Aus der Klinik für Innere Medizin - Kardiologie, Angiologie, Intensivmedizin
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. B. Maisch

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg
in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH,
Standort Marburg

Beeinflussung der atrialen Arrhythmielast bei Patienten mit DDDR-Herzschrittmachersystemen durch Stimulation mit Overdrive in Kombination mit Automatischer Ruhefrequenz sowie durch Optimierung der AV-Synchronisation

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

Karsten Frank Pomsel
aus Wismar

Marburg 2006

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin der Philipps-Universität Marburg
am 11. Mai 2006

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.
Dekan: Prof. Dr. med. B. Maisch
Referent: Prof. Dr. med. B. Maisch
Co-Rereferent: Prof. Dr. med. M. Max

Meinen Eltern und Heike

1. Einleitung 1

1.1. Vorhoftachyarrhythmien 2

1.2. Vorhofflimmern bei Herzschrittmacherpatienten 4

1.2.1. Präventive Stimulation bei Vorhofflimmern 5

1.2.2. Einfluss der atrioventrikulären Synchronisation auf die atriale Arrhythmielast 7

1.3. Ziele der Untersuchung 9

2. Methodik 11

2.1. Beschreibung und Funktionen der verwendeten Herzschrittmacher 11

2.1.1. Die sensorgesteuerte Overdrive-Stimulation mit Automatischer Ruhefrequenz 12

2.1.2. Das PV-Intervall und die Verlängerung des PV-Intervalls 12

2.2. Allgemeiner Ablauf der Studie 13

2.2.1. Die PROVE-Studie 13

2.2.2. Die Marburger AV-Optimierungs-Untersuchung 18

2.2.2.1. Die echokardiographische Bestimmung des optimalen PV-Intervalls 22

2.2.3. Ende der Studie und Datenauswertung 24

2.3. Analysen von EKG und Herzultraschall bezüglich des PV-Intervalls 26

2.4. Patienten 29

2.5. Statistische Methoden 35

3. Ergebnisse 36

3.1. Die atriale Arrhythmielast in Abhängigkeit der Stimulationsstrategie 36

3.1.1. Allgemeine Ergebnisse zur Arrhythmielast 37

3.1.2. Stimulationsanteile, mittlere Herzfrequenz und verwendete PV-Intervalle 44

3.2. Hämodynamik und Elektrophysiologie in Abhängigkeit des PV-Intervalls 54

3.2.1. Elektrophysiologie der Vorhofaktion bei DDD-Schrittmacherpatienten 54

3.2.2. Die diastolische Funktion in Abhängigkeit des PV-Intervalls 61

3.2.3. Die Systole in Abhängigkeit des PV-Intervalls 69

4. Diskussion 74

4.1. Die atriale Arrhythmielast in Abhängigkeit der Stimulationsstrategie 74

4.1.1. Overdrive-Stimulation und Optimierung des PV-Intervalls 74

4.1.2. Übersicht über die aktuelle Studienlage zur präventiven Stimulation 80

4.2. Hämodynamik und Elektrophysiologie in Abhängigkeit des PV-Intervalls 83

4.2.1. Die intrinsische und stimulierte P-Welle bei Herzschrittmacherpatienten 83

4.2.2. Die diastolische Funktion in Abhängigkeit des PV-Intervalls 87

4.2.3. Die Systole in Abhängigkeit des PV-Intervalls 96

4.2.4. Die Bedeutung des PV-Intervalls, Programmiervorschläge, Ausblick 98

5. Zusammenfassung 110

6. Literaturverzeichnis 112

7. Abkürzungsverzeichnis 127

8. Verzeichnis akademischer Lehrer 130

9. Danksagung 131

1. Einleitung

Der erste Herzschrittmacher wurde am 8. Oktober 1958 in Stockholm implantiert (28). Er besaß nur eine epikardiale Elektrode und stimulierte starr mit einer festen Frequenz von 70 Schlägen pro Minute. Der technische Fortschritt in den darauffolgenden Jahren war rasant. Heutige Schrittmachersysteme sind sehr viel weiter entwickelt, durch die Verwendung von moderner Elektronik und Software wurden viele Parameter individuell programmierbar. Der Schrittmacher kann so an viele Situationen und Krankheitsbilder optimal angepasst werden und sehr detailliert auf die Bedürfnisse des Patienten eingestellt werden.

Einer der programmierbaren Parameter in modernen DDD-Schrittmachersystemen ist das atrioventrikuläre Intervall. Obwohl es bereits seit langem variabel programmierbar ist, gibt es bisher nur grobe Richtlinien zur Einstellung, die sich vor allem am Krankheitsbild orientieren. Es fehlt eine individuelle auf die hämodynamische und elektrophysiologische Situation des Patienten optimierte Strategie, die einfach und unkompliziert anzuwenden ist und den Bedürfnissen des Patienten gerecht wird.

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, in wie weit das atrioventrikuläre Intervall Vorhofflimmern beeinflussen kann, ob ein ungünstiges atrioventrikuläres Intervall Vorhofflimmern begünstigt und ob durch dessen individuelle Optimierung Vorhofflimmern reduziert werden kann. Die Häufigkeit atrialer Arrhythmien unter Optimierung des atrioventrikulären Intervalls wurde dabei mit anderen Schrittmacherprogrammierungen, unter anderem der Overdrive-Stimulation verglichen.

Desweiteren wurden in dieser Arbeit die Auswirkungen des atrioventrikulären Intervalls auf den Blutfluss im Herzen und auf das Oberflächen-EKG untersucht. Unter Stimulation mit einem sehr weiten Spektrum von sehr kurzen bis sehr langen atrioventrikulären Intervallen wurden mittels Herzultraschall und EKG eine Vielzahl von Variablen gemessen.

Es war das Ziel dieser Arbeit, die Bedeutung eines individuell optimierten atrioventrikulären Intervalls in der Schrittmacherprogrammierung herauszuarbeiten und eine allgemeingültige sowie praktikable Methode zur individuellen Programmierung des atrioventrikulären Intervalls zu erarbeiten.

1.1. Vorhoftachyarrhythmien

Klassifikation und Prävalenz. Vorhofflimmern ist die häufigste Herzrhythmusstörung. Klinisch relevante Klassifikationen sind von Levy (70-73) und Gallagher (33) veröffentlicht worden. Demnach ist bei paroxysmalem Vorhofflimmern eine spontane Re-Konversion in den Sinusrhythmus ohne weitere Therapie möglich. Die arrhythmischen Phasen dauern weniger als sieben Tage an und werden von längerdauernden Phasen mit Sinusrhythmus unterbrochen (73). Persistierendes Vorhofflimmern ist definiert als Vorhofflimmern, das nicht spontan konvertiert, wobei aber eine medikamentöse oder elektrische Konversion möglich ist. Bei permanentem Vorhofflimmern ist es nicht mehr möglich, einen Sinusrhythmus herzustellen. In diesem Fall kommt therapeutisch nur die Kontrolle der Kammerfrequenz in Betracht. Bei 30 % der Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern muß mit dem Übergang in permanentes Vorhofflimmern gerechnet werden (73). Die Prävalenz von Vorhofflimmern ist bei jüngeren Menschen gering. Bei den 50 bis 59-Jährigen liegt sie bei 0,5 %, steigt jedoch mit zunehmendem Alter auf etwa 9 % bei Patienten zwischen 80 und 89 Jahren an (55). Dabei ist Vorhofflimmern bei Patienten ohne nachweisbare organische Herzerkrankungen vergleichsweise selten, dieses sogenannte „lone atrial fibrillation“ tritt in ca. 30 % der Fälle auf (70). Neben zunehmendem Alter stellen kardiovaskuläre Vorerkrankungen Risikofaktoren für Vorhoftachyarrhythmien dar. So steigert das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie das Vorhofflimmerrisiko um das 1,5-fache, Herzklappenerkrankungen um den Faktor 1,8 bis 3,4 und das Vorliegen einer Herzinsuffizienz um den Faktor 4,5 bis 5,9. Auch Diabetes mellitus erhöht das Risiko, an Vorhofflimmern zu erkranken, um den Faktor 1,4 bis 1,6 (12,55). Der Zusammenhang von Vorhofflimmern und koronarer Herzkrankheit (KHK) konnte eindeutig dargestellt werden. Bei Patienten über 65 Jahre ohne KHK liegt die Prävalenz des Vorhofflimmerns bei 1,6 %, bei subklinischer KHK steigt sie auf 4,6 % und bei Patienten mit klinisch manifester KHK liegt sie bei 9,1 % (32).

Pathophysiologie. Alle Arten einer myokardialen Infiltration oder Entzündung, Degeneration, Narbenbildung, Dehnung und Hypertrophie des Vorhofmyokards können Ursachen von Vorhofflimmern sein (33). Im Rahmen von Klappenvitien und Herzinsuffizienz resultieren erhöhte intraatriale Drücke, wodurch das Myokard einer erhöhten Wandspannung ausgesetzt und somit geschädigt wird. So zeigen dilatierte

Vorhöfe eine Verkürzung der Refraktärzeiten und das Vorhofmyokard wird elektrisch instabil (14,27). Der Pathomechanismus von Vorhofflimmern bei koronarer Herzkrankheit ist eher in der häufigen Vergesellschaftung mit Herzinsuffizienz zu suchen, atriale Ischämien sind von untergeordneter Bedeutung (79). Bei Patienten ohne weitere Herzerkrankungen konnten noch andere Mechanismen gefunden werden, die Vorhofflimmern begünstigen, auslösen und unterhalten können. So können bradykarde vagotone Phasen zu einer Dispersion von Aktionspotential und Refraktärzeit führen, was eine erhöhte Arrhythmieanfälligkeit zur Folge hat (23). Ektope Schläge, die ihren Ursprung unter anderem in den Lungenvenen haben, können paroxysmale Vorhofrhythmusstörungen auslösen und unterhalten (42,66). Desweiteren gilt, dass Vorhofflimmern das erneute Auftreten von Vorhofflimmern fördert. Nach längerdauernden Vorhofflimmerepisoden sind erneute Episoden leichter induzierbar und dauern länger an (104). Ursache dafür sind elektrophysiologische und anatomische Veränderungen des Vorhofmyokards. Es kommt zu einer Verkürzung der Refraktärperiode, zu Zellentdifferenzierung und Apoptose von Kardiomyozyten mit fibrotischem Ersatz (9,10,100). Dieses atriale Remodeling bewirkt bezüglich der Vorhofrefraktärität inhomogene Gebiete, so dass es zur Dispersion der atrialen Refraktärzeiten kommt. Kreisende Erregungen (Reentry-Mechanismen) werden begünstigt und können zu Vorhofflimmern führen und dieses unterhalten (1-4). Letztlich hat der Reentrymechanismus eine zentrale Bedeutung für das pathophysiologische Verständnis von Vorhofflimmern.

Symptome. Die Symptome sind bei paroxysmalem Vorhofflimmern zumeist stärker ausgeprägt als bei chronischem Vorhofflimmern und werden maßgeblich durch die Kammerfrequenz bestimmt. Patienten mit Tachyarrhythmia absoluta leiden eher unter Palpitationen, Dyspnoe, Herzrasen, Angina pectoris, Unruhe und Angst. Im Rahmen einer Bradyarrhythmia absoluta können Schwindel, Schwäche, mangelnde Leistungsfähigkeit, Müdigkeit und Synkopen auftreten (56). Bei einem Drittel der Patienten mit Vorhofflimmern treten keine Symptome auf, die Lebensqualität ist nicht beeinträchtigt. Dennoch besteht bei diesen Patienten das gleiche Risiko, Komplikationen infolge von Vorhofflimmern zu erleiden (96).

Komplikationen. Thromboembolische Komplikationen sind ein wesentlicher Faktor für Morbidität und Mortalität bei Patienten mit chronischem Vorhofflimmern (70). Das

Risiko, einen thromboembolischen Insult zu erleiden, ist um das 1,8 bis 7,5-fache erhöht (62). Schlaganfälle treten bei Patienten mit chronischen Vorhofarrhythmien fünfmal häufiger auf als in einer Normalpopulation (106). Nur bei Patienten unter 60 Jahren mit „lone atrial fibrillation“, also Vorhofflimmern ohne weitere Risikofaktoren, ist die Wahrscheinlichkeit einer Thromboembolie nicht höher als bei Gesunden (62). Weiterhin können Tachyarrhythmien mit hoher ventrikulärer Frequenz zu tachykardieinduzierter Kardiomyopathie und Herzinsuffizienz führen (71).

Mortalität. Die Daten der Framingham-Studie zeigen, dass Patienten mit paroxysmalem oder chronischem Vorhofflimmern eine deutlich erhöhte Sterblichkeit im Vergleich zu Patienten mit Sinusrhythmus aufweisen (13,54). Vor allem Schlaganfall-Patienten mit Vorhofflimmern haben eine schlechtere Prognose mit ausgeprägterem neurologischen Defizit, längeren Krankenhausaufenthalten und erhöhter Mortalität im Vergleich zu Schlaganfall-Patienten ohne Vorhofflimmern (53,76). Weiterhin diskutieren neuere Studien, dass bei Patienten mit Vorhofflimmern oft eine schwerere Herzerkrankung vorliegt, als bei Patienten mit Sinusrhythmus. Die erhöhte Sterblichkeit wird demnach maßgeblich durch die begleitenden Herzerkrankungen mitverursacht (11,19). Bei Herzinsuffizienzpatienten mit eingeschränkter Pumpfunktion (EF < 30 %) scheint Vorhofflimmern prognostisch bedeutsam zu sein und es zeigt sich eine Übersterblichkeit bei Vorliegen dieser Rhythmusstörung (81).

