkelblock und unspezifischen QRS-Verbreiterungen [4]. So wird beispielsweise unter der

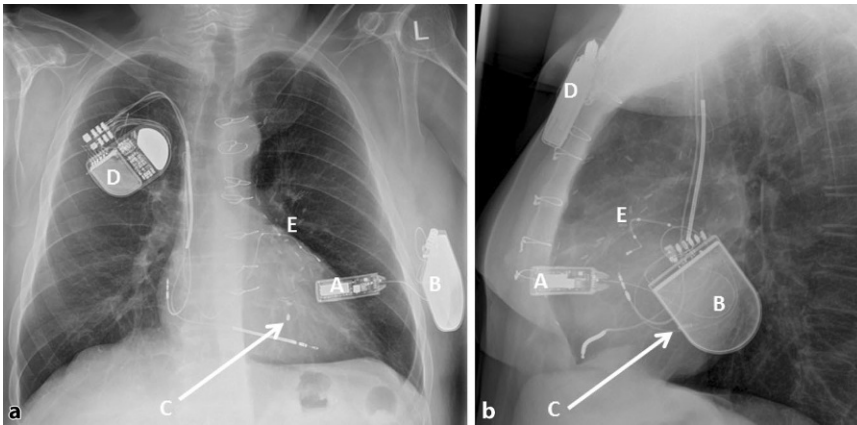
Voraussetzung einer optimalen medikamentösen Therapie, Sinusrhythmus und einer symptomatischen Herzinsuffizienz ab NYHA II eine CRT im Bereich QRS  $\geq 130$ –150 ms ohne Linksschenkelblock eher nicht empfohlen (Empfehlungsgrad IIb), aber bei Linksschenkelblock  $\geq 150$  ms unbedingt empfohlen (Empfehlungsgrad I; [4]). Unter diesen Voraussetzungen bleibt die CRT die einzige gerätebasierte Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz, die eine Symptomverbesserung (NYHA-Klasse, Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle), Reduktion der neurohumoralen Aktivierung (NT-proBNP-Level), sowie eine Verbesserungen der linksventrikulären echokardiographischen Parameter in vielen multizentrischen, randomisierten und kontrollierten Studien unter Beweis stellte [5, 6]. Die CRT ist dabei in Kombination mit einer optimierten medikamentösen Therapie in der Lage, eine deutliche Reduktion der Gesamtmortalität zu bewirken [7, 8].

### CRT Upgrade – ein bedeutendes Kollektiv

Patienten mit reduzierter linksventrikulärer Funktion (LVEF  $\leq 40\%$ ), hohem rechtsventrikulären Stimulationsanteil sowie persistierender symptomatischer Herzinsuffizienz NYHA III trotz optimaler medikamentöser Therapie profitieren ebenfalls von der CRT [4]. Dies ist für viele Patienten mit vorhandenem Schrittmacher- oder implantierbarem Defibrillatorsystem (ICD) und persistierender Herzinsuffizienz von Relevanz.

Die häufig als „CRT Upgrade“ klassifizierten Patienten wurden in großen prospektiven, randomisierten Studien meist ausgeschlossen. Dennoch profitieren diese Patienten von einer CRT. Im European CRT Survey machte diese Patientengruppe insgesamt 28% (692 von 2367 CRT-Implantationen) aller CRT-Implantationen in Europa aus [9]. Auch im aktuellen European CRT Survey II machen diese Patienten einen Anteil von 23% (2396 von 11.088 CRT-Implantationen) aus [10]. CRT-Upgrade-Patienten sind im Vergleich zu De-novo-CRT-Patienten älter, haben häufiger eine ischämische Kardiomyopathie, Vorhofflimmern sowie eine reduzierte Nierenfunktion, sind symptomatischer bei Herzinsuffizienz und haben höhere Level des N-terminalen proBNP („pro-brain natriuretic peptide“; [10]).

Aus klinischer und technischer Sicht sind diese Implantationen oft anspruchsvoller als De-novo-Implantationen. Als Gründe lassen sich höhere Präparationszeiten, Thrombosen im Bereich der Zugangswege sowie längere Röntgenzeiten nennen [10]. Dem identischen klinischen Erfolg einer konventionellen „Upgrade-Prozedur“ stehen jedoch die damit assoziierten prozedurbezogenen Komplikationen, wie die erneute Eröffnung der bereits vorhandenen Implantattasche, die Präparation von Narbengewebe, die Zugangsschwierigkeiten bei stenosierter oder verschlossener V. subclavia, das Risiko der Verletzung der vorhandenen Sonden und das letztlich damit verbundene erhöhte Infektionsrisiko



**Abb. 1** ▲ Röntgen-Thorax (a p.-a. und b seitlich) eines Patienten mit Zustand nach CRT-D-Extraktion bei Infektion links, Thrombose der V. subclavia links und 2. externer CRT-D-Implantation rechts (D) mit anterolateraler konventioneller IS-4-Elektrode (E) bei Thrombose der posterolateralen Zielvene. Zu sehen ist das implantierte WISE™ CRT-System mit A Transmitter, B Batterie, C linksventrikulärer Elektrode mit posterolateral-basaler Position



**Abb. 2** ◀ WISE™ CRT-Transmitter, zweite Generation. CRT Kardiale Resynchronisationstherapie. (Mit freundl. Genehmigung der Firma EBR Systems Inc.)

bei Hämatomentwicklung, insbesondere unter Antikoagulation, gegenüber.

### Non-Responder und mögliche Ursachen

Seit Einführung der CRT in die klinische Medizin ist bekannt, dass einige Patienten nicht von der Therapie profitieren. Bereits seit Beginn der Therapie werden diese Patienten als sog. Non-Responder bezeichnet. Trotz jahrzehntelanger Erfahrung mit der CRT gibt es nach wie vor keine einheitliche Definition von Therapieversagern. Häufig werden klinische Parameter, wie NYHA-Klasse oder 6-min-Gehtest, echokardiographische Parameter, neurohumorale Aktivierung, klinische Bewertungsskalen wie der Minnesota Living with Heart Failure Score, zur Bewertung von Respondern verwendet.

Abhängig von der jeweiligen Definition schwankt die Rate zwischen 15 und 48 % [11]. In einer Metaanalyse von 150 CRT-Publikationen wurde eine mittlere Non-Responder-Rate von 34 % errechnet [12].

Es gibt diverse Faktoren, die für ein fehlendes Ansprechen auf die CRT in Frage kommen. Bereits eine falsch beurteilte elektrische Asynchronie bei der Indikationsstellung, narbenabhängige, nicht zu korrigierende mechanische Asynchronien, z. B. bei einer ischämischen Kardiomyopathie, oder eine schwere Mitralregurgitation sind mögliche Faktoren [13]. Häufig sind jedoch anatomische Gegebenheiten, wie das Fehlen einer posterolateralen Koronarsinusvene (CS) oder eine frustrane Erreichbarkeit der Zielvene mit einer Stimulationselektrode (3–22 %; [14]),

instabile Positionen der linkskoronaren Elektrode, hohe Reizschwellen (2–10 %; [14]) oder eine niedrige Schwelle der Phrenikusstimulation [15], Ursache für einen ausbleibenden Therapieerfolg der CRT. Quadripolare CS-Elektroden habe eine höhere Flexibilität im Vergleich zu bipolaren Elektroden, was Reizschwelle und Erregung des N. phrenicus angeht. Es verbleiben jedoch auch 2–3 % sondenassoziierte Komplikationen mit quadripolaren Elektroden [16]. Ferner können Fehler in der Geräteprogrammierung, wie eine anodale rechtsventrikuläre Stimulation, inkorrekt angewandte Algorithmen, Mode-Switch-Oszillationen, Fernfeldphänomene, ebenso wie diverse supraventrikuläre oder ventrikuläre Herzrhythmusstörungen ein fehlendes Ansprechen auf die CRT erklären.

Eine schwere Mitralregurgitation ist nicht selten bei CRT-Patienten (20–25 %) und mit einer signifikant schlechteren Prognose assoziiert [17]. Wenn diese schwere Mitralregurgitation nicht durch die CRT verbessert werden kann, so profitieren diese Patienten ebenfalls nicht ausreichend von der Therapie [18]. Konsequenterweise haben diese Patienten mit einer Mitralregurgitation  $\geq 2$ . Grades trotz CRT ein signifikant schlechteres Überleben [19, 20].

### Langzeitkomplikationen und Reimplantation

Das Risiko für Geräte- und Elektrodeninfektionen sowie einer möglichen resultierenden Endokarditis steigt mit der Zeit der CRT, meist bedingt durch die notwendigen Gerätewechsel oder mögliche Revisionseingriffe [21–24]. Als Behandlung dieser Komplikationen bleibt nur die vollständige Systemextraktion [25–28] oder eine Verlagerung des Systems von der linken zur rechten Thoraxseite. Nach der Konsolidierung der Infektion ist eine CRT-Reimplantation meist schwieriger. Verschlussene Zugangswege der Vv. subclaviae, der V. cava superior oder einer geeigneten CS-Vene sind häufig Gründe dafür [29–31]. Alternative CRT-Verfahren, unabhängig von den klassischen Zugangswegen, sind in diesen Szenarien immer attraktiv.

## Epikardiale vs. endokardiale linksventrikuläre Stimulation

Obwohl die epikardiale Stimulation aus einer Koronarsinusvene der konventionellen CRT ihre Effektivität unter Beweis gestellt hat und als Goldstandard bezeichnet werden kann, gibt es einige Faktoren, die für eine endokardiale Stimulation sprechen. Zunächst ist die physiologische Erregungsausbreitung stets von endo- nach epikardial gerichtet. Somit ist die konventionelle epikardiale linksventrikuläre Stimulation mit einer weniger physiologischen Erregungsausbreitung assoziiert.

Kleinere Studien haben einen Vorteil für die endokardiale linksventrikuläre Stimulation gezeigt [32–34]. So zeigt die endokardiale linksventrikuläre Stimulation signifikant geringere Erregungsdispersionen in Form schmalerer QRS-Breiten im Vergleich zu epikardialer linksventrikulärer Stimulation [35, 36].

Jedoch ist die endokardiale linksventrikuläre Stimulation mittels konventioneller Elektroden, über einen transseptalen Zugang, trotz lebenslanger Antikoagulation mit höheren thromboembolischen Komplikationen assoziiert [37]. Dies ist bis heute, neben der anspruchsvolleren Implantation, einer der Hauptgründe, warum sich die konventionelle endokardiale linksventrikuläre Stimulation trotz positiver Daten aus einer multizentrischen Studie klinisch nicht durchsetzen konnte [38, 39].

## WiSE™: die kabellose CRT-Technologie

Das WiSE™ CRT-System („wireless stimulation endocardial system“, EBR Systems Inc., Sunnyvale, CA, USA), auch als WiCS („wireless cardiac stimulation system“) bekannt, besteht aus 3 Komponenten (A, B, C).

Der Ultraschall Transmitter (A) sendet Ultraschall an eine Elektrode (C) im linken Ventrikel, welche die Ultraschallwellen in ein elektrisches Stimulationspotenzial umwandelt. Der Transmitter ist über ein Kabel mit der Batterie (B) verbunden, welche als Energiequelle dient (▣ Abb. 1).

Herzschrittmacherelektrophys 2018 · 29:340–348 <https://doi.org/10.1007/s00399-018-0605-8>  
© Der/die Autor(en) 2018

C. Butter · S. Fehrendt · V. Möller · M. Seifert

## Sondenlose endokardiale linksventrikuläre Stimulation. WiSE™ CRT-System: Alternative zu herkömmlichen Verfahren

### Zusammenfassung

Nach wie vor gibt es Limitationen der konventionellen kardialen Resynchronisationstherapie (CRT). Trotz 6-monatiger Therapie haben 20–40 % der CRT-Patienten keinen klinisch signifikanten Benefit; die Gründe dafür sind vielfältig. Eine endokardiale linksventrikuläre (LV) Stimulation ruft, anders als die konventionelle epikardiale Stimulation über die Koronarvenen, eine der physiologischen Erregung näherkommenden Erregung hervor. Dabei sind eine geringere Dispersion der De- und Repolarisation, nachweisbar in Form und Breite des QRS-Komplexes, sowie bessere klinische Ergebnisse der Resynchronisation möglich. Das WiSE™ CRT-System („Wireless stimulation endocardial system“, EBR Systems Inc., Sunnyvale, CA, USA), bietet die Möglichkeit der sondenlosen,

endokardialen LV-Stimulation, welche von einem konventionellen rechtsventrikulären Co-Implantat getriggert wird. Mehrere Machbarkeitsstudien mit dem System bei Patienten mit frustranter, konventioneller linksventrikulärer Elektrodenimplantation/-fehlfunktion oder auch bei Patienten ohne klinische Verbesserung trotz laufender konventioneller CRT zeigten signifikante Verbesserungen. Das WiSE™ CRT-System ist eine innovative Technologie mit nachgewiesener klinischer Sicherheit und vielversprechender Effektivität.