1.2. Vorhofflimmern bei Herzschrittmacherpatienten

Vorhofflimmern tritt bei Herzschrittmacherpatienten erheblich häufiger auf als in vergleichbaren Normalpopulationen. So untersuchte Rosenqvist die Inzidenz des Vorhofflimmerns bei Schrittmacherpatienten in einer Langzeitstudie (90), wobei 47 % der Patienten mit VVI-Schrittmachern nach vier Jahren permanentes Vorhofflimmern zeigten und der Zuwachs auch im dritten und vierten Jahr noch 29 % betrug. Nur 6,7 % der Patienten mit AAI-Schrittmachen hatten dagegen nach vier Jahren permanentes Vorhofflimmern. Auch die Daten einer großen kanadischen Untersuchung konnten nachweisen, dass das relative Risiko Vorhofflimmern zu entwickeln unter DDD-Stimulation deutlich niedriger ist als unter VVI-Stimulation (21,57). Diese

Ergebnisse zeigen, dass es deutliche Unterschiede in der Arrhythmiehäufigkeit in Abhängigkeit von der Stimulationsart gibt. Weiterhin wurden in der Vergangenheit verschiedene Startmechanismen intermittierenden Vorhofflimmerns beschrieben, die einer Herzschrittmachertherapie theoretisch zugänglich erscheinen. Dazu gehören absolute oder relative Bradykardien, short-long-Sequenzen, fokale ektope Vorhofschläge, eine verstärkte Dispersion der atrialen Refraktärzeiten sowie lokal inhomogene Leitungszeiten im Vorhofmyokard mit der Möglichkeit der Ausbildung von Reentry-Kreisen (29,31,42,66,78). Somit besteht begründetes Interesse, den Einfluß unterschiedlicher Stimulationsstrategien auf die Häufigkeit atrialer Arrhythmien zu untersuchen und mögliche präventive Effekte in der Entwicklung neuer Schrittmachersysteme zu berücksichtigen.

1.2.1. Präventive Stimulation bei Vorhofflimmern

Grundlagen. Die Daten über die Häufigkeit von Vorhofflimmern bei Patienten mit Herzschrittmachern stammen hauptsächlich aus retrospektiven Analysen. Sie konnten aber durch Andersen auch prospektiv belegt werden. Dabei trat Vorhofflimmern bei Patienten mit Sick-Sinus-Syndrome unter atrialer Stimulation deutlich seltener auf als unter ventrikulärer Stimulation (6,7). Zum gleichen Ergebnis kam die AIDA-Studie (Automatische Interpretation als Diagnoseassistent). Bei 617 Patienten zeigte sich retrospektiv, dass Patienten mit höherem atrialen Stimulationsanteil weniger Vorhofrhythmusstörungen hatten als Patienten mit geringem atrialen Stimulationsanteil (26). Schon 1983 reduzierte Coumel die Arrhythmielast bei Patienten mit vagalem Vorhofflimmern durch Stimulation mit einer fixen Frequenz von 90 min^{-1} (24). Garrigue verwandte ein Verfahren zur atrialen Überstimulation, bei dem die Stimulationsfrequenz um 10 min^{-1} höher programmiert wurde als die mittlere ventrikuläre Frequenz in den 24 Stunden vor Umprogrammierung betrug. Durch Overdrive-Stimulation konnte er den atrialen Stimulationsanteil von 35 auf 65 % fast verdoppeln, wobei die mittlere Herzfrequenz nur um 10 min^{-1} von 65 auf 75 min^{-1} anstieg. Bei einer kleinen Gruppe von 22 Patienten mit unterschiedlichen Indikationen zur Schrittmacherimplantation zeigte er damit, dass atriales Overdrive-Pacing Dauer und Häufigkeit von Arrhythmieepisoden verringern kann (34). Weiterhin war der

antiarrhythmische Effekt der Overdrive-Stimulation mit zusätzlicher Propafenongabe nicht weiter zu steigen (35). Mehrere Studien wiesen darauf hin, dass mit atrialer Stimulation nicht nur die Inzidenz des Vorhofflimmerns abnimmt, sondern auch Komplikationen, wie Thromboembolien seltener auftreten (7,94).

Atriale Stimulation. Die bisher beschriebenen älteren Arbeiten legten den Grundstein der präventiven Stimulation bei Vorhofflimmern. Es folgten konkrete Lösungsansätze, mit denen spezielle Auslöser von Vorhofrhythmusstörungen gezielt angegangen werden sollen. So können durch atriale Stimulation Bradykardien vermieden werden, in denen supraventrikuläre Extrasystolen Vorhofflimmern induzieren. Dieser Zusammenhang scheint besonders bei Patienten mit vagalem Vorhofflimmern relevant (22,24). Aber auch relative Bradykardien, die entstehen, wenn die Herzfrequenz nach Belastung zu schnell absinkt, können durch atriale Stimulationsalgorithmen reduziert werden. Rasch wechselnde Herzfrequenzen und sogenannte short-long-short-Sequenzen treten seltener auf und die Dispersion der atrialen Leitungsgeschwindigkeit und Refraktärzeiten wird reduziert. Im Tierversuch konnte durch atriale Stimulation die Dispersion der Refraktärzeiten und damit die Inhomogenität der Erregbarkeit unabhängig von der Herzfrequenz verringert werden (16).

Stimulationsalgorithmen. Um die präventiven Effekte der atrialen Stimulation effektiver nutzen zu können, wurden spezielle Stimulationsalgorithmen entwickelt, die häufige Startmechanismen von Vorhofflimmern unterdrücken sollen. Bei einem solchen Lösungsprinzip detektiert der Schrittmacher atriale Extrasystolen. Treten sie gehäuft auf, wird die Stimulationsfrequenz innerhalb programmierter Grenzen angehoben und nach Sistieren der Extrasystolen wieder zum programmierten Wert für Ruhebedingungen zurückgeführt. So werden besonders in Zeiten mit vielen Extrasystolen und damit verbundener Arrhythmieanfälligkeit hohe atriale Stimulationsanteile sowie eine Suppression weiterer Extrasystolen erreicht (30,82,101). Ein weiterer Lösungsansatz ist die permanente atriale Überstimulation, um auch bei Patienten ohne Bradykardie einen hohen Anteil der Herzzyklen atrial zu stimulieren (8,18,67,93,103). Allerdings scheinen für effektive Überstimulation atriale Stimulationsanteile von 80 bis 90 % nötig zu sein. Strategien mit einer festen Frequenz können hohe Stimulationsanteile erreichen, ignorieren aber die tageszeitlichen

Schwankungen der Herzfrequenz und dürften mit erheblichen Nebenwirkungen einhergehen. Modernere Schrittmachersysteme mit sensorgesteuerter Frequenzadaptation berücksichtigen die zirkadianen Schwankungen, erreichen aber nicht die erforderlichen Stimulationsanteile. Mit speziellen Algorithmen sollen hohe Stimulationsanteile bei erhaltener zirkadianer Rhythmik und nur leicht erhöhter mittlerer Herzfrequenz erzielt werden. Das Verfahren des „consistent atrial pacings“ passt die Stimulationsfrequenz dem Sinusrhythmus an, indem der Schrittmacher die Frequenz kontinuierlich absenkt und den Sinusrhythmus sucht, dann aber leicht über der gefundenen Frequenz stimuliert (88).

Die beschriebenen präventiven Stimulationsalgorithmen zielen darauf ab, das Auftreten atrialer Arrhythmien zu verhindern. Wesentlich weiter geht ein als ATP (Antitachycardia Pacing) beschriebener Algorithmus, der Vorhofflatter- und Vorhofflimmerepisoden erkennt und sie aktiv durch antitachykarde Stimulation zu beenden versucht. Der Schrittmacher gibt dabei während der Arrhythmie speziell programmierbare atriale Impulsfolgen ab, um die Rhythmusstörung zu terminieren (44,45,52). Hierbei handelt es sich jedoch nicht mehr um präventive, sondern bereits um therapeutische Stimulation.

1.2.2. Einfluss der atrioventrikulären Synchronisation auf die atriale Arrhythmielast

Viele Strategien zur präventiven Stimulation bei Vorhofflimmern zielen darauf ab, Startmechanismen atrialer Arrhythmieepisoden zu unterdrücken oder atriale Arrhythmien zu terminieren. Dabei sollte die Arrhythmieprophylaxe bei Herzschrittmacherpatienten früher einsetzen. Damit der Schrittmacher nicht selbst zum Auslöser atrialer Arrhythmien wird, müssen die Schrittmachereinstellungen eine physiologische Herzaktion ermöglichen und elektrophysiologisch wie hämodynamisch ungünstige Situationen vermeiden.

Die wesentliche Vorraussetzung für eine atrioventrikuläre Synchronisation ist der Einsatz vorhofbeteiligter Schrittmachersysteme. Verschiedene Studien konnten deutliche Vorteile der DDD- und AAI-Stimulation gegenüber der VVI-Stimulation belegen (6,7,90). Neuere Untersuchungen bei Patienten mit Sinusknotensyndrom kommen weiterhin zu dem Schluss, dass im Gegensatz zur AAIR-Stimulation unter

DDDR-Stimulation der linksatriale Durchmesser zunimmt, sich die linksventrikuläre Kontraktion verschlechtert und Vorhofflimmern signifikant häufiger auftritt (83). Demzufolge scheint sequentielle atrioventrikuläre Stimulation Nachteile gegenüber einer intrinsischen und physiologischen Überleitung zu haben, wie sie unter AAIR-Stimulation gegeben ist.

Das atrioventrikuläre Intervall ist ein programmierbarer Parameter in modernen DDD-Schrittmachersystemen. Die Funktion des atrioventrikulären Intervalls liegt darin, dass nach Wahrnehmung eines atriales Ereignisses über die Vorhofsonde oder nach Vorhofstimulation die ventrikuläre Stimulation getriggert nach Ablauf des atrioventrikulären Intervalls erfolgt. Um bezüglich des atrioventrikulären Intervalls zwischen Vorhofstimulation und Vorhofeigenaktion zu unterscheiden, wird im Folgenden die Zeitspanne zwischen atrialem und ventrikulärem Stimulus als AV-Intervall (synonym AV-Delay bzw. AVD) bezeichnet. Das Intervall zwischen Wahrnehmung einer atrialen Eigenaktion durch den Schrittmacher und der ventrikulären Stimulation wird als PV-Intervall (synonym PV-Delay bzw. PVD) bezeichnet.

Eine mögliche Bedeutung des AV- bzw. PV-Intervalls bezüglich Vorhofrhythmusstörungen blieb bisher eher unbeachtet. Dabei spielen AVD und PVD eine entscheidende Rolle für die diastolische Funktion und können die hämodynamische Situation des Patienten maßgeblich mitbeeinflussen. In hohem Alter, bei gestörter linksventrikulärer systolischer und/oder diastolischer Funktion verringert ein ungünstig programmiertes AVD bzw. PVD die Herzleistung und kann für verminderte Leistungsfähigkeit und mangelndes Wohlbefinden des Patienten verantwortlich sein (17). Durch die atrioventrikuläre Desynchronisation kommt es zu Regurgitationen an der Mitralklappe (95), zur Behinderung des transmitralen Flusses infolge verkürzter Diastole (86) und folglich zu einer atrialen Druckbelastung (14,15). Erhöhte atriale Drücke führen durch Dehnung des Vorhofmyokards zu einer Dispersion der Erregungsleitungszeiten und Refraktärzeiten, so dass die Muskelzellen elektrisch instabil werden, die Vorhofvulnerabilität zunimmt und das Auftreten von Vorhofrhythmusstörungen begünstigt wird (14,15,27,38,87).

AV- und PV-Intervall werden im klinischen Alltag meist orientierend an der Schrittmacherindikation programmiert. Dabei führt diese empirische Programmierung

des AVD bzw. PVD zu Kompromissen bezüglich der kardialen Hämodynamik (25). Tatsächlich variiert der elektromechanische Ablauf der Herzaktion interindividuell und hängt von verschiedenen Faktoren ab. Durch Leitungsverzögerungen in und zwischen den Vorhöfen kann die linksatriale Kontraktion verspätet erfolgen (105). Die rechtsatriale Stimulation kann zu einer weiteren Verzögerung der intra- und interatrialen Erregungsausbreitung führen, so dass sich die linksatriale Systole verzögert und unter Umständen nicht zum optimalen Zeitpunkt in der Diastole erfolgt. Um sicherzustellen, dass bei DDD-Schrittmacherpatienten die linksatriale Kontraktion sowie rechtsventrikuläre Stimulation optimal aufeinander abgestimmt erfolgen, ist eine individuelle Anpassung des AV- sowie PV-Delays an die Elektromechanik des jeweiligen Patienten erforderlich.

1.3. Ziele der Untersuchung

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden bei Patienten mit DDDR-Herzschrittmachersystemen verschiedene Schrittmacherprogrammierungen hinsichtlich der Anzahl und Dauer atrialer Tachyarrhythmien untersucht. Neben Routineprogrammierungen war die sensorgesteuerte Overdrive-Stimulation in Kombination mit Automatischer Ruhefrequenz sowie die Stimulation mit echokardiographisch optimiertem PV-Intervall Gegenstand der Untersuchung. Da es sich um eine Pilotstudie handelt, wurde mehreren Fragestellungen nachgegangen. Bezüglich der atrialen Arrhythmielast in Abhängigkeit der Stimulationsstrategie sollten folgende Fragen beantwortet werden:

Wie verhalten sich unter den untersuchten Stimulationsstrategien

a) die atriale Arrhythmielast (Anzahl und Gesamtdauer atrialer Tachyarrhythmien),
b) der Anteil atrial stimulierter Herzzyklen,
c) der Anteil ventrikulär stimulierter Herzzyklen,
d) die mittlere Herzfrequenz?

Welche PV-Intervalle werden echokardiographisch als optimal identifiziert?

Weiterhin war es Ziel dieser Arbeit, die Hämodynamik und Elektrophysiologie bei Patienten mit DDD-Herzschrittmachern in Abhängigkeit des PV-Intervalls zu untersuchen. Mittels Dopplerechokardiographie sollte die jeweilige Hämodynamik mit den elektrischen Abläufen im EKG verglichen werden. Ziel war es, die Mechanik der Herzaktion im EKG abzubilden, dass heißt die Zeitpunkte der mechanischen Ereignisse des Herzzyklus aus dem EKG vorherzusagen. Auf diese Weise sollte eine EKG-basierte Methode zur Optimierung der AV-Synchonisation entwickelt werden.

In diesem Zusammenhang sollten die folgenden Fragestellungen untersucht werden:

a) Wie verhält sich die Dauer der spontanen P-Welle im EKG im Vergleich zur stimulierten P-Welle? Kommt es unter atrialer Stimulation zur Verlängerung der P-Welle und wenn ja, um wieviel?
b) Zu welchem Zeitpunkt der P-Welle im EKG erfolgt die Wahrnehmung der atrialen Eigenaktion durch den Herzschrittmacher?
c) Zu welchem Zeitpunkt der im EKG abgeleiteten P-Welle beginnt die im transmitralen Dopplerechokardiogramm bestimmte A-Welle in Abhängigkeit der untersuchten PV-Intervalle?
d) Wie verhält sich die Dauer der im transmitralen Dopplerechokardiogramm bestimmten A-Welle in Abhängigkeit der untersuchten PV-Intervalle?
e) Zu welchem Zeitpunkt des QRS-Komplexes erfolgt der Mitralklappenschluss in Abhängigkeit der untersuchten PV-Intervalle?
f) Wie verhalten sich isovolumetrische Kontraktions- und Relaxationszeit in Abhängigkeit der untersuchten PV-Intervalle?
g) Wie verhält sich die Dauer des QRS-Komplexes in Abhängigkeit der untersuchten PV-Intervalle?
h) Nach welchem Intervall beginnt der transaortale Ausstrom nach rechtsventrikulärer Stimulation bzw. nach Beginn des QRS-Komplexes in Abhängigkeit der untersuchten PV-Intervalle?
i) Zu welchem Zeitpunkt des QRS-Komplexes beginnt der transaortale Ausstrom in Abhängigkeit der untersuchten PV-Intervalle?