### Schlüsselwörter

Kardiale Resynchronisationstherapie · Herzinsuffizienz · Implantation · Ultraschall · QRS-Komplex

## Leadless endocardial ultrasound based left ventricular stimulation. WISE CRT System: alternative to conventional methods

### Abstract

There are still several limitations in delivering cardiac resynchronization therapy (CRT). After 6 months, 20–40% of patients fail to have clinical benefit due to various reasons. Endocardial stimulation rather than conventional epicardial pacing has been shown to be more physiological, improves electrical stimulation of the left ventricle (LV), has less dispersion of electrical activity and results in better resynchronization. The WiSE™ CRT System („Wireless stimulation endocardial system“, EBR Systems, Sunnyvale, CA, USA) provides an option for wireless, LV endocardial pacing triggered by a conventional right ventricular pacing spike from a co-implant. The

feasibility of the WiSE™ CRT System has been successfully demonstrated in a population of failed cardiac resynchronization patients with either failed implantation of a conventional system, nonresponse to conventional therapy or upgrade from pacemaker or defibrillator, where a conventional system was not an option. The WiSE™ CRT System is an innovative technology with promising safety, performance and preliminary efficacy.

### Keywords

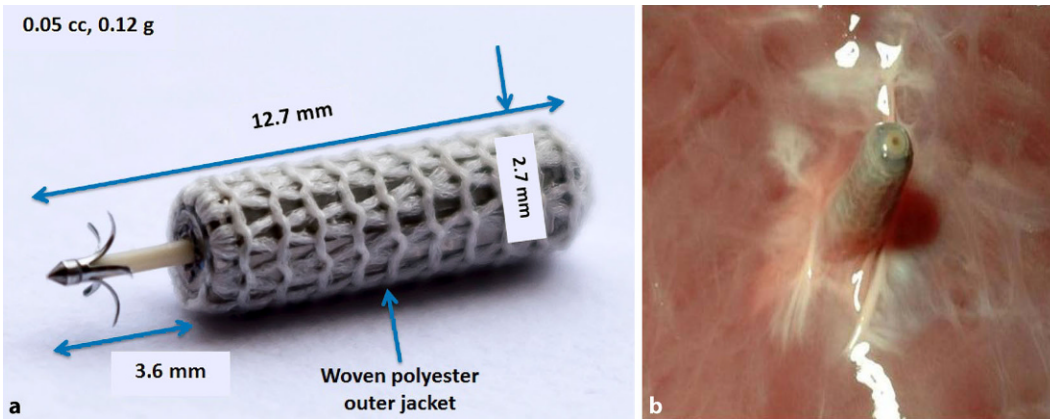
Cardiac resynchronization therapy · Heart failure · Implantation · Ultrasound · QRS complex

Der Transmitter nimmt den vorher definierten rechtsventrikulären (RV) Stimulationsspike des Co-Implantats über Sensoren wahr (▣ Abb. 2).

Mit einer sehr kurzen technischen Verzögerung (3–10 ms) sendet der Transmitter nun einen vorprogrammierten Ultraschallimpuls akustisch zur Elektrode. Die Elektrode konvertiert die Ultraschallenergie in elektrische Energie, welche zur Erregung des linken

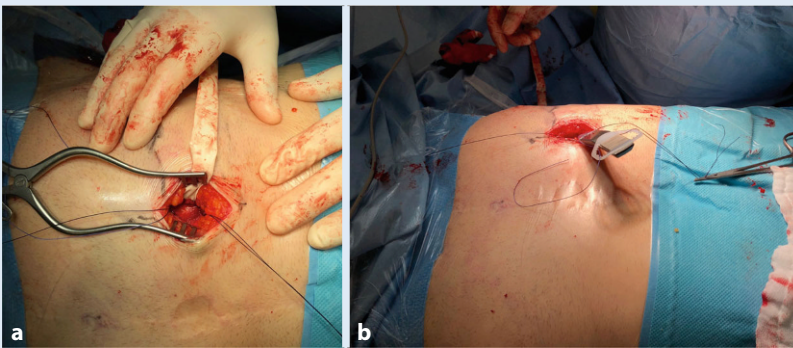
Ventrikels genutzt wird. Aufgrund des endokardialen Stimulationsortes kann so von einer simultanen, biventrikulären Stimulation gesprochen werden. Dabei sind alle verfügbaren kardialen Stimulationssysteme (sowohl Schrittmacher als auch Defibrillatoren), sowie sog. „leadless“ (sondenlose) Schrittmachersysteme aller auf dem Markt befindlichen Hersteller als Co-Implantat möglich. Einzige Ausnahme ist der subkutan implantier-





**Abb. 3** ◀ **a** WiSE™ CRT-Elektrode mit 5 Nitinol-Widerhaken und Polyesterüberzug für die endokardiale Implantation. **b** Vollständige Endothelialisierung 4 Wochen nach Implantation im Schwein. (a Mit freundl. Genehmigung von EBR Systems Inc.)

Volumen (Gehäuse)	6 cc
Breite x Länge x Tiefe (Gehäuse)	17,4 × 83,0 × 6,8 mm
Länge x Durchmesser – Volumen (Kabel)	300 mm × 4 mm (12F) – 4 cc
Gewicht	22,8 g
Winkel	16°



**Abb. 4** ▲ **a** Präparation des 6. Interkostalraums (ICR) und Vorlage der Fixierungsfäden. **b** Einführen des Transmitters. Tunnel des Kabels zur Batterietasche

te ICD (S-ICD), welcher derzeit keine ventrikuläre Stimulation ermöglicht.

Als Fixierung der Elektrode dienen 5 Widerhaken aus Nitinol. Der Elektrodenkörper ist mit einem gewebten Polyesterüberzug versehen, welcher eine schnelle Endothelialisierung fördert.

Die links-endokardial platzierte Elektrode (C) mit 12,7 mm Länge und 2,7 mm Durchmesser wandelt vom Transmitter gesendete Ultraschallwellen in Stimulationsenergie um, ist jedoch ansonsten passiv (▣ **Abb. 3**).

## Implantationsverfahren

Neben der Überprüfung der CRT-Indikation und entsprechender Aufklärung muss vor Implantation ein Ultraschall-screening der Interkostalräume (ICR) 5

und 6, in Einzelfällen auch 4 oder 7, erfolgen. Hier wird ein sog. „acoustic window“ vermessen, ein von Rippen- und Lungengewebe freier Bereich, in dem auch bei Inspiration die Lunge das Herz nicht verdeckt und der Ultraschall ungehindert den linken Ventrikel erreicht. Die minimale Größe dieses „acoustic window“, über dem der Transmitter implantiert wird, beträgt 1 × 2,5 cm. Bei der Vermessung wird zunächst mit einem Linearschallkopf von parasternal ausgehend nach links lateral die Breite des Interkostalraums bestimmt. Vom diesem Punkt aus, an dem die Rippen 1 cm separieren, wird folgend mit einem konventionellen Echokardiographieschallkopf ein mindestens 2,5 cm langer Bereich ermittelt, welcher bei In- und Expiration frei von Lungenver-

schattung ist. Dies erfolgt sowohl in Rücken- und Rechtsseitenlage als auch im Sitzen oder Stehen, um später eine körperhaltungsunabhängige Funktion zu gewährleisten.

Wurde eine geeignete Stelle für den Transmitter bestimmt, sollte die Distanz bis zum möglichen Implantationsort der Elektrode 10–11 cm nicht überschreiten, um die Intensität des Ultraschalls zu optimieren und somit den Energiebedarf des Systems so gering wie möglich zu halten. Des Weiteren wird im Rahmen einer konventionellen echokardiographischen Untersuchung ein Wanddiameter am potenziellen Implantationsort der Elektrode von ≥5 mm überprüft. Zusätzlich kann dann mittels echokardiographischer Speckle-Tracking-Bildintegration eine radiale Strain-Analyse zur Definition der optimalen linksventrikulären Stimulationsregion durchgeführt werden [40].

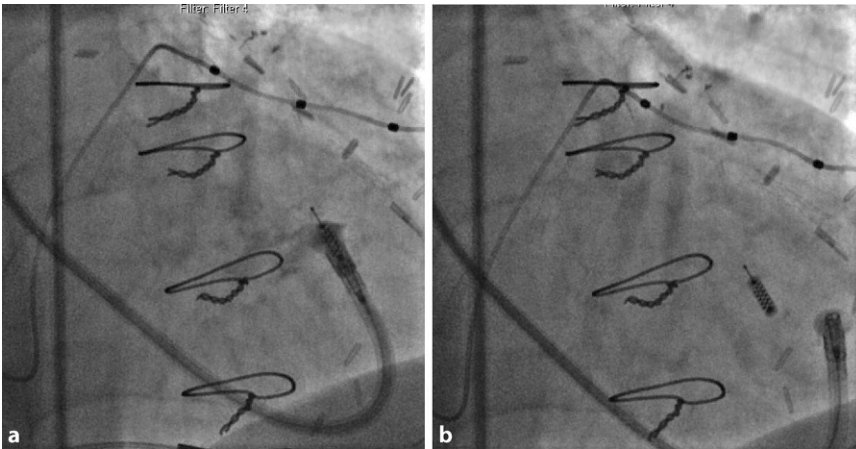
Die gesamte Implantationsprozedur kann in 2 Abschnitte unterteilt werden: die chirurgische Implantation des Transmitters mit der Batterie und die interventionelle Implantation der Elektrode.

Die Autoren führen im Interesse von kurzen Vorbereitungsphasen sowie optimal abgestimmter Steuerung der Antikoagulation beide Prozeduren an 2 aufeinanderfolgenden Tagen durch. In einigen Zentren werden beide Prozeduren hintereinander an einem Tag durchgeführt.

Die Implantation des Transmitters kann z. B. in einer Propofol- und Fentanyl-Analgesiedierung und Lokalanästhesie erfolgen. Nach entsprechender Markierung des „acoustic window“ wird ein



**Abb. 5** ◀ Der mit Kontrastmittel gefüllte Ballon an der Spitze der steuerbaren Schleuse mit vormontierter Elektrode am Innenkatheter. (Mit freundl. Genehmigung von EBR Systems Inc.)



**Abb. 6** ▲ **a** Elektrodenverankerung und Kontrastmittelgabe an der lateralen, midbasalen linksventrikulären Wand mit der 12-Fr-Einführungsschleuse inkl. 8-Fr-Innenkatheter mit vormontierter Elektrode in einer RAO-Projektion. **b** Nach Lösen der Elektrode vom Innenkatheter. Die anterobasal implantierten IS-4-Elektroden des konventionellen CRT-Systems sind ebenfalls sichtbar

ca. 4 cm langer vertikaler Hautschnitt und eine tiefe Präparation bis auf die Interkostalmuskulatur durchgeführt (▣ Abb. 4). Mit Hilfe eines steril bezogenen kardialen Schallkopfes wird in der Tasche nun noch einmal die ideale Position für die Implantation des Transmitters bestätigt.

Ferner wird in der linken midaxillaren Linie ebenso ein ca. 7–8 cm langer Schnitt für die Batterietasche mit Präparation bis zur Serratusfaszie ausgeführt. Von der dargestellten Interkostalmuskulatur ausgehend, wird dann entlang des Rippenbogens ein Kanal in Richtung Batterietasche getunnelt, welcher dem Verbindungskabel des Transmitters an die Batterie dient. Folgend wird der Transmitter in den ICR eingebracht und mit 2–4 vorgelegten Annähten am Rippenknorpel an den entsprechenden Flügeln fixiert (▣ Abb. 4). Nach Anschluss des Kabels wird die Batterie in die Tasche ein-

gebracht und mit 2 vorgelegten Nähten fixiert. Mit entsprechendem schichtweisem Wundverschluss wird dieser chirurgische Eingriff abgeschlossen.

Die Implantation der Elektrode erfolgt in entsprechender Lokalanästhesie und hoher Punktion der A. femoralis communis rechts. Nach Einbringen eines geeigneten arteriellen Verschlusssystems (z. B. 2 × 6 F ProGlide System, Abbot Vascular Inc., USA) wird die Implantationsschleuse (Länge: 110 cm, steuerbar; ▣ Abb. 5) über eine 12-Fr-Schleuse mittels Pigtail-Katheter und langem 180-cm-Soft-tip-Draht (0,032–35''), retrograd in den linken Ventrikel vorgebracht. Während der Prozedur soll eine „activated clotting time“ von 200 s nicht unterschritten werden, die Heparin-gabe erfolgt nach Bedarf.