2. Methodik

2.1. Beschreibung und Funktionen der verwendeten Herzschrittmacher

In der vorliegenden Untersuchung wurden die Herzschrittmacher Chorum und Talent der Firma Ela Medical verwendet. Beide Geräte sind frequenzadaptive Zweikammer-Herzschrittmacher (DDDR). Die Frequenzadaptation, die bei chronotrop inkompetenten Patienten eine physiologische Anhebung der Herzfrequenz unter Belastungssituationen erlaubt, beruht beim Chorum auf einem Atemminutenvolumensensor, beim Talent zusätzlich auf einem Akzelerometer. Zu den Funktionen der Schrittmacher zählt der Fallback-Mode-Switch (FMS) als Schutz gegen vom Schrittmacher auf den Ventrikel übergeleitete Vorhoftachykardien. Diese werden vom Schrittmacher erkannt und es erfolgt ein automatischer Wechsel der Betriebsart vom DDD(R)- in den DDI(R)-Modus. Somit ist nach dem Mode-Switch keine vorhofgetriggerte ventrikuläre Stimulation möglich, der Ventrikel wird entsprechend der Interventionsfrequenz im DDI-Modus bzw. der Sensorfrequenz im DDIR-Modus stimuliert, sofern keine intrinsische Überleitung über den AV-Knoten erfolgt. Die Erkennung atrialer Arrhythmien verläuft bei Chorum und Talent nach dem Konzept „x aus y“. Werden vom Schrittmacher innerhalb von 32 Zyklen (y) 28 Zyklen (x) mit einem zu kurzen Intervall wahrgenommen, so wird ein Fallback-Mode-Switch durchgeführt (36).

Weiterhin bieten Chorum und Talent Ereignisspeicher, welche diagnostische Daten über Herzaktion und Herzrhythmus des Patienten liefern. Über die AIDA-Software (Automatische Interpretation und Diagnose Assistent) können die Daten bis zu 4 Monate aufgezeichnet werden, unter anderem die Häufigkeit atrialer und ventrikulärer Arrhythmien, jeweils aufgeschlüsselt nach Extrasystolen, Salven mit ≤ 5 Schlägen und Salven mit ≥ 5 Schlägen. Zu Fallback-Mode-Switch-Episoden stehen neben der Häufigkeit noch weitere Informationen über deren Gesamtdauer und die durchschnittliche Länge der einzelnen FMS zur Verfügung. Desweiteren speichern beide Schrittmacher bis zu 15 Tachykardie-Episoden. Tachykardie-Episoden können

atriale oder ventrikuläre Salven mit ≥ 5 Schlägen oder FMS sein, zu denen genauere Informationen wie Datum und Uhrzeit des Beginns, Dauer, Markerketten und intrakardiale EKGs angezeigt werden. Schließlich liefert AIDA die mittlere atriale Herzfrequenz.

2.1.1. Die sensorgesteuerte Overdrive-Stimulation mit Automatischer Ruhefrequenz

Als sensorgesteuerte Overdrive-Stimulation in Kombination mit Automatischer Ruhefrequenz wird ein besonderes Stimulationskonzept der Schrittmacher Chorum und Talent zum Arrhythmieschutz bezeichnet. Dabei werden eine Basisfrequenz und eine niedrigere Ruhefrequenz programmiert. Erkennt nun der Schrittmacher ein gehäuftes Auftreten atrialer oder ventrikulärer Extrasystolen (mindestens 5 pro 32 Herzzyklen), wird die Stimulationsfrequenz kontinuierlich bis zur Basisfrequenz angehoben und damit ein hoher atrialer Stimulationsanteil erreicht. Das Ausmaß der Frequenzerhöhung auf Werte oberhalb der Basisfrequenz wird dabei durch die Sensoren gesteuert, beim Chorum durch den Atemminutenvolumen-Sensor, beim Talent zusätzlich durch ein Akzelerometer. Befindet sich der Patient in einer Ruhephase und sistieren die Extrasystolen, senkt der Schrittmacher automatisch die Stimulationsfrequenz wieder schrittweise bis zur Ruhefrequenz ab.

2.1.2. Das PV-Intervall und die Verlängerung des PV-Intervalls

Das atrioventrikuläre Intervall, bei atrialer Eigenaktion auch als PV-Delay (PVD) bezeichnet, ist das programmierbare Intervall zwischen der Wahrnehmung einer atrialen Eigenaktion und dem Auslösen des ventrikulären Stimulus. Bei den Schrittmachern Chorum und Talent kann sowohl ein Ruhe- als auch ein Belastungs-PV-Delay programmiert werden, wobei das Belastungs-PVD gleich lang oder kürzer als das Ruhe-PVD sein kann. Der Schrittmacher verwendet bei der programmierten Basisfrequenz das Ruhe-PVD, bei der programmierten Maximalfrequenz das Belastungs-PVD. Bei Frequenzen zwischen Basis- und Maximalfrequenz wird das PV-Delay bei jedem Zyklus vom Schrittmacher anhand einer linearen Beziehung zwischen dem PVD und der Stimulationsfrequenz berechnet. Allerdings wird dabei das

PVD nicht stufenlos zwischen Ruhe- und Belastungs-PVD umprogrammiert, sondern in Schritten von 7 bzw. 8 ms, die den in der Schrittmachersoftware vorgegebenen programmierbaren Werten des PVD entsprechen.

In der vorliegenden Arbeit werden für das atrioventrikuläre Intervall nach atrialer Eigenaktion die Begriffe PV-Intervall, PV-Delay und PVD synonym gebraucht. Davon abgegrenzt wird das AV-Intervall, auch AV-Delay oder AVD. Es beschreibt das atrioventrikuläre Intervall nach atrialer Stimulation. In diesem Zusammenhang kann bei den Schrittmachern Chorum und Talent eine Verlängerung des PV-Intervalls nach atrialer Stimulation programmiert werden. Diese Funktion wird bei Patienten genutzt, bei denen es zur Verlängerung der elektrischen atrialen Aktivierung nach rechtsatrialer Stimulation in Folge der verzögerten intra- und interatrialen Leitungszeiten kommt. Das PVD plus die Verlängerung entsprechen dem in dieser Arbeit benutzten Begriff des AV-Intervalls.

2.2. Allgemeiner Ablauf der Studie

In der vorliegenden Untersuchung wurden Patienten mit Herzschrittmachern des Typs Chorum und Talent der Firma Ela Medical untersucht. Die Patienten erhielten dabei 4 bzw. 5 verschiedene Schrittmachereinstellungen, die im Abstand von jeweils 3 Monaten programmiert wurden. Am Ende einer jeden 3 Monate dauernden Untersuchungsphase wurden die Ereignisspeicher der Herzschrittmacher ausgelesen und ausgewertet. 2 Schrittmacherprogrammierungen waren dabei Teil der PROVE-Studie, weitere 2 bzw. 3 Programmierungen entsprachen dem Protokoll der Marburger AV-Optimierungs-Untersuchung.

2.2.1. Die PROVE-Studie

Die internationale multizentrische PROVE-Studie (Prävention von Vorhofarrhythmien durch Overdrive in Kombination mit Automatischer Ruhefrequenz) war eine prospektive, randomisierte, einfach blinde Crossover-Studie. Dazu wurden Patienten mit den Herzschrittmachern Chorum und Talent, einem maximalen Alter von 85 Jahren und einer mittleren Herzfrequenz von $\leq 80\ min^{-1}$ in die Studie eingeschlossen.

Die Patienten wurden ausführlich aufgeklärt, erhielten eine Informationsbroschüre und gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme.

Ausgeschlossen wurden Patienten mit Herzinsuffizienz der Klassen III und IV der NYHA-Klassifikation, koronarer Herzkrankheit der Klassen III und IV der CCS-Klassifikation, fortgeschrittener Kardiomyopathie, Orthopnoe, sowie Minderjährige und Schwangere.

Nach Einschluss in die Studie erfolgte die Programmierung der Schrittmacher in den DDD-Modus ohne Frequenzadaptation mit einer Basisfrequenz von 55 min^{-1}. Nach einer einmonatigen Monitoringphase wurde eine Schrittmacherkontrolle zur Überprüfung des Systems durchgeführt, der Ereignisspeicher des Schrittmachers ausgelesen und mit Hilfe der AIDA-Software (Automatische Interpretation als Diagnose Assistent) die mittlere Herzfrequenz, sowie die Prävalenz atrialer Arrhythmien bestimmt. Die gespeicherten Ereignisse wurden kontrolliert, um das Auftreten möglicher falsch-positiver Fallback-Mode-Switches (FMS), zum Beispiel durch VA-Crosstalk auszuschließen. Als VA-Crosstalk bezeichnet man die atriale Wahrnehmung des ventrikulären Ereignisses, welches jedoch als erneutes atriales Ereignis falsch interpretiert wird. VA-Crosstalk kann vom Schrittmacher als atriale Tachykardie klassifiziert werden und einen Fallback-Mode-Switch auslösen. Diese falsch-positiven FMS können jedoch anhand der Markerketten im Ereignisspeicher von atrialen Tachyarrhythmien abgegrenzt werden. In Fällen von VA-Crosstalk wurde die absolute Refraktärperiode nach atrialem Ereignis auf einen höheren Wert programmiert und die einmonatige Monitoringphase wiederholt. Nur wenn die Patienten keinen VA-Crosstalk mehr aufwiesen, also keine falsch-positiven FMS-Episoden vom Schrittmacher aufgezeichnet wurden, erfolgte die Programmierung der laut PROVE-Protokoll vorgesehenen Schrittmachereinstellungen. So konnte ausgeschlossen werden, dass falsch-positive FMS-Episoden als atriale Tachyarrhythmieepisoden gewertet wurden.

Zunächst erfolgte die Einteilung der Patienten in zwei Klassen. Patienten mit mindestens zwei Fallback-Mode-Switch-Episoden oder einer Episode von mehr als 10 Minuten Dauer und/oder mehr als 300 atrialen Salven mit ≥ 5 Schlägen während der einmonatigen Monitoringphase bildeten die Klasse 1. Alle übrigen Patienten, also Patienten ohne relevante Rhythmusstörungen stellten die Klasse 2. Tabelle 2-1 gibt

einen Überblick über die im Rahmen der PROVE-Studie untersuchten Schrittmacherprogrammierungen und die verwendete Terminologie.

Phase	P1	P2
Programmierung	Klasse 1: - DDDR Klasse 2: - DDD/R	Klasse 1: - DDDR mit Overdrive und Automatischer Ruhefrequenz Klasse 2: - DDD/R mit Automatischer Ruhefrequenz
Präventive Stimulation	inaktiv	aktiv
Terminologie	PROVE-Programmierung I ohne präventive Stimulation	PROVE-Programmierung II mit präventiver Stimulation
Abkürzung	PROVE I	PROVE II

Tabelle 2-1 Übersicht über die untersuchten Schrittmacherprogrammierungen und die verwendete Terminologie innerhalb der PROVE-Studie

Patienten der Klasse 1 erhielten nun in randomisierter Reihenfolge im Rahmen des intraindividuellen Crossover-Designs die sensorgesteuerte Overdrive-Stimulation in Kombination mit Automatischer Ruhefrequenz im Vergleich zu einer DDDR-Programmierung ohne präventive Stimulationsalgorithmen. Das Vorgehen bei der Overdrive-Programmierung bestand darin, die zu programmierende Basisfrequenz (BF) aus der mittleren Herzfrequenz (MHF) plus 10 min^{-1} zu ermitteln und die Ruhefrequenz (RF) auf 60 min^{-1} und Frequenzadaptation auf RRauto zu programmieren (BF=MHF+10 min^{-1}, RF=60 min^{-1}, RRauto). RRauto ist dabei der programmierbare Parameter für die Frequenzadaptation und bedeutet, dass der bzw. die Sensoren der Frequenzadaptation aktiviert werden und der Frequenzanstieg automatisch nach den in der Schrittmachersoftware vorgegebenen Parametern erfolgt. Bei der Standard-DDDR-Programmierung ohne Overdrive wurden Basisfrequenz und Ruhefrequenz einheitlich auf 60 min^{-1} programmiert und die Frequenzadaptation ebenfalls mit dem Parameter RRauto aktiviert (BF=RF=60 min^{-1}, RRauto).

Bei Patienten der Klasse 2 wurde eine DDD(R)-Programmierung, auch hier Basis- und Ruhefrequenz gleich 60 min^{-1} (BF=RF=60 min^{-1}), mit einer DDD(R)-Stimulation mit Automatischer Ruhefrequenz verglichen, ebenfalls in randomisierter Reihenfolge

mit intraindividuellem Crossover. Die Automatische Ruhefrequenz wurde aktiviert, indem eine erhöhte Basisfrequenz von 70 min^{-1} und eine Ruhefrequenz von 55 min^{-1} (BF=70 min^{-1}, RF=55 min^{-1}) programmiert wurde.

Die PROVE-Programmierung II stellt für die Klasse 1 und Klasse 2 eine Stimulation mit präventiven Algorithmen dar. Dabei ist zu beachten, dass Patienten der Klasse 1 als präventive Algorithmen die sensorgesteuerte Overdrive-Stimulation sowie die Automatische Ruhefrequenz erhielten. Bei Patienten der Klasse 2 wurde als präventiver Algorithmus lediglich die Automatische Ruhefrequenz ohne Overdrive programmiert.

Die 3-monatige DDD(R)-Programmierung ohne präventive Stimulationsalgorithmen wird innerhalb dieser Arbeit bei beiden Klassen als PROVE-Programmierung I (Phase 1 oder P1) bezeichnet, die 3-monatige Phase mit sensorgesteuerter Overdrive-Stimulation in Kombination mit Automatischer Ruhefrequenz bei Klasse 1-Patienten bzw. die Stimulation mit Automatischer Ruhefrequenz bei Klasse 2-Patienten wird als PROVE-Programmierung II (Phase 2 oder P2) bezeichnet. Während der Schrittmacherkontrollen zwischen den Untersuchungszeiträumen wurden die Herzschrittmacher ausführlich überprüft, um eine einwandfreie Funktion zu garantieren. Weiterhin wurden die Daten der Ereignisspeicher ausgelesen, als elektronische Datei gesichert und ausgedruckt. Das Design der PROVE-Studie ist in Abbildung 2-1, Seite 17 zusammengefaßt.