Sollte der retrograde Zugangsweg nicht möglich sein (periphere arterielle

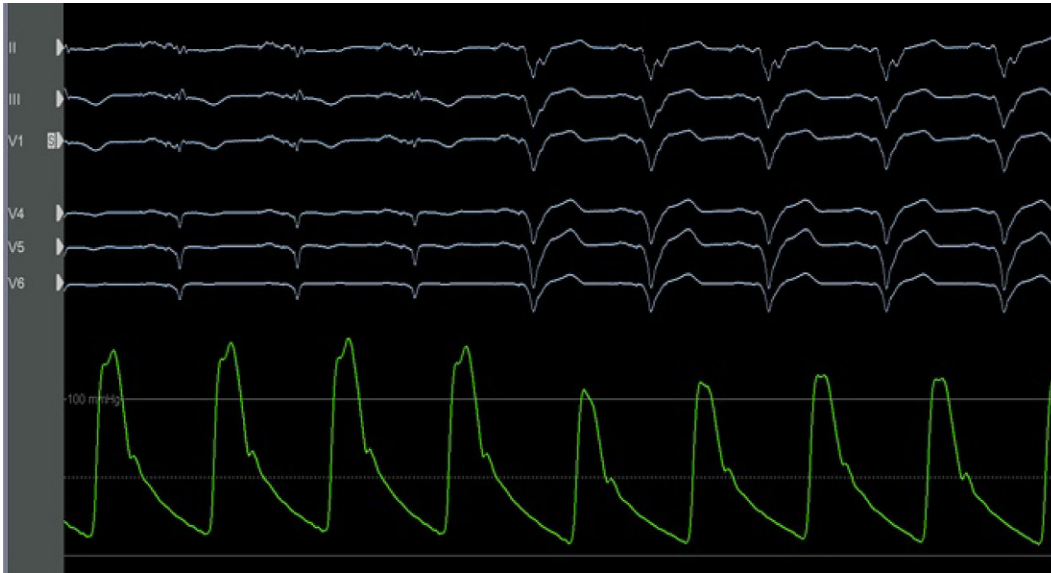
Verschlusskrankheit [pAVK], mechanischer Aortenklappenersatz), kann der Zugang in den linken Ventrikel auch über eine transeptale Punktion erfolgen [45].

Die Implantationsschleuse verfügt über einen mit Kontrastmittel zu füllenden Ballon an der Spitze. Dieser atraumatische Ballon dient der besseren Darstellung der Schleusenspitze unter Fluoroskopie beim Auffinden einer möglichst senkrechten Position an der lateralen freien Wand.

Danach wird der Katheter mit der vormontierten Elektrode über die steuerbare Schleuse an eine wandnahe Position gebracht. Zur Optimierung der Elektrodenposition sind bekannte Methoden wie QLV-Intervall [41], echokardiographisches oder elektroanatomisches Mapping möglich [40]. Unter Kontrastmittelgabe, Wahrnehmungs- und Reizschwellenmessungen wird eine optimale Elektrodenposition gesucht. Nach entsprechender Kontrolle der elektrischen Eigenschaften der Position sowie Bestätigung eines adäquaten Abstands und Winkels zum Transmitter wird die Elektrode dort folgend (▣ Abb. 6) verankert. Die Elektrode selbst verfügt über eine Nadel mit 5 integrierten Widerhaken, die komplett im Myokard fixiert werden muss (▣ Abb. 3). Nach Bestätigung der elektrischen Parameter wird die Elektrode vom Kathetersystem abgekoppelt; eine Umpositionierung ist nun nicht mehr möglich. Abschließend wird das komplette Kathetersystem wieder entfernt. Es folgen Gefäßverschluss, Kontrolle und Endprogrammierung des WiSE™ CRT-Systems, sowie des Co-Implantats (▣ Abb. 7).

## Studienlage

Die ersten WiSE™ CRT-Implantationen begannen bereits im Jahr 2011 [42], damals noch mit einem größeren Transmitter und einer Schleuse ohne atraumatischen Ballon. In der ersten klinischen WiSE™ CRT First-In-Men-Studie wurden 17 Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz, CRT-Indikation und frustraner konventioneller CRT-Implantation eingeschlossen [43]. Bei 13 (76,5%) der 17 Patienten konnte das System erfolgreich implantiert werden. Intraoperativ



**Abb. 7** ◀ EKG-Ableitungen von oben II, III, V1, V4, V5 sowie V6 und hämodynamische Druckkurve im Bulbus der Aorta. Links unten laufender endokardialer linksventrikulärer Stimulation ist ein deutlich höherer Aortendruck als rechts bei deaktivierter WiSE™-CRT-Stimulation zu sehen

wurden eine mittlere R-Wellen-Wahrnehmung von  $5,6 + 3,2$  mV und eine mittlere Reizschwelle von  $1,6 + 1,0$  V gemessen. Die biventrikuläre Stimulationsrate betrug 83 % nach einem Monat und 92 % nach 6 Monaten (Holter-EKG). Die Reduktion der QRS-Breite war 41 ms ( $p = 0,0002$ ) nach einem und 42 ms ( $p = 0,001$ ) nach 6 Monaten. Die endokardiale, linksventrikuläre Stimulation zeigte überzeugende Effekte, wie eine signifikante Verbesserung der NYHA-Klasse und der LVEF nach 6 Monaten.

Jedoch zeigten 4 nicht erfolgreiche Implantationen in der ersten Studie die Notwendigkeit, das gesamte System zu verbessern. So wurde vor Beginn einer weiterführenden Studie die Schleuse mit dem atraumatischen Ballon versehen sowie die submuskuläre Fixierung des Transmitters stabilisiert.

Die „Safety and Performance of Electrodes Implanted in the Left Ventricle“ (SELECT-LV)-Studie konnte klinisch überzeugende Daten liefern. Die nicht-randomisierte, prospektive Studie untersuchte Patienten mit einer CRT-Indikation und frustraner konventioneller CRT-Implantation, LV-Sondenproblemen oder CRT-Non-Respondern (schlechtere NYHA-Klasse nach 6 Monaten konventioneller CRT) aus 6 Zentren in der EU [44]. Sowohl Sicherheitsaspekte der Implantation als auch klinische Endpunkte nach 6 Monaten überzeugten und waren mindestens vergleichbar

mit Ergebnissen aus konventionellen CRT-Studien. Die Implantation war bei 34 der 35 Patienten erfolgreich (97 %). Während der Elektrodenimplantation verstarb allerdings ein Patient an den Folgen einer protrahierten Reanimation. Ein Patient mit Vorhofflimmern und starken Schwankungen des INR entwickelte unter Marcumar 3 Tage nach Implantation einen ischämischen Hirninsult der A. basilaris ohne neurologische Defizite im weiteren Verlauf.

In der SELECT-LV-Studie konnte in 28 Patienten (85 %) nach 6 Monaten eine Verbesserung im „clinical composite score“ erzielt werden. Weiterhin zeigte sich eine Verbesserung der LVEF  $>5\%$  und ein im Vergleich zum Ausgangs-QRS-Komplex um  $-27$  ms ( $-30$  ms im Vergleich zur RV-Stimulation) schmalerer QRS-Komplex im EKG nach 6 Monaten. Die biventrikuläre Stimulationsrate lag bei 97 % nach einem Monat und bei 89 % nach 6 Monaten. Die geringere Stimulationsrate lässt sich durch neu aufgetretenes Vorhofflimmern in 2 Fällen erklären.

Das WiSE™ CRT-System erhielt aufgrund dieser Studiendaten im September 2015 das CE-Zertifikat.

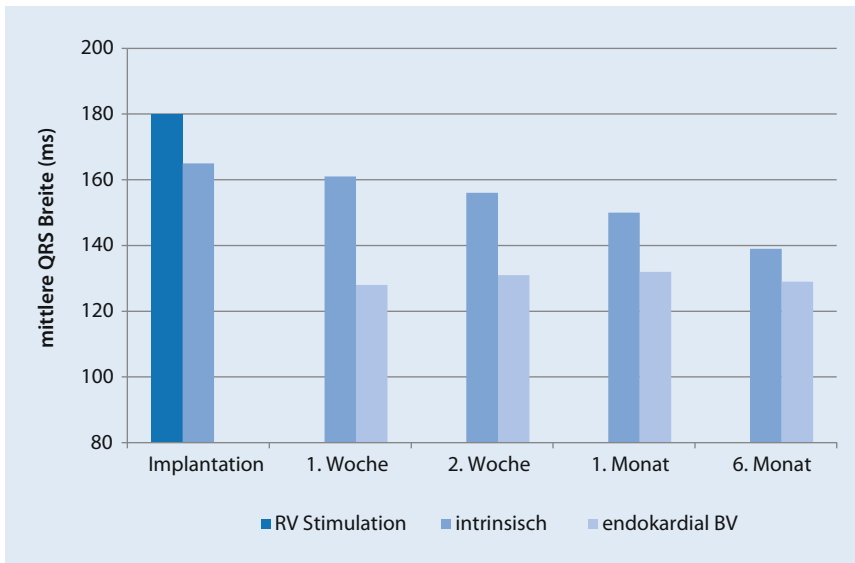
## Diskussion

Das WiSE™ CRT-System ist ein neues, innovatives Stimulationssystem zur Resynchronisationstherapie. Dabei wird

ein neuer technischer Ansatz, nämlich eine ultraschallvermittelte Stimulation, angewendet. Die Vorteile liegen in einer sehr kleinen, komplett endothelialisierten linksventrikulären Elektrode, die selbst keine Batterie benötigt und damit unbegrenzt genutzt werden kann. Die weiteren Komponenten des Systems liegen extravaskulär, sind also im Infektionsfall leicht und ohne höhere Risiken zu entfernen. Es handelt sich jedoch um ein Zusatzimplantat, welches ein bereits vorhandenes anderes rechtsventrikuläres System nutzt und voraussetzt. Das WiSE™ CRT-System ist deshalb für die Gruppe der CRT-Aufrüstungskandidaten, die bis zu einem Drittel aller CRT-Implantation entsprechen, ein potenziell interessantes Gerät.

Bei der Mehrzahl der Patienten, die bisher mit einem WiSE™ CRT-System versorgt wurden, handelt es sich jedoch um Patienten, die mit der konventionellen CRT nicht behandelbar waren oder sind. Häufig sind anatomische Gründe, wie verschlossene Zugangswege oder Probleme mit der bereits implantierten CS-Elektrode, sowie komplexe Vorgeschichten inklusive vollständiger Systemextraktion bei Infektion. Dabei handelte es sich häufig um schwerkranke Patienten, die mehrfach voroperiert waren, so dass auch eine kardiochirurgische epikardiale alternative Versorgung abgelehnt wurde. Auch konnte mit einer





**Abb. 8** ▲ Reduktion der mittleren QRS-Breite (ms) über die Zeit der WiSE™ CRT-Stimulation bei Patienten der SELECT-LV-Studie. (Mod. nach [44])

bereits anterolateralen Platzierung kein Therapieerfolg erzielt werden (▣ **Abb. 1**).

Unter diesen Gesichtspunkten hat das WiSE™ CRT-System schon jetzt gezeigt, dass es ein sicheres und effektives System zur Resynchronisation von *Problempatienten* ist, die mit der konventionellen CRT nicht behandelbar sind.

Ebenso wurden bereits Patienten mit dem WiSE™ CRT-System versorgt, die mit einem konventionellen CRT-System behandelt wurden, jedoch keinen Therapieerfolg zeigten (in SELECT-LV 10 von 34 Patienten, 29%). Erklärung hierfür ist die relativ freie Wahl des linksventrikulären Stimulationsorts ohne vaskuläre Limitationen sowie auch die endokardiale Stimulation. Diese Aktivierung ist ähnlich der physiologischen Exzitation, was auch in einer beeindruckenden Reduktion der QRS-Breite nachvollziehbar ist (▣ **Abb. 8**).

Beachtet werden muss, dass auch hier die Patienten eine eindeutige CRT-Indikation haben und eine nicht ausreichend behandelte Grunderkrankung vorliegt (z. B. Mitralklappenregurgitation).

Dem System könnte also auch ein Vorteil in Bezug auf Therapieeffektivität zugeschrieben werden. Betont werden muss allerdings dabei, dass dies bisher noch eine zu beweisende Hypothese ist. Auch kleine CRT-Studien mit anderen endokardialen linksventrikulären Stimulationsformen konnten dafür bisher keinen

eindeutig klinisch überzeugenden Nachweis zeigen.

Bisher wurde weltweit einer relativ kleinen Anzahl an Patienten ( $n = 164$ ) das WiSE™ CRT-System implantiert. Dennoch lassen die limitierten Ergebnisse aus der SELECT-LV-Studie, wie die signifikanten Reduktionen der QRS-Dispersion, Verbesserung der NYHA-Klasse und Lebensqualität zumindest das Potenzial des Systems für den Einsatz in größeren Patientengruppen erkennen [43].

Die initial limitierte Batterielaufzeit von 1–2 Jahren konnte mit den aktuellen Verbesserungen auf ca. 4 Jahre erweitert werden. Dennoch besteht hier der Bedarf, das System noch effizienter zu gestalten und weiterzuentwickeln.

## Patientensicherheit

Bei den initialen Implantationen bei Patienten ergab sich das Risiko einer Perikardtamponade durch Myokardverletzung. Dieses Problem konnte durch die Weiterentwicklung der Implantationsschleuse (atraumatischer Ballon) und der Implantationsprozedur beseitigt werden.

Eine Elektrodendislokation nach der Implantation oder thrombembolische Komplikationen durch die Elektrode wurden nicht beobachtet. Dennoch ist die Implantation des Systems anspruchsvoll und sollte entsprechend interventio-

nell erfahrenen Kardiologen vorbehalten bleiben. Vielerlei praktische Fertigkeiten aus dem chirurgischen Bereich während der Transmitterimplantation, dem interventionellen Bereich beim arteriell vaskulären Zugang oder venösen transseptalen Zugang und der Elektrophysiologie beim Aufsuchen des optimalen linksventrikulären Stimulationsorts, müssen vereint werden, um ein optimales Implantations- und Therapieergebnis zu erreichen. Die bisherigen limitierten Erfahrungen rechtfertigen den Einsatz des Systems in der Routineversorgung von CRT-Patienten derzeit noch nicht.