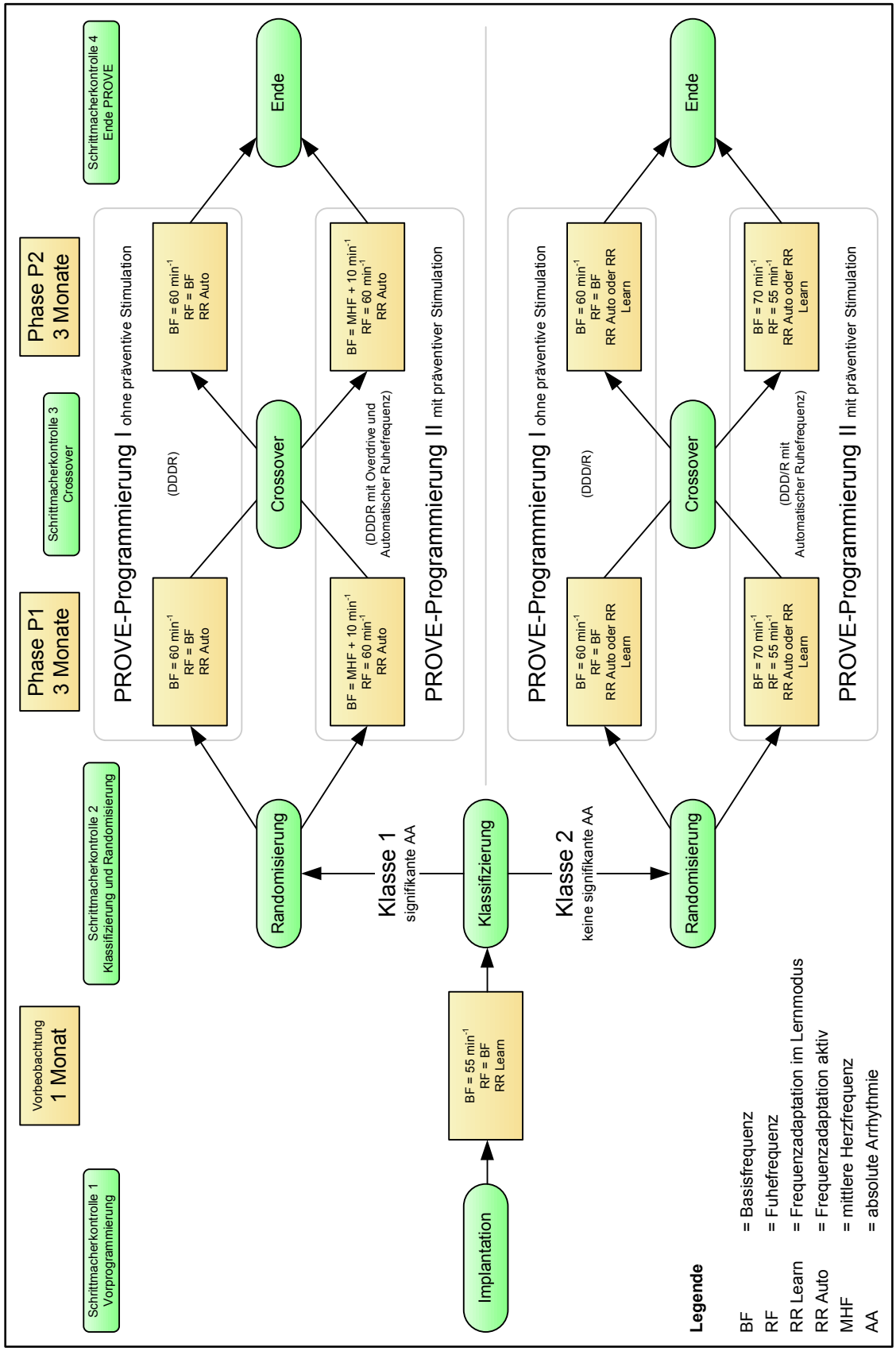

Abbildung 2-1 Flussdiagramm der PROVE-Studie

2.2.2. Die Marburger AV-Optimierungs-Untersuchung

Sofern das Einverständnis der Patienten vorlag, schloss sich an die PROVE-Studie die Marburger AV-Optimierungs-Untersuchung an. Die Einteilung der Patienten in die Klassen 1 und 2 wurde beibehalten, hatte jedoch keinen weiteren Einfluss auf die Schrittmacherprogrammierungen. Die Einschluss- und Ausschlusskriterien entsprachen denen der PROVE-Studie. In der Marburger AV-Optimierungs-Untersuchung wurden nun 2 bzw. bei Patienten, die sich mit der Untersuchung einer weiteren Programmierung einverstanden erklärten, 3 weitere Schrittmacherprogrammierungen für jeweils 3 Monate untersucht. Zwischen den Zeiträumen wurden die Herzschrittmacher kontrolliert, die Ereignisspeicher ausgelesen, die Daten gesichert und die Programmierungen für die folgende Studienphase eingegeben. Tabelle 2-2 gibt einen Überblick über die im Rahmen der Marburger AV-Optimierungs-Untersuchung verwendeten Schrittmacherprogrammierungen und die jeweilige Terminologie.

Phase	P3	P4	P5
Programmierung	PQ-Zeit < 200 ms - DDD/R mit PVD=250/250 ms PQ-Zeit > 200 ms - DDD/R mit PVD=188/156 ms	DDD/R mit optimiertem PV-Intervall	DDDR mit optimiertem PV-Intervall, Overdrive-Stimulation und Automatischer Ruhefrequenz
Präventive Stimulation	inaktiv	inaktiv	aktiv
Terminologie	DDD/R-Routineprogrammierung	DDD/R-Programmierung mit optimiertem PVD	DDDR-Programmierung mit optimiertem PVD und präventiver Stimulation
Abkürzung	Routineprogrammierung	DDD/R+PVDopt	DDDR+PVDopt+präv. Stim.

Tabelle 2-2 Übersicht über die untersuchten Schrittmacherprogrammierungen und die verwendete Terminologie der Marburger AV-Optimierungs-Untersuchung

In der ersten 3-monatigen Phase der Marburger AV-Optimierungs-Untersuchung, abgekürzt als Routineprogrammierung (Phase 3 oder P3), wurden die Schrittmacher der Patienten auf ihre Nominalparameter programmiert. So erhielten die Patienten beider

Klassen eine Basisfrequenz und eine Ruhefrequenz von 60 min^{-1} (BF=RF=60 min^{-1}). Bezüglich des PV-Intervalls erhielten Patienten mit einer PQ-Zeit von ≤ 200 ms oder paroxysmalen AV-Blockierungen ein PVD von 250 ms in Ruhe wie unter Belastung. Mit dieser Einstellung sollte ventrikuläre Stimulation bei Patienten mit intakter AV-Knotenfunktion verringert werden und die intrinsische AV-Überleitung gefördert werden. Patienten mit einer PQ-Zeit von > 200 ms, bei denen somit höhergradige AV-Blockierungen bestanden, erhielten dagegen ein PV-Delay von 188 ms in Ruhe und 156 ms unter Belastung. Diese Parameter entsprachen den Nominalwerten für Patienten mit höhergradigen AV-Blockierungen.

Für die zweite 3-monatigen Phase der Marburger AV-Optimierungs-Untersuchung wurde das PV-Delay echokardiographisch optimiert. Die Patienten erhielten ein individuell optimales PV-Intervall, wobei diese Schrittmachereinstellung als DDD/R-Programmierung mit optimiertem PV-Delay (Phase 4 bzw. P4) bezeichnet wurde.

Den Patienten wurde nun angeboten, eine weitere Schrittmacherprogrammierung über 3 Monate zu untersuchen. In der dritten und letzten Phase der Marburger AV-Optimierungs-Untersuchung wurde den einverstandenen Patienten eine Kombination aus optimiertem PV-Delay und sensorgesteuerter Overdrive-Stimulation mit Automatischer Ruhefrequenz programmiert. Der Overdrive-Algorithmus bewirkt bei gehäuftem Auftreten von Extrasystolen eine Anhebung der Stimulationsfrequenz von der Ruhefrequenz bis auf die Basisfrequenz. Die Basisfrequenz wurde aus der mittleren atrialen Herzfrequenz (MHF) der vorherigen Schrittmacherprogrammierung plus 10 min^{-1} ermittelt, die Ruhefrequenz (RF) auf 60 min^{-1} programmiert und die Frequenzadaptation aktiviert, indem der Programmwert der Frequenzadaptation auf RRauto eingestellt wurde (BF=MHF+10 min^{-1}, RF=60 min^{-1}, RRauto). Das PV-Delay wurde auf dem für den Patienten optimalen Wert belassen. Außerdem wurde die Verlängerung des PV-Delays nach atrialer Stimulation (PVD-Verlängerung) neu kalkuliert. Dazu wurden die Dauer der intrinsischen P-Welle und die Dauer der stimulierten P-Welle in einem 12-Kanal-EKG in den Extremitäten- und Brustwandableitungen ausgemessen, die jeweils längste intrinsische P-Wellendauer (PWD) von der längsten stimulierten P-Wellendauer (stimPWD) subtrahiert, sowie 16 ms addiert (AVD-Verlängerung=stimPWD-PWD+16 ms). Auch diese

Schrittmachereinstellung wurde für 3 Monate angewandt und als DDDR-Programmierung mit optimiertem PVD und präventiver Stimulation (Phase 5 bzw. P5) bezeichnet. Einen Überblick über das Vorgehen der Marburger AV-Optimierungs-Untersuchung gibt Abbildung 2-2 auf Seite 21.

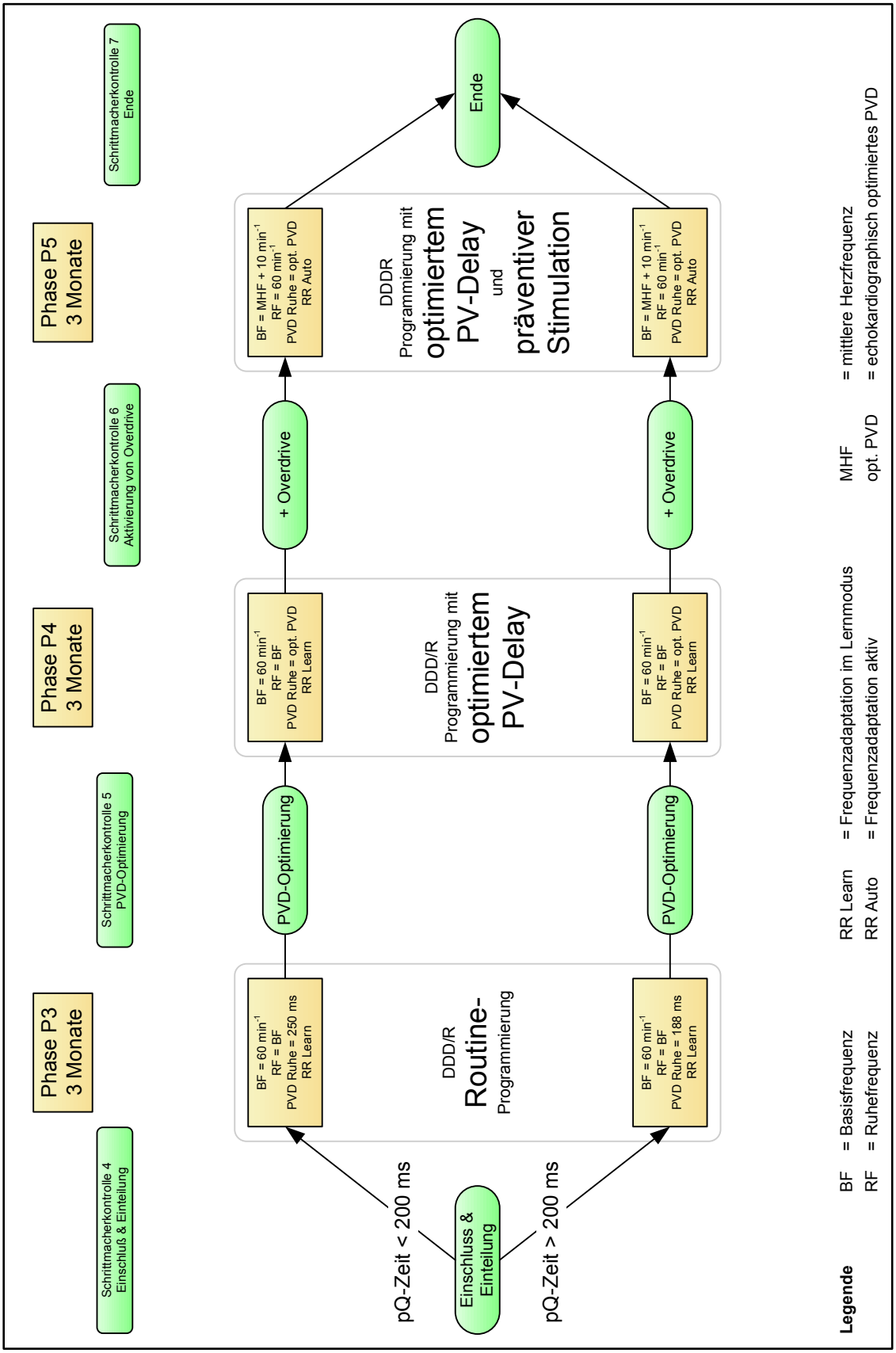

Abbildung 2-2 Flussdiagramm der Marburger AV-Optimierungs-Untersuchung

2.2.2.1. Die echokardiographische Bestimmung des optimalen PV-Intervalls

Um das individuelle und für den Patienten optimale PV-Delay zu bestimmen, wurde zu Beginn der Marburger AV-Optimierungs-Untersuchung bei jedem Patienten eine echokardiographische Untersuchung durchgeführt. Dazu wurde das digitale Herzultraschallgerät Vingmed System Five der Firma General Electric verwandt.

Zunächst wurden M-Mode-Bilder der Aortenwurzelebene, der Mitralsegelebene und des linksventrikulären Cavums erstellt, desweiteren EKG-getriggerte Filmsequenzen von Herzzyklen (Cine-Loops) in apikaler Projektion im 2-Kammerblick, 4-Kammerblick und im 3-Kammerblick. Besonderheiten, zum Beispiel Aortenklappen- und Mitralklappenvitien, wurden gegebenenfalls anhand farbcodierter Doppler-Echokardiographie dokumentiert.

Im Folgenden wurde der Schrittmacher der Patienten für die Zeit der Ultraschalluntersuchung auf eine niedrige Basisfrequenz programmiert, um Vorhofeigenaktion zu fördern. Das Ruhe-/Belastungs-PV-Delay wurde während der Untersuchung schrittweise von kurzen bis zu langen Werten programmiert. Für jede dieser Schrittmacherprogrammierungen wurde die linksventrikuläre Hämodynamik dopplerechokardiographisch untersucht. Mit Hilfe der Dopplerechokardiographie wurden die transaortalen und transmitralen sowie pulmonalvenösen Flussprofile aufgezeichnet. Außerdem wurde zur Messung der isovolumetrischen Kontraktions- und isovolumetrischen Relaxationszeit das Sample-Volume des Echodopplers an eine Position im linken Ventrikel gebracht, in der der Bluteinstrom und gleichzeitig der Blutausstrom des linken Ventrikels gemessen werden konnte. Diese Messungen wurden jeweils für die Ruhe-/Belastungs-PVDs von 63/47 ms, 94/63 ms, 125/94 ms, 156/125 ms, 188/156 ms, 219/188 ms und 250/250 ms wiederholt. Trat bei den Patienten eine intrinsische atrioventrikuläre Erregungsüberleitung auf, wurde die Ultraschalluntersuchung beendet, wenn die Herzkammern vollständig durch die Eigenaktion erregt wurden, der Schrittmacher inhibiert wurde und nicht stimulierte. Die so erhobenen Messungen wurden auf magneto-optischen Datenträgern zur späteren Auswertung gespeichert. Schließlich wurde während jeder dieser Schrittmacherprogrammierungen ein 6-Kanal-EKG mit den Extremitätenableitungen (I, II, III, aVR, aVL, aVF) geschrieben.

Die Auswertung der Echokardiogramme erfolgte auf Apple-MacIntosh-Computern mit der Software EchoPAC Version 6.3.4. Die bei jedem Patienten aus den echokardiographischen Aufnahmen erhoben Daten sind in Tabelle 2-3 zusammengestellt.

M-Mode-Parameter: - Linksatrialer Durchmesser - Durchmesser des interventrikulären Septums, enddiastolisch und endsystolisch - Durchmesser der linksventrikulären posterioren Wand, enddiastolisch und endsystolisch - Durchmesser des linken Ventrikels, enddiastolisch und endsystolisch Parameter der Cine-Loops: - Ejektionsfraktion, bestimmt im 4-Kammer-Blick nach Simpson - Ejektionsfraktion, bestimmt im 2-Kammer-Blick nach Simpson - Ejektionsfraktion, bestimmt im 3-Kammer-Blick nach Simpson Parameter des pulmonalvenösen Flusses: - Zykluslänge - Dauer des Atrial Reverse - maximale Geschwindigkeit des Atrial Reverse - Volumen des Atrial Reverse - Dauer der S-Welle - Dauer der D-Welle - Dauer des pulmonalvenösen Flusses - maximale Flussgeschwindigkeit der S-Welle - maximale Flussgeschwindigkeit der D-Welle - VTI (Geschwindigkeitszeitintegral) der S-Welle - VTI (Geschwindigkeitszeitintegral) der D-Welle	Parameter des transmitralen Flusses: - Dauer der E-Welle - Dauer der A-Welle - Dauer des transmitralen Flusses - Akzelerationszeit der E-Welle - Akzelerationsgeschwindigkeit der E-Welle - maximale Flussgeschwindigkeit der E-Welle - Dezelerationszeit der E-Welle - Dezelerationsgeschwindigkeit der E-Welle - geringste diastolische Geschwindigkeit - maximale Flussgeschwindigkeit der A-Welle - VTI (Geschwindigkeitszeitintegral) der E-Welle - VTI (Geschwindigkeitszeitintegral) der A-Welle - VTI (Geschwindigkeitszeitintegral) des transmitralen Flusses - Dauer vom ventrikulären Stimulus bis zum Schluss der Mitralklappe Parameter des transaortalen Flusses: - Präejektionsperiode - Linksventrikuläre Ejektionszeit - maximale Flussgeschwindigkeit des aortalen Flusses - VTI (Geschwindigkeitszeitintegral) des aortalen Flusses Isovolumetrische Zeiten des linken Ventrikels: - Isovolumetrische Kontraktionszeit - Isovolumetrische Relaxationszeit

Tabelle 2-3 Echokardiographische Meßparameter

Im Folgenden sollen einige für die Auswertung relevante echokardiographische Parameter erläutert werden. In der Diastole kommt es nach Öffnung der Mitralklappe zunächst zum passiven transmitralen Blutfluss, ausgelöst durch die Relaxation des linken Ventrikels. Diese passive Ventrikelfüllung wird im Flussprofil des transmitralen Dopplerechokardiogramms als E-Welle bezeichnet. Erfolgt die atriale Kontraktion, wird durch den Vorhof aktiv Blut in den linken Ventrikel gepumpt. Im transmitralen Flussprofil entspricht dies der A-Welle. Ist der aktive transmitrale Fluss (A-Welle) abgeschlossen, erfolgt der Schluss der Mitralklappe. Das Zuschlagen der Mitralklappensegel erzeugt dabei ein charakteristisches Signal im transmitralen Dopplerechokardiogramm, so dass die Dauer vom ventrikulären Stimulus bis zum Mitralklappenschluss gemessen werden kann und im Verlauf als Pre-MVC-Intervall (auch mitral valve closure bzw. MVC) bezeichnet wird. Die isovolumetrische Kontraktionszeit ist definiert als Intervall zwischen dem Ende der diastolischen Füllung des Ventrikels und dem Beginn des transaortalen Ausstroms. Während der isovolumetrischen Kontraktion findet kein Blutfluss durch Mitral- oder Aortenklappe statt. Die isovolumetrische Relaxationszeit ist das Intervall zwischen dem Ende des transaortalen Ausstroms und dem Beginn des diastolischen transmitralen Flusses. Auch während der isovolumetrischen Relaxation sind die AV-Klappen geschlossen und es findet kein Blutfluss statt. Die Dauer von Abgabe des ventrikulären Stimulus bis zum Beginn des transaortalen Flusses wird als Präejektionsperiode (PEP) bezeichnet.

Um das für den Patienten optimale PV-Delay zu finden, wurden die gemessenen Parameter in Datenbanken des Tabellenkalkulationsprogramms Microsoft Excel eingegeben und die Veränderungen der Messwerte in Abhängigkeit des PV-Intervalls graphisch dargestellt. Dabei wurde das PVD mit dem maximalen Herzschlagvolumen und den gleichzeitig niedrigsten Füllungsdrücken als optimal angesehen. Dieses so individuell optimierte PVD wurde in der Schrittmachereinstellung mit dem optimiertem PVD (P4) für 3 Monate programmiert.

2.2.3. Ende der Studie und Datenauswertung

Zum Ende der Studie, nachdem die Patienten die 4 bzw. 5 jeweils 3-monatigen Phasen der PROVE- und Marburger AV-Optimierungs-Untersuchung durchlaufen

hatten, erfolgte die Auswertung der während der Schrittmacherkontrollen gesammelten Daten der Ereignisspeicher. Für jede Schrittmacherprogrammierung lagen die mittlere Herzfrequenz, der Anteil der atrial bzw. ventrikulär stimulierten Herzzyklen, die absolute Anzahl der Fallback-Mode-Switch-Episoden (FMS-Episodenanzahl) und die Gesamtdauer der Fallback-Mode-Switch-Episoden (FMS-Gesamtdauer) vor. Diese Daten wurden in das Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel eingegeben, um weitere Variablen zu berechnen. So wurden zunächst FMS-Episodenanzahl und FMS-Gesamtdauer auf 30 Tage dauernde Zeiträume umgerechnet und somit normalisiert. Um diese Daten zu veranschaulichen, wurden AF-Burden und AF-Index berechnet. Die Variable AF-Burden ist das Produkt aus FMS-Gesamtdauer in Minuten und FMS-Episodenanzahl pro 30 Tage und stellt damit die Fläche des Rechtecks aus FMS-Gesamtdauer und FMS-Episodenanzahl dar. AF-Burden wird in Minuten pro 30 Tage (min/30d) angegeben. Der AF-Index ist die Wurzel aus der Summe der Quadrate von FMS-Gesamtdauer in Stunden und FMS-Episodenanzahl und entspricht damit der Diagonale des Rechtecks aus FMS-Gesamtdauer und FMS-Episodenzahl. Die Einheit des AF-Index ist Stunden pro 30 Tage (h/30d). Damit ist er gegenüber Extremen weniger empfindlich und vermeidet eine übermäßige Gewichtung einzelner langer oder vieler sehr kurzer Fallback-Mode-Switches.

Anhand dieser Daten konnte für jeden Patienten genau gezeigt werden, unter welcher Schrittmacherprogrammierung am wenigsten Vorhofrhythmusstörungen auftraten. Umgekehrt konnten Programmierungen mit hoher Arrhythmielast erkannt werden. Die Schrittmachereinstellung am Ende der Studie orientierte sich an der Programmierung, von der der Patient am meisten profitiert hatte und unter der die wenigsten Arrhythmien aufgetreten waren. Die Patienten wurden danach zumeist halbjährlich von der Routine-Schrittmacherambulanz weiterbetreut.

Eine Übersicht über die für jede Schrittmacherprogrammierung (P1 bis P5) erhobenen Werte sowie die errechneten Variablen zeigt Tabelle 2-4 auf Seite 26.

Daten der Ereignisspeicher der jeweiligen Schrittmacherprogrammierung:
- mittlere Herzfrequenz
- atrialer Stimulationsanteil
- ventrikulärer Stimulationsanteil
- absolute Anzahl der Fallback-Mode-Switch-Episoden (FMS-Episodenanzahl)
- Gesamtdauer der Fallback-Mode-Switch-Episoden (FMS-Gesamtdauer)
Aus Ereignisspeicherdaten für die jeweilige Phase errechnete Werte:
- FMS-Episodenanzahl pro 30 Tage
- FMS-Gesamtdauer pro 30 Tage
- AF-Burden = FMS-Episodenanzahl * FMS-Gesamtdauer pro 30 Tage
- AF-Index = Wurzel((FMS-Episodenanzahl)^2 + (FMS-Gesamtdauer)^2) pro 30 Tage

Tabelle 2-4 Ereignisspeicherdaten und daraus errechnete Variablen

2.3. Analysen von EKG und Herzultraschall bezüglich des PV-Intervalls

Mit den vorliegenden Echokardiogrammen und Elektrokardiogrammen der Patienten wurden weitere Auswertungen durchgeführt, um den Ablauf der Herzaktion bezüglich Hämodynamik und Elektrophysiologie in Abhängigkeit des PV-Intervalls näher zu untersuchen. Tabelle 2-5 auf Seite 27 faßt alle erhobenen Werte zusammen. In der zur Identifizierung des individuell optimalen PV-Intervalls durchgeführten Herzultraschalluntersuchung wurden Dopplerechokardiogramme des transmitralen, transaortalen und pulmonalvenösen Flusses in Abhängigkeit des PV-Intervalls erstellt, jeweils bei den PV-Intervallen 63/47 ms (Ruhe/Belastung), 94/63 ms, 125/94 ms, 156/125 ms, 188/156 ms, 219/188 ms und 250/250 ms. Zu jedem untersuchten PV-Delay wurden 6-Kanal-EKGs (Extremitätenableitungen I, II, III, aVL, aVR, aVF) aufgezeichnet. Schließlich wurde bei jedem Patienten ein 12-Kanal-Oberflächen-EKG (Extremitäten- und Brustwandableitungen) abgeleitet, um die intrinsische und stimulierte P-Welle auszumessen.

Sämtliche gemessenen und berechneten Zeitintervalle aus den Dopplerechokardiogrammen und Oberflächen-EKGs, zum Teil in Abhängigkeit des PV-Delays, sind in Tabelle 2-5, Seite 27 sowie in Abbildung 2-3 auf Seite 28 erläutert.

Zeitintervalle, gemessen in Dopplerechokardiogrammen:

- ventrikulärer Stimulus bis Ende der A-Welle im transmitralen Fluss in Abhängigkeit des PVD
- ventrikulärer Stimulus bis Mitralklappenschluss im transmitralen Fluss in Abhängigkeit des PVD
- Dauer der A-Welle im transmitralen Fluss in Abhängigkeit des PVD
- ventrikulärer Stimulus bis Beginn des aortalen Ausstroms im aortalen Fluss in Abhängigkeit des PVD (auch Präejektionsperiode bzw. PEP)
- Dauer der isovolumetrischen Kontraktionszeit in Abhängigkeit des PVD
- Dauer der isovolumetrischen Relaxationszeit in Abhängigkeit des PVD

Zeitintervalle, gemessen in 6-Kanal-EKGs:

- Beginn der P-Welle bis zum ventrikulären Stimulus in Abhängigkeit des PVD
- Dauer des QRS-Komplexes in Abhängigkeit des PVD

Zeitintervalle, gemessen in 12-Kanal-EKGs in Ruhe:

- Dauer einer intrinsischen P-Welle
- Dauer einer stimulierten P-Welle

Berechnete Zeitintervalle aus gemessenen Zeitintervallen:

- P-Wellenbeginn bis Wahrnehmung der P-Welle durch den Schrittmacher
- Differenz zwischen Beginn der A-Welle im transmitralen Dopplerechokardiogramm und Ende der P-Welle im EKG in Abhängigkeit des PVD
- Differenz zwischen dem Ende der Präejektionsphase im transaortalen Dopplerechokardiogramm und dem Ende des QRS-Komplexes in Abhängigkeit des PVD

Tabelle 2-5 Gemessene und berechnete Zeitintervalle aus Dopplerechokardiogrammen und Oberflächen-EKGs, zum Teil in Abhängigkeit des PV-Intervalls

Legende

gemessene Zeitintervalle (EKG)

Pspont = Dauer der spontanen P-Welle
PWB = P-Wellenbeginn vor ventrikulärem Stimulus, entspricht PQ-Zeit
QRS = Dauer des QRS-Komplexes
PVD = programmiertes PV-Delay des Schrittmachers

gemessene Zeitintervalle (Echo)