## Ausblick

Aktuell wird das WiSE™ CRT-System ausschließlich im Rahmen von 2 klinischen Projekten implantiert.

Zum einen wurde Anfang 2016 ein klinisches Post-Market-Register (Post Market Surveillance Registry Clinical-Trials.gov Identifier: NCT02610673) begonnen. Darin werden die Patienten klinisch prospektiv von Implantation bis zu 5 Jahren bezüglich geräteassoziierten Komplikationen, aber auch klinischer Parameter wie NYHA-Klasse, Hospitalisation, enddiastolischer und endsystolischer Durchmesser, Volumina und LVEF sowie Mortalität nachbeobachtet [40].

Zum anderen werden seit Anfang 2018 Patienten in die SOLVE-CRT-Studie („Stimulation of the left ventricular endocardium for cardiac resynchronization therapy in non-responders and previously untreatable patients“) eingeschlossen (NCT02922036).

In diese prospektive, randomisierte, weltweite Studie sollen insgesamt 350 Patienten aufgenommen werden. Eingeschlossen werden Patienten mit einer CRT-Indikation Klasse I oder Klasse IIa, die mit einer konventionellen CRT nicht behandelbar sind (z. B. fehlende Zielvene). Weiterhin können sog. CRT-Non-Responder trotz funktionierendem konventionellem CRT-System teilnehmen. Das Therapieversagen wird hier als fehlender Anstieg der LVEF ohne eine Verbesserung der NYHA-Klasse nach 6 Monaten konventioneller CRT definiert. Ausschlusskriterien sind u. a. Vorhofflimmern,

Rechtsschenkelblock, linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser (LVEDD)  $\geq 80$  mm, mechanischer Aortenklappenersatz, NYHA-Klasse IV oder eine Lebenserwartung unter einem Jahr. Allen Patienten wird ein WiSE™ CRT-System implantiert. Nach 1:1-Randomisierung in „WiSE™ CRT an oder aus“ wird nach 6 Monaten bei allen Studienpatienten das WiSE™ CRT-System eingeschaltet. Studienendpunkte nach 6 Monaten sind: Freiheit von systemabhängigen Komplikationen, Verbesserung des endsystolischen Volumens ( $\geq 15\%$ ) im Vergleich zur Ausgangsuntersuchung (Auswertung durch Corelab). Weiterhin werden Verbesserungen der NYHA-Klasse, herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierung und Tod untersucht.

Zurzeit werden weitere technische Verbesserungen des Systems entwickelt, eine Batterie mit höherer Kapazität befindet sich bereits in der Zulassungsphase. In der Zukunft wäre eine wiederaufladbare Batterie oder die Kombination des Geräts mit anderen sondenlosen Schrittmacher- und Defibrillationssystemen denkbar.

## Fazit für die Praxis

- Das WiSE™ CRT-System ist ein innovatives, vielversprechendes Stimulationssystem des linken Ventrikels zur Resynchronisation, welches eine ultraschallvermittelte endokardiale Stimulation einsetzt.
- Die Sicherheit und Effektivität des Verfahrens konnte bereits in kleineren Studien bei Patienten mit anerkannter CRT-Indikation, jedoch frustrierender Implantation oder nicht erfolgreicher konventioneller CRT nachgewiesen werden.
- Randomisierte Daten aus größeren Patientenkollektiven werden derzeit erhoben, um den Einsatz des Systems in Zukunft besser zu bestimmen.

## Korrespondenzadresse

### Univ. Prof. Dr. med. C. Butter, MD

Immanuel Klinikum Bernau und Herzentrum Brandenburg, Abteilung für Kardiologie, Hochschulklinikum der Medizinischen Hochschule Brandenburg Ladeburger Straße 17, 16321 Bernau, Deutschland  
c.butter@immanuel.de

**Förderung.** Die Open-access-Gebühr wurde von der Firma EBR Systems Inc. übernommen.

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** C. Butter und M. Seifert waren und sind Investigatoren in der WiSE™-CRT-Studie, der SELECT-LV-Studie und der SOLVE-CRT-Studie. S. Fehrendt und V. Möller geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht. Darüber hinaus haben alle Autoren keine finanziellen Unterstützungen, Vortragshonorare, Reisekostenzuwendungen oder Vorteile anderer Art von EBR Systems Inc. erhalten.

Für diesen Beitrag wurden vom Autor keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die im Beitrag zitierten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

**Open Access** Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

## Literatur

1. McMurray JJ, Stewart S (2000) Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. *Heart* 83(5):596–602
2. Lund LH, Benson L, Stahlberg M et al (2014) Age, prognostic impact of QRS prolongation and left bundle branch block, and utilization of cardiac resynchronization therapy: findings from 14,713 patients in the Swedish Heart Failure Registry. *Eur J Heart Fail* 16(10):1073–1081
3. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S et al (2002) Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol* 39(12):2026–2033
4. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al (2016) 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* 37(27):2129–2200
5. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL et al (2002) Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 346(24):1845–1853

6. Bradley DJ, Bradley EA, Baughman KL et al (2003) Cardiac resynchronization and death from progressive heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 289(6):730–740
7. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E et al (2005) The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 352(15):1539–1549
8. Cleland JG, Freemantle N, Erdmann E et al (2012) Long-term mortality with cardiac resynchronization therapy in the Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial. *Eur J Heart Fail* 14(6):628–634
9. Bogale N, Witte K, Priori S et al (2011) The European Cardiac Resynchronization Therapy Survey: comparison of outcomes between de novo cardiac resynchronization therapy implantations and upgrades. *Eur J Heart Fail* 13(9):974–983
10. Linde CM, Normand C, Bogale N et al (2018) Upgrades from a previous device compared to de novo cardiac resynchronization therapy in the European Society of Cardiology CRT Survey II. *Eur J Heart Fail*. <https://doi.org/10.1002/ehf.1235>
11. Daubert JC, Saxon L, Adamson PB et al (2012) 2012 EHRA/HRS expert consensus statement on cardiac resynchronization therapy in heart failure: implant and follow-up recommendations and management. *Europace* 14(9):1236–1286
12. Sohaib SM, Chen Z, Whinnett ZI et al (2013) Meta-analysis of symptomatic response attributable to the pacing component of cardiac resynchronization therapy. *Eur J Heart Fail* 15(12):1419–1428
13. Bleeker GB, Mollema SA, Holman ER et al (2007) Left ventricular resynchronization is mandatory for response to cardiac resynchronization therapy: analysis in patients with echocardiographic evidence of left ventricular dyssynchrony at baseline. *Circulation* 116(13):1440–1448
14. Bleeker GB, Schalij MJ, Bax JJ (2007) Importance of left ventricular lead position in cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 28(10):1182–1183
15. Seifert M, Schau T, Moeller V et al (2010) Influence of pacing configurations, body mass index, and position of coronary sinus lead on frequency of phrenic nerve stimulation and pacing thresholds under cardiac resynchronization therapy. *Europace* 12(7):961–967
16. Forleo GB, Di BL, Panattoni G et al (2015) Improved implant and postoperative lead performance in CRT-D patients implanted with a quadripolar left ventricular lead. A 6-month follow-up analysis from a multicenter prospective comparative study. *J Interv Card Electrophysiol* 42(1):59–66
17. Cipriani M, Lunati M, Landolina M et al (2016) Prognostic implications of mitral regurgitation in patients after cardiac resynchronization therapy. *Eur J Heart Fail* 18(8):1060–1068
18. Ypenburg C, van Bommel RJ, Borleffs CJ et al (2009) Long-term prognosis after cardiac resynchronization therapy is related to the extent of left ventricular reverse remodeling at midterm follow-up. *J Am Coll Cardiol* 53(6):483–490
19. Boriani G, Gasparini M, Landolina M et al (2012) Impact of mitral regurgitation on the outcome of patients treated with CRT-D: data from the InSync ICD Italian Registry. *Pacing Clin Electrophysiol* 35(2):146–154
20. Verhaert D, Popovic ZB, De S et al (2012) Impact of mitral regurgitation on reverse remodeling and outcome in patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *Circ Cardiovasc Imaging* 5(1):21–26
21. Nery PB, Fernandes R, Nair GM et al (2010) Device-related infection among patients with