AWE = Intervall von ventrikulärem Stimulus bis Ende der transmitralen A-Welle
Pre-MVC = Intervall von ventrikulärem Stimulus bis Ende des Mitralklappenschlusses
PEP = Intervall von ventrikulärem Stimulus bis Beginn des transaortalen Blutflusses
Adur = Dauer der transmitralen A-Welle
IVCT = Isovolumetrische Kontraktionszeit
IVRT = Isovolumetrische Relaxationszeit

berechnete Zeitintervalle

diff(PWB-PVD) = Intervall von P-Wellenbeginn bis zur Wahrnehmung durch den Schrittmacher
diff(PWE-AWB) = Intervall von P-Wellenende (EKG) bis bis Beginn der transmitralen A-Welle
diff(QRS-PEP) = Intervall von Beginn des transaortalen Blutflusses bis Ende des QRS-Komplexes

E = E-Welle im transmitralen Dopplerechokardiogramm
A = A-Welle im transmitralen Dopplerechokardiogramm
MVC = Mitralklappenschluss im transmitralen Dopplerechokardiogramm
Ao = Aortaler Fluss im transaortalen Dopplerechokardiogramm

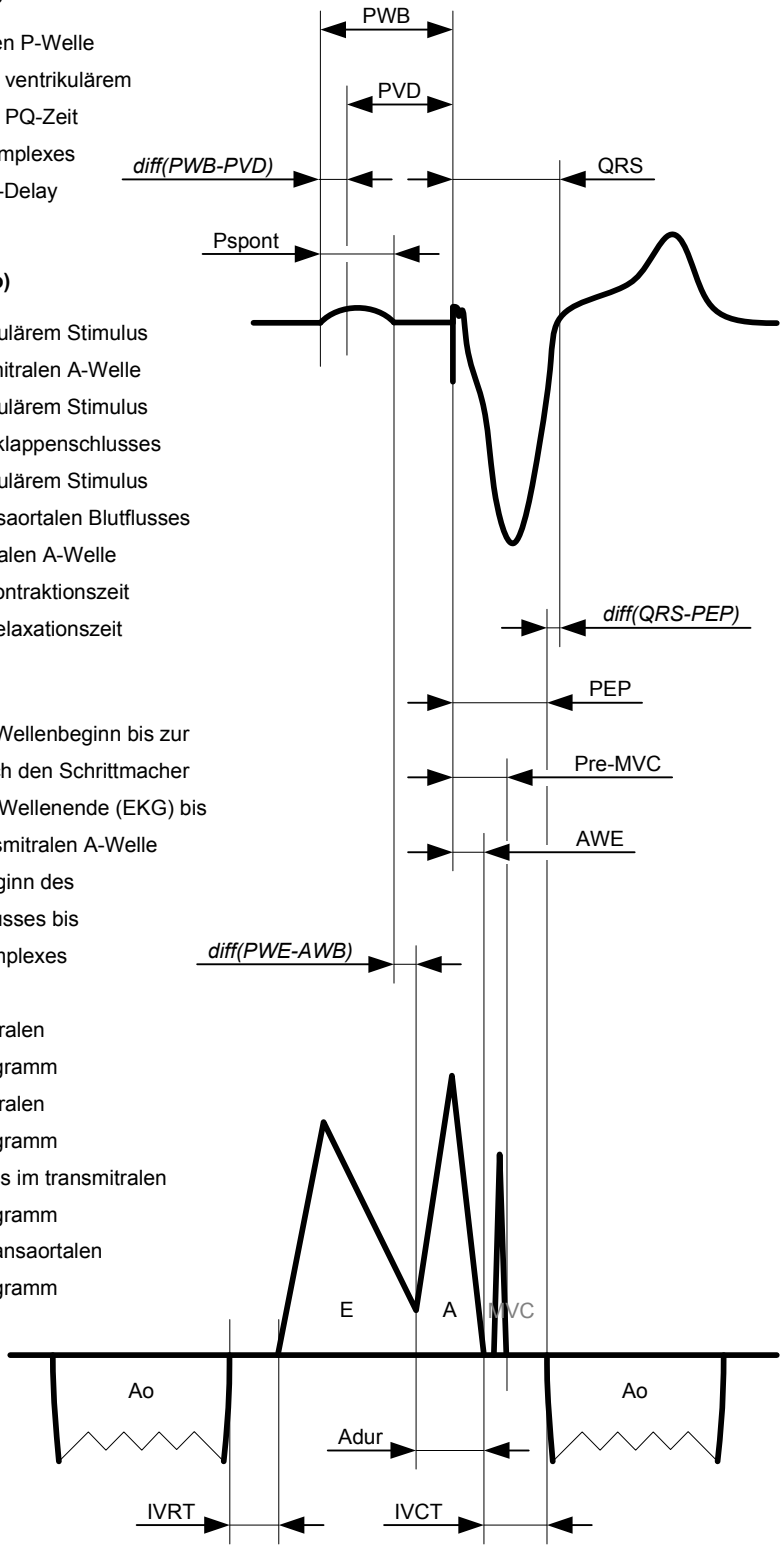

Abbildung 2-3 Gemessene und berechnete Zeitintervalle aus Dopplerechokardiogrammen und Oberflächen-EKGs

2.4. Patienten

In der Zeit von Januar 1998 bis Dezember 2000 wurden 107 Patienten in die Untersuchung eingeschlossen. Im Verlauf wurden 35 Patienten ausgeschlossen. Gründe für den Ausschluss waren der Übergang in chronisches Vorhofflimmern (7 Patienten), private Gründe der Patienten (19 Patienten), Änderung der antiarrhythmischen Medikation (3 Patienten), sowie Tod des Patienten (in 6 Fällen). 72 Patienten erhielten insgesamt vier verschiedene Schrittmacherprogrammierungen, nämlich die PROVE-Programmierung I ohne präventive Stimulation (P1), Overdrive-Stimulation (P2), Routineprogrammierung (P3) und die Programmierung mit optimiertem PV-Delay (P4). Diese Patienten stellen das Gesamtkollektiv dar, welches sich aus 30 Frauen und 42 Männern zusammensetzte. Die Patienten waren zu Beginn der Untersuchung durchschnittlich 68,3 Jahre alt (+/-12,3; Streubreite von 27 bis 89 Jahre), im Durchschnitt 170 cm groß (+/-10,0; Streubreite von 152 bis 198 cm) und 79,5 kg schwer (+/-14,0; Streubreite von 55 bis 130 kg), der Body-Mass-Index (BMI) betrug demnach im Mittel 27,5 (+/-4,7; Streubreite von 19,8 bis 50,7), die Körperoberfläche 1,90 m^2 (+/-0,19; Streubreite von 1,53 bis 2,34 m^2).

Bei 36 Patienten, die in die Untersuchung einer weiteren Schrittmacherprogrammierung eingewilligt hatten, schloss sich noch eine fünfte Programmierung an, die aus optimiertem PVD in Kombination mit atrialer Overdrive-Stimulation (P5) bestand. Diese Patienten bilden also eine Subgruppe aller Patienten. Die 17 Frauen und 19 Männer dieser Gruppe waren im Durchschnitt 69,6 Jahre alt (+/-13,1; Streubreite von 27 bis 89 Jahre), 170 cm groß (+/-11,0; Streubreite von 154 bis 198 cm), 76,6 kg schwer (+/-14,1; Streubreite von 55 bis 110 kg), der Body-Mass-Index (BMI) betrug 26,2 (+/-3,7; Streubreite von 19,8 bis 36,6), die Körperoberfläche 1,88 m^2 (+/-0,21; Streubreite von 1,53 bis 2,34 m^2).

Weiterhin wurden die Patienten (n = 72) im Rahmen der PROVE-Studie in Klasse 1 und Klasse 2 eingeteilt. Bei 21 Patienten der Klasse 1 kam es in der einmonatigen Vorbeobachtungsphase der PROVE-Studie zu mindestens zwei Fallback-Mode-Switch-Episoden oder einer Episode von mehr als 10 Minuten Dauer und/oder mehr als 300 atrialen Salven mit ≥ 5 Schlägen. Bei 51 Patienten wurden in der Vorbeobachtungsphase weniger Herzrhythmusstörungen aufgezeichnet, sie bildeten die

Klasse 2. In der Marburger AV-Optimierungs-Untersuchung wurden die Patienten (n = 72) nach dem Kriterium der intrinsischen AV-Überleitung unterteilt. Demnach zeigten 19 Patienten keine eigene AV-Überleitung, auch bei einem PV-Intervall von 250/250 ms (Ruhe/Belastung) bestand vollständige ventrikuläre Stimulation ohne Fusionen aus eigener AV-Überleitung und Stimulation. Bei 53 Patienten war eine intrinsische AV-Überleitung vorhanden, wobei bei einigen Patienten dieser Gruppe eine verzögerte AV-Überleitung bestand. Auch bei einem PV-Intervall von 250/250 ms (Ruhe/Belastung) kam es lediglich zu Fusionen aus eigener AV-Überleitung und ventrikulärer Stimulation.

Die folgenden Tabellen beschreiben alle Patienten sowie die Untergruppen bezüglich Schrittmacherindikation, Vorerkrankungen, Herzrhythmusstörungen und medikamentöser Therapie.

Die Anzahl der Patienten und Indikationen zur Schrittmacherimplantation sind in Tabelle 2-6 zusammengestellt.

Schrittmacherindikation	gesamt n = 72	Klasse 1 n = 21	Klasse 2 n = 51	ohne eigene Überleitung n = 19	mit eigener Überleitung n = 53
AV-Block	26	5	21	13	13
- AVB 1°	2	1	1	0	2
- AVB 2° unspezifisch	2	0	2	2	0
- AVB 2° Wenckebach	1	0	1	0	1
- AVB 2° Mobitz	8	2	6	5	3
- AVB 3°	13	2	11	6	7
Sinusknotendysfunktion	45	16	29	6	39
- Sinusbradykardie	18	7	11	2	16
- Sinusarrest	3	0	3	0	3
- SA-Block	10	4	6	2	8
- Bradykardie-Tachykardie-Syndrom	5	2	3	1	4
- chronotrope Inkompetenz	0	0	0	0	0
- Sick-Sinus-Syndrom	9	3	6	1	8
Weitere	1	0	1	0	1
- Karotissinussyndrom	1	0	1	0	1
- vaso-vagales Syndrom	0	0	0	0	0

Tabelle 2-6 *Schrittmacherindikation.* Anzahl der Patienten mit entsprechender Indikationen zur Schrittmacherimplantation

Tabelle 2-7 zeigt die Anzahl der Patienten mit den jeweiligen Vorerkrankungen zu Beginn der Studie, dabei sind Mehrfachnennungen möglich.

Vorerkrankungen	gesamt n = 72	Klasse 1 n = 21	Klasse 2 n = 51	ohne eigene Überleitung n = 19	mit eigener Überleitung n = 53
Koronare Herzkrankheit	24	7	17	4	20
- mit Angina	0	0	0	0	0
- mit Herzinfarkt	6	2	4	0	6
- mit Herzinsuffizienz	0	0	0	0	0
- asymptomatisch	18	5	13	4	14
Herzklappenerkrankungen	6	0	6	4	2
- Mitralis	3	0	3	3	0
- Aortenklappe	3	0	3	1	2
- Trikuspidalis	1	0	1	0	1
Kardiomyopathie	6	4	2	2	4
- nichtobstruktiv hypertroph	0	0	0	0	0
- obstruktiv hypertroph	0	0	0	0	0
- dilatativ	2	0	2	0	2
- Hochdruck	4	4	0	2	2
- angeboren	0	0	0	0	0
Andere					
- Herzinsuffizienz	2	1	2	1	1
- Diabetes mellitus	11	2	9	2	9
- Herzoperation	7	1	6	4	3
- Arterielle Hypertonie	38	13	25	11	27
- Pulmonalart. Hypertonie	0	0	0	0	0
- Schlafapnoesyndrom	1	0	1	1	0
- Hyperthyreose	2	0	2	0	2
- Lungenerkrankungen	5	2	3	2	3

Tabelle 2-7 *Vorerkrankungen.* Anzahl der Patienten mit den entsprechenden Vorerkrankungen zu Studienbeginn (Mehrfachnennung möglich)

Die Anzahl der Patienten mit bekannten Herzrhythmusstörungen bei Studienbeginn zeigt Tabelle 2-8, Mehrfachnennungen sind möglich.

Herzrhythmusstörungen	gesamt n = 72	Klasse 1 n = 21	Klasse 2 n = 51	ohne eigene Überleitung n = 19	mit eigener Überleitung n = 53
Extrasystolen	9	3	6	5	4
- Atriale Extrasystolen	2	1	1	2	0
- Ventrikuläre Extrasystolen	8	2	6	4	4
Vorhofrhythmusstörungen	21	14	7	9	12
- Vorhoftachykardie	4	1	3	1	3
- Vorhofflimmern/flattern	17	13	4	8	9
Ventr. Rhythmusstörungen	3	0	3	1	2
- Ventrikuläre Tachykardie	2	0	2	0	2
- andere	1	0	1	1	0

Tabelle 2-8 *Herzrhythmusstörungen.* Anzahl der Patienten mit entsprechenden vorbekannten Herzrhythmusstörungen zu Studienbeginn (Mehrfachnennung möglich)

Von 72 Patienten nahmen zu Beginn der Studie 33 Patienten antiarrhythmische Medikamente ein. Die Therapie mit Antiarrhythmika sollte während der Studie nicht verändert werden, 3 Patienten wurden aufgrund einer Änderung der antiarrhythmischen Medikation aus der Studie ausgeschlossen. Eine antihypertensive Medikation erhielten insgesamt 45 Patienten, 37 Patienten nahmen Thrombozytenaggregationshemmer ein oder waren antikoaguliert.

Eine Übersicht über die Anzahl der Patienten mit entsprechender Medikation zu Studienbeginn gibt Tabelle 2-9, Mehrfachnennungen sind möglich.

Medikamente	gesamt n = 72	Klasse 1 n = 21	Klasse 2 n = 51	ohne eigene Überleitung n = 19	mit eigener Überleitung n = 53
Antiarrhythmika	33	10	23	9	24
- Klasse 1	1	0	1	0	1
- Klasse 2	14	4	10	4	10
- Klasse 3a	2	0	2	1	1
- Klasse 3b	12	5	7	4	8
- Klasse 4	3	2	1	0	3
- Herzglykoside	11	3	8	2	9
Antihypertensive Therapie	45	15	30	12	33
- Organische Nitrate	11	5	6	3	8
- Calciumantagonisten	9	3	6	2	7
- ACE-Hemmer	30	9	21	6	24
- andere	18	6	12	7	11
Antikoagulantien	37	13	24	10	27
- Cumarine	15	7	8	5	10
- Thrombozytenaggregations-hemmer	25	9	16	6	19

Tabelle 2-9 *Medikamentöse Therapie.* Anzahl der Patienten mit entsprechender medikamentöser Therapie zu Studienbeginn (Mehrfachnennung möglich)

Eine Auswahl echokardiographischer Routineparameter ist in der folgenden Tabelle 2-10 aufgeführt. Sie beziehen sich auf alle Patienten (n = 72), die an der Untersuchung teilnahmen.

gemessener Parameter	Mittelwert	Median	StAbw	Streubreite
M-Mode-Daten				
- linksatrialer Durchmesser	40,6 mm	40,4 mm	+/-7,0	25,0 bis 58,0 mm
- Durchmesser des interventrikulären Septums	13,4 mm	12,7 mm	+/-2,8	7,7 bis 20,1 mm
- Durchmesser der posterioren linksventrikulären Wand	11,6 mm	11,4 mm	+/-2,2	7,5 bis 20,0 mm
- linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser	51,6 mm	51,5 mm	+/-5,8	36,6 bis 69,4 mm
- linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser	33,0 mm	33,3 mm	+/-7,4	19,1 bis 61,3 mm
- Fractional Shortening	33,3	34,4	+/-8,5	11,7 bis 47,0
- Linksventrikuläre Muskelmasse	325,6 g	321,4 g	+/-94,9	192,0 bis 634,8 g
- Index linksventrikuläre Muskelmasse bezogen auf Körperoberfläche	164,8 g/m^2	166,5 g/m^2	+/-42,8	104,9 bis 293,9 g/m^2
Cine-Loop-Daten				
- berechnete biplane Ejektionsfraktion	56,5 %	58,0 %	+/-0,13	26,0 bis 84,0 %

Tabelle 2-10 Echokardiographische Daten der Patienten

2.5. Statistische Methoden

Alle Ergebnisse werden als Mittelwert mit Standardabweichung, zum Teil auch mit Streubreite angegeben. Zusätzlich erfolgt die Angabe des Medians, sofern die Mehrzahl der Messwerte $\neq 0$ beträgt. Zum Vergleich der Mittelwerte innerhalb einer Patientengruppe wurde der gepaarte t-Test nach Student verwendet. Als statistisch signifikant wurde $p < 0{,}05$ angesehen, die Angabe des Signifikanzniveaus erfolgt auf den Stufen $p < 0{,}05$ und $p < 0{,}01$.

3. Ergebnisse

3.1. Die atriale Arrhythmielast in Abhängigkeit der Stimulationsstrategie

Die Ereignisspeicher der Herzschrittmacher lieferten für jede der untersuchten Schrittmacherprogrammierungen (P1 bis P5) die Anzahl und die Gesamtdauer der Fallback-Mode-Switch-Episoden. Zudem wurden weitere diagnostische Parameter wie atrialer und ventrikulärer Stimulationsanteil und die mittlere Herzfrequenz in den Speichern der Schrittmacher unter der jeweiligen Einstellung aufgezeichnet. Bei den untersuchten Schrittmacherprogrammierungen handelte es sich um die PROVE-Programmierung I ohne präventive Stimulation (P1), wie sie von der PROVE-Studie vorgegeben wurde, die PROVE-Programmierung II mit sensorgesteuerter Overdrive-Stimulation in Kombination mit Automatischer Ruhefrequenz bei Patienten der Klasse 1 bzw. die PROVE-Programmierung II mit Automatischer Ruhefrequenz bei Patienten der Klasse 2 (P2), die Routineprogrammierung (P3), die Programmierung mit optimiertem PVD (P4) sowie die Kombination aus optimiertem PVD und sensorgesteuerter Overdrive-Stimulation mit Automatischer Ruhefrequenz (P5).

Bezogen auf alle Patienten (n = 72) betrug die Dauer der jeweiligen Schrittmacherprogrammierung im Mittel für die PROVE-Programmierung I (P1) 92,7 Tage (Standardabweichung +/-7,6), für PROVE-Programmierung II (P2) 90,1 Tage (+/-6,4), für die Routineprogrammierung (P3) 91,3 Tage (+/-12,4), für die Stimulation mit optimiertem PVD (P4) 93,4 Tage (+/-11,0) und für die Kombination aus optimiertem PVD, Overdrive und Automatischer Ruhefrequenz (P5) 89,8 Tage (+/-12,9). In den folgenden Analysen wurden die Anzahl und Gesamtdauer der FMS-Episoden bei jedem Patienten auf 30-tägige Zeiträume umgerechnet.

Zu berücksichtigen ist, dass die Programmierungen der PROVE-Studie als intraindividuelles Crossover-Design in randomisierter Reihenfolge abliefen. Die PROVE-Programmierung I ohne präventive Stimulation (P1) wurde dabei der PROVE-Programmierung II mit sensorgesteuerter Overdrive-Stimulation mit

Automatischer Ruhefrequenz bei Patienten der Klasse 1 bzw. der PROVE-Programmierung II mit Automatischer Ruhefrequenz bei Patienten der Klasse 2 (P2) gegenübergestellt. Die folgenden Schrittmacherprogrammierungen der Marburger AV-Optimierungs-Untersuchung, nämlich die Routineprogrammierung (P3), die Programmierung mit optimiertem PVD (P4) und die Kombination aus optimiertem PVD und sensorgesteuerter Overdrive-Stimulation mit Automatischer Ruhefrequenz (P5) kamen in genannter Reihenfolge im Anschluss an die PROVE-Studie zur Anwendung und waren nicht randomisiert.

3.1.1. Allgemeine Ergebnisse zur Arrhythmielast

FMS-Anzahl. Die Anzahl der Fallback-Mode-Switch-Episoden wurde bei jedem Patienten für jede Schrittmacherprogrammierung ermittelt. Die Mittelwerte der FMS-Anzahl in Abhängigkeit der Schrittmacherprogrammierung sind für alle Patienten, sowie differenziert nach Klasse 1 und Klasse 2 in Tabelle 3-1 und Abbildung 3-1, Seite 40 dargestellt. Dabei zeigten sich Unterschiede zwischen Patienten der Klasse 1 und Klasse 2, wobei die FMS-Anzahl bei Klasse-1-Patienten unter allen Programmierungen über denen der Klasse-2-Patienten lag. Bei Klasse-1-Patienten stieg die FMS-Anzahl bis zur Routineprogrammierung (P3) kontinuierlich an, sank unter PVD-Optimierung (P4) und erreichte den niedrigsten Wert unter der Kombination aus PVD-Optimierung und präventiver Stimulation (P5). Bei Patienten der Klasse 2 war zu erkennen, dass die Anzahl der FMS jeweils unter der PROVE-Programmierung I (P1) und Routineprogrammierung (P3) höher lagen, als unter der PROVE-Programmierung II (P2), PVD-Optimierung (P4) oder der Kombination aus PVD-Optimierung und präventiver Stimulation (P5). Die Änderungen der FMS-Anzahl innerhalb der Patientengruppen waren nicht signifikant ($p > 0,05$).

FMS-Gesamtdauer. Weiterhin wurde für jeden Patienten und jede Schrittmacherprogrammierung die Gesamtdauer im Fallback-Mode-Switch erhoben. Tabelle 3-2 und Abbildung 3-2, Seite 41 zeigen die Mittelwerte der FMS-Gesamtdauer für alle Patienten und Patienten der Klasse 1 und Klasse 2 in Abhängigkeit der Schrittmacherprogrammierung. Auch hier lagen die Werte für Patienten der Klasse 1 deutlich über denen der Klasse 2. Bei Klasse-1-Patienten war im zeitlichen Verlauf der

Untersuchung eine Zunahme der FMS-Gesamtdauer von der PROVE-Programmierung I (P1) zur PROVE-Programmierung II (P2) zu verzeichnen, dann eine Stagnation zur Routineprogrammierung (P3) und zur PVD-Optimierung (P4), schließlich zeigte sich eine weitere Zunahme der FMS-Gesamtdauer unter Kombination von optimiertem PVD und präventiver Stimulation (P5). Somit bestand eine nahezu kontinuierliche Steigerung der FMS-Gesamtdauer bei Klasse-1-Patienten über den Untersuchungszeitraum von 15 Monaten. Patienten der Klasse 2 zeigten zu Beginn der Untersuchung unter der PROVE-Programmierung I (P1) und unter der PROVE-Programmierung II (P2) gleich niedrige Werte. In der Routineprogrammierung (P3) lag die Gesamtdauer deutlich höher, sank unter PVD-Optimierung (P4), lag aber unter Kombination von PVD-Optimierung und präventiver Stimulation (P5) wieder höher. Auch die Änderungen der FMS-Gesamtdauer innerhalb der Patientengruppen waren nicht signifikant ($p > 0,05$).

AF-Index. Um die Arrhythmielast des Patienten unter jeder Schrittmachereinstellung mit nur einem Wert beschreiben zu können, in welchen FMS-Episodenanzahl und FMS-Gesamtdauer einfließen, wurde der AF-Index berechnet. Er berechnet sich als Wurzel der Summe der Quadrate von FMS-Episodenzahl und FMS-Gesamtdauer in Stunden und entspricht damit der Diagonale des Rechtecks aus beiden Variablen. Die Ergebnisse des AF-Index sind in Tabelle 3-3 und Abbildung 3-3, Seite 42 in Abhängigkeit der Schrittmacherprogrammierung für die Patientengruppen dargestellt. Dabei zeigte sich bei Patienten der Klasse 1 eine nahezu kontinuierliche Zunahme des durchschnittlichen AF-Index über den gesamten Untersuchungszeitraum, unter optimiertem PV-Delay (P4) lag jedoch der AF-Index leicht unter dem Wert der Routineprogrammierung (P3). Patienten der Klasse 2 zeigten in der PROVE-Programmierung II (P2) und PV-Delay-Optimierung (P4) einen niedrigeren mittleren AF-Index, dagegen einen höheren Wert unter Kombination von PVD-Optimierung und präventiver Stimulation (P5), sowie die höchsten Werte unter PROVE-Programmierung I (P1) und Routineprogrammierung (P3). Diese Änderungen des AF-Index unter den Schrittmacherprogrammierungen waren nicht signifikant ($p > 0,05$).

AF-Burden. Eine weitere Variable, die FMS-Episodenanzahl und FMS-Gesamtdauer beschreibt, ist der AF-Burden. Der AF-Burden ist das Produkt aus

FMS-Gesamtdauer und FMS-Episodenanzahl und stellt damit die Fläche des Rechtecks aus beiden Variablen dar. Tabelle 3-4 und Abbildung 3-4, Seite 43 zeigen die Ergebnisse für die jeweiligen Patientengruppen. Der AF-Burden lag für Patienten der Klasse 2 deutlich niedriger als bei Klasse-1-Patienten. Bei Klasse-1-Patienten kam es hierbei von einem niedrigen durchschnittlichen AF-Burden unter der PROVE-Programmierung I (P1), zu einem deutlich höherem Wert unter PROVE-Programmierung II (P2) und einem weiteren Anstieg unter der Routineprogrammierung (P3). Im Vergleich dazu lag nach PVD-Optimierung (P4) der AF-Burden niedriger und sank unter Kombination aus PVD-Optimierung und präventiver Stimulation (P5) weiter. Klasse-2-Patienten zeigten erhöhte AF-Burden-Werte unter der PROVE-Programmierung I (P1) und Routineprogrammierung (P3), deutlich niedriger war der mittlere AF-Burden bei PROVE-Programmierung II (P2), PVD-Optimierung (P4) sowie unter Kombination aus PVD-Optimierung und präventiver Stimulation (P5). Diese Änderungen des AF-Burden innerhalb der Patientengruppen waren nicht signifikant ($p > 0,05$).

SM-Programmierung	alle Patienten n =	Mittelw	StAbw			
PROVE-Programmierung I (P1)	72	4,5	17,1			
PROVE-Programmierung II (P2)	72	3,6	15,2			
Routineprogrammierung (P3)	72	6,5	23,1			
PVD-Optimierung (P4)	72	4,6	16,6			
PVD-Optimierung + präv. Stim. (P5)	40	2,8	10,5			
SM-Programmierung	Patienten Klasse 1 n =	Mittelw	StAbw	Patienten Klasse 2 n =	Mittelw	StAbw
PROVE-Programmierung I (P1)	21	9,1	20,2	51	2,6	15,5
PROVE-Programmierung II (P2)	21	11,6	27,0	51	0,3	0,5
Routineprogrammierung (P3)	21	17,1	36,2	51	2,1	13,0
PVD-Optimierung (P4)	21	14,9	28,5	51	0,4	0,9
PVD-Optimierung + präv. Stim. (P5)	13	7,9	17,7	27	0,3	0,7

Tabelle 3-1 *FMS-Anzahl.* Durchschnittliche Anzahl der FMS-Episoden pro 30 d, dargestellt in Abhängigkeit der Schrittmacherprogrammierung für alle Patienten und Patienten der Klasse 1 und 2, Mittelw = Mittelwert, StAbw = Standardabweichung

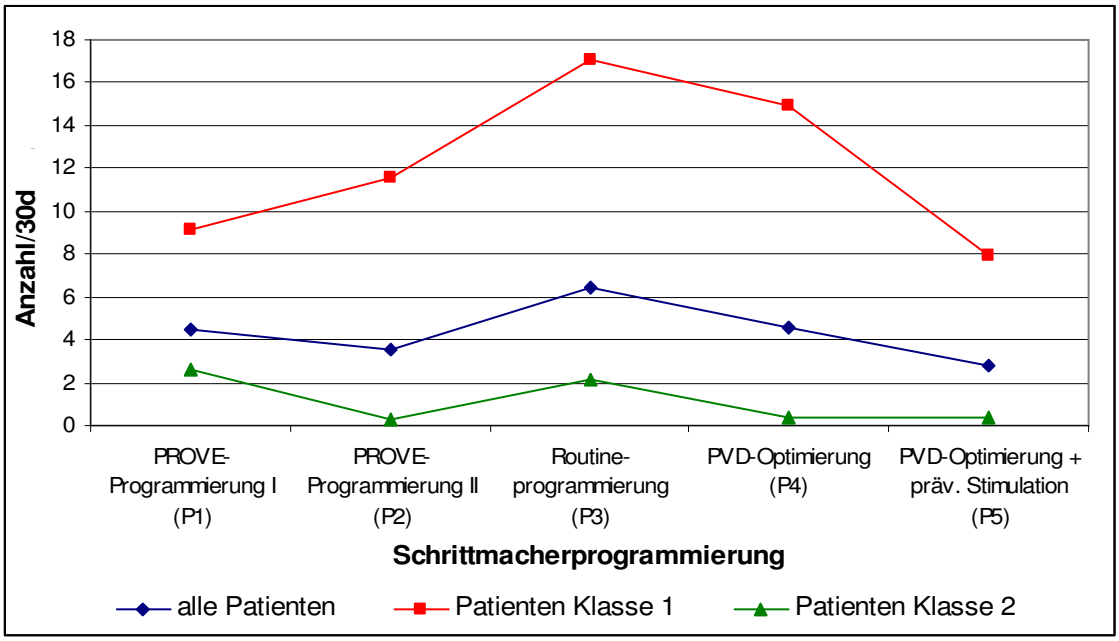

Abbildung 3-1 *FMS-Anzahl.* Durchschnittliche Anzahl der FMS-Episoden pro 30 d, dargestellt in Abhängigkeit der Schrittmacherprogrammierung für alle Patienten und Patienten der Klasse 1 und 2