- pacemakers and implantable defibrillators: incidence, risk factors, and consequences. *J Cardiovasc Electrophysiol* 21(7):786–790
22. Sohail MR, Uslan DZ, Khan AH et al (2007) Risk factor analysis of permanent pacemaker infection. *Clin Infect Dis* 45(2):166–173
  23. Borleffs CJ, Thijssen J, de Bie MK et al (2010) Recurrent implantable cardioverter-defibrillator replacement is associated with an increasing risk of pocket-related complications. *Pacing Clin Electrophysiol* 33(8):1013–1019
  24. Poole JE, Gleva MJ, Mela T et al (2010) Complication rates associated with pacemaker or implantable cardioverter-defibrillator generator replacements and upgrade procedures: results from the REPLACE registry. *Circulation* 122(16):1553–1561
  25. Sohail MR (2007) Management of infected pacemakers and implantable cardioverter-defibrillators. *Intern Med J* 37(7):509–510
  26. Sohail MR, Uslan DZ, Khan AH et al (2007) Management and outcome of permanent pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator infections. *J Am Coll Cardiol* 49(18):1851–1859
  27. Wilkoff BL, Love CJ, Byrd CL et al (2009) Transvenous lead extraction: Heart Rhythm Society expert consensus on facilities, training, indications, and patient management: this document was endorsed by the American Heart Association (AHA). *Heart Rhythm* 6(7):1085–1104
  28. Kennergren C, Bjurman C, Wiklund R et al (2009) A single-centre experience of over one thousand lead extractions. *Europace* 11(5):612–617
  29. Breuls N, Res JC (2008) LV lead fixation in a coronary vein may be the cause and result of thrombosis. *Pacing Clin Electrophysiol* 31(11):1506–1507
  30. Seifert M, Moeller V, Arya A et al (2018) Prognosis associated with redo cardiac resynchronization therapy following complete device and lead extraction due to device-related infection. *Europace* 20(5):808–815
  31. Van Putte BP, Bakker PF (2004) Subtotal innominate vein occlusion after unsuccessful pacemaker implantation for resynchronization therapy. *Pacing Clin Electrophysiol* 27(11):1574–1575
  32. Ozcan EE, Szilagyi S, Sallo Z et al (2015) Comparison of the effects of epicardial and endocardial cardiac resynchronization therapy on transmural dispersion of repolarization. *Pacing Clin Electrophysiol* 38(9):1099–1105
  33. Strik M, Rademakers LM, van Deursen CJ et al (2012) Endocardial left ventricular pacing improves cardiac resynchronization therapy in chronic asynchronous infarction and heart failure models. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 5(1):191–200
  34. van DC, van Geldorp IE, Rademakers LM et al (2009) Left ventricular endocardial pacing improves resynchronization therapy in canine left bundle-branch hearts. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2(5):580–587
  35. Scheffer MG, Ramanna H, van Gelder BM (2014) Left Ventricular endocardial pacing by the inter-ventricular septum route. *Europace* 16(10):1520
  36. van Gelder BM, Scheffer MG, Meijer A et al (2007) Transseptal endocardial left ventricular pacing: an alternative technique for coronary sinus lead placement in cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm* 4(4):454–460
  37. Rademakers LM, van Gelder BM, Scheffer MG et al (2014) Mid-term follow up of thromboembolic complications in left ventricular endocardial cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm* 11(4):609–613
  38. Biffi M, Defaye P, Jais P et al (2018) Benefits of left ventricular endocardial pacing comparing failed implants and prior non-responders to conventional cardiac resynchronization therapy: a subanalysis from the ALSYNC study. *Int J Cardiol* 259:88–93
  39. Morgan JM, Biffi M, Geller L et al (2016) ALternate Site Cardiac ResYNChronization (ALSYNC): a prospective and multicentre study of left ventricular endocardial pacing for cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 37(27):2118–2127
  40. Sieniewicz BJ, Behar JM, Sohal M et al (2018) Electrical latency predicts the optimal left ventricular endocardial pacing site: results from a multicentre international registry. *Europace*. <https://doi.org/10.1093/europace/euy052>
  41. Gold MR, Singh JP, Ellenbogen KA et al (2016) Interventricular electrical delay is predictive of response to cardiac resynchronization therapy. *JACC Clin Electrophysiol* 2(4):438–447
  42. Auricchio A, Delnoy PP, Regoli F et al (2013) First-in-man implantation of leadless ultrasound-based cardiac stimulation pacing system: novel endocardial left ventricular resynchronization therapy in heart failure patients. *Europace* 15(8):1191–1197
  43. Auricchio A, Delnoy PP, Butter C et al (2014) Feasibility, safety, and short-term outcome of leadless ultrasound-based endocardial left ventricular resynchronization in heart failure patients: results of the wireless stimulation endocardially for CRT (WISE-CRT) study. *Europace* 16(5):681–688
  44. Reddy VY, Miller MA, Neuzil P et al (2017) Cardiac resynchronization therapy with wireless left ventricular endocardial pacing: the SELECT-LV study. *J Am Coll Cardiol* 69(17):2119–2129
  45. Sieniewicz BJ, Gould JS, Rimington HM et al (2017) Transseptal delivery of a leadless left ventricular endocardial pacing electrode. *JACC Clin Electrophysiol* 3(11):1333–1335