SM-Programmierung	alle Patienten n =	Mittelw	StAbw			
PROVE-Programmierung I (P1)	72	320,0	1071,5			
PROVE-Programmierung II (P2)	72	423,3	1822,6			
Routineprogrammierung (P3)	72	463,6	1458,0			
PVD-Optimierung (P4)	72	428,0	1579,0			
PVD-Optim. + präv. Stim. (P5)	40	662,1	2513,4			
SM-Programmierung	Patienten Klasse 1 n =	Mittelw	StAbw	Patienten Klasse 2 n =	Mittelw	StAbw
PROVE-Programmierung I (P1)	21	969,2	1808,5	51	52,7	268,6
PROVE-Programmierung II (P2)	21	1323,1	3220,3	51	52,8	297,9
Routineprogrammierung (P3)	21	1261,0	2315,9	51	135,2	704,3
PVD-Optimierung (P4)	21	1247,0	2643,8	51	90,8	588,9
PVD-Optim. + präv. Stim. (P5)	13	1766,3	4229,0	27	130,4	563,9

Tabelle 3-2 *FMS-Gesamtdauer.* Durchschnittliche FMS-Gesamtdauer in [min/30 d], dargestellt in Abhängigkeit der Schrittmacherprogrammierung für alle Patienten und Patienten der Klasse 1 und 2, Mittelw = Mittelwert, StAbw = Standardabweichung

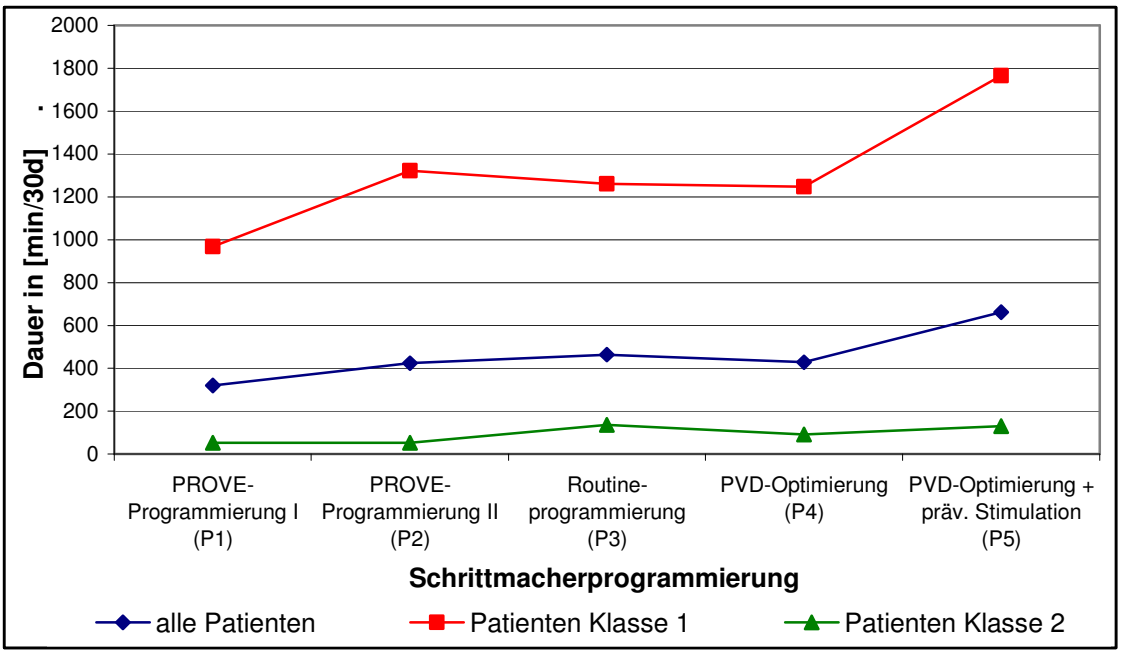

Abbildung 3-2 *FMS-Gesamtdauer.* Durchschnittliche FMS-Gesamtdauer in [min/30 d], dargestellt in Abhängigkeit der Schrittmacherprogrammierung für alle Patienten und Patienten der Klasse 1 und 2

SM-Programmierung	alle Patienten n =	Mittelw	StAbw			
PROVE-Programmierung I (P1)	72	8,8	24,1			
PROVE-Programmierung II (P2)	72	9,2	33,6			
Routineprogrammierung (P3)	72	11,8	33,0			
PVD-Optimierung (P4)	72	10,2	30,6			
PVD-Optim. + präv. Stim. (P5)	41	12,5	42,3			
SM-Programmierung	Patienten Klasse 1 n =	Mittelw	StAbw	Patienten Klasse 2 n =	Mittelw	StAbw
PROVE-Programmierung I (P1)	21	22,4	34,0	51	3,2	16,0
PROVE-Programmierung II (P2)	21	29,1	58,7	51	1,1	5,0
Routineprogrammierung (P3)	21	31,5	50,3	51	3,7	17,4
PVD-Optimierung (P4)	21	30,8	49,5	51	1,7	9,8
PVD-Optim. + präv. Stim. (P5)	13	34,5	70,7	28	2,3	9,2

Tabelle 3-3 *AF-Index.* Mittelwerte des AF-Index in [h/30 d], dargestellt in Abhängigkeit der Schrittmacherprogrammierung für alle Patienten und Patienten der Klasse 1 und 2, Mittelw = Mittelwert, StAbw = Standardabweichung

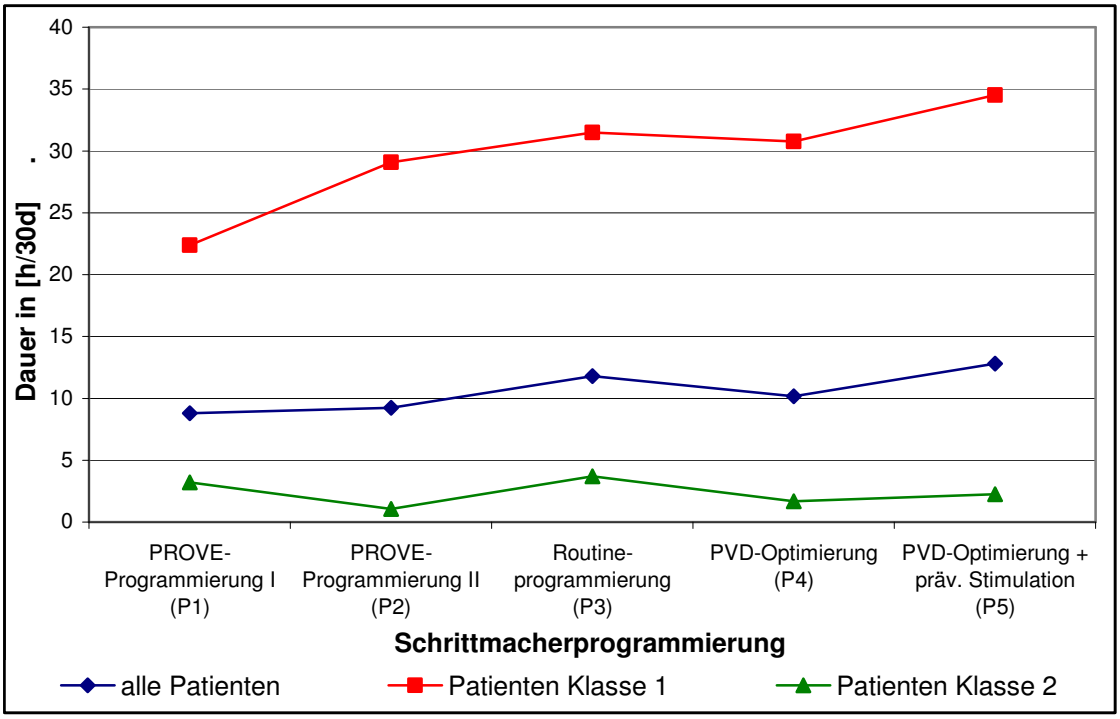

Abbildung 3-3 *AF-Index.* Mittelwerte des AF-Index in [h/30 d], dargestellt in Abhängigkeit der Schrittmacherprogrammierung für alle Patienten und Patienten der Klasse 1 und 2

SM-Programmierung	alle Patienten n =	Mittelw	StAbw			
PROVE-Progr. I (P1)	72	3759,7	12054,1			
PROVE-Progr. II (P2)	72	12839,1	72227,4			
Routineprogrammierung (P3)	72	17264,4	75046,5			
PVD-Optimierung (P4)	72	8870,8	35055,0			
PVD-Optim. + präv. Stim.(P5)	40	6803.4	31633.7			
SM-Programmierung	Patienten Klasse 1 n =	Mittelw	StAbw	Patienten Klasse 2 n =	Mittelw	StAbw
PROVE-Progr. I (P1)	21	10706,0	19309,6	51	899,5	5345,5
PROVE-Progr. II (P2)	21	43803,2	130757,5	51	89,1	585,7
Routineprogrammierung (P3)	21	49721,8	129538,0	51	3899,5	25704,3
PVD-Optimierung (P4)	21	29289,9	60982,8	51	462,9	3192,9
PVD-Optim. + präv. Stim.(P5)	13	20301,9	54365,9	27	304,1	1383,0

Tabelle 3-4 *AF-Burden.* Mittelwerte des AF-Burden in [min/30 d], dargestellt in Abhängigkeit der Schrittmacherprogrammierung für alle Patienten und Patienten der Klasse 1 und 2, Mittelw = Mittelwert, StAbw = Standardabweichung

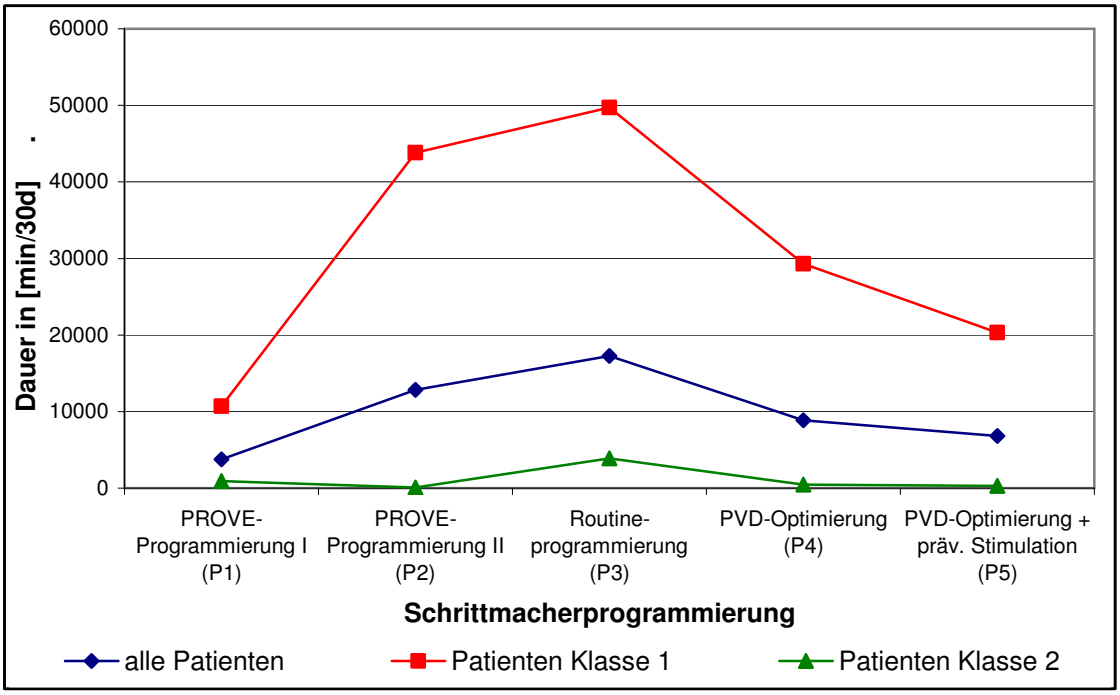

Abbildung 3-4 *AF-Burden.* Mittelwerte des AF-Burden in [min/30 d], dargestellt in Abhängigkeit der Schrittmacherprogrammierung für alle Patienten und Patienten der Klasse 1 und 2

3.1.2. Stimulationsanteile, mittlere Herzfrequenz und verwendete PV-Intervalle

Atrialer Stimulationsanteil. Als atrialer Stimulationsanteil wurde der Anteil der Herzzyklen bezeichnet, bei denen der Vorhof durch den Schrittmacher erregt wurde, also keine atriale Eigenaktion vorlag. Der durchschnittliche atriale Stimulationsanteil in Abhängigkeit der untersuchten Schrittmacherprogrammierung ist in Tabelle 3-5 und Abbildung 3-5, Seite 46 für alle Patienten und aufgeteilt nach Patienten der Klasse 1 und Klasse 2 dargestellt. In Tabelle 3-6 und Abbildung 3-6, Seite 47 sind die Ergebnisse für alle Patienten und für Patienten mit und ohne eigene AV-Überleitung dargestellt. Es ist zu erkennen, dass sich der atriale Stimulationsanteil unter PROVE-Programmierung I (P1), Routineprogrammierung (P3) sowie unter PVD-Optimierung (P4) nahezu unverändert zeigte. Das gilt für alle Patienten und Untergruppen. Unter der PROVE-Programmierung II (P2) kam es bei allen Patientengruppen im Vergleich zur PROVE-Programmierung I (P1) zu einem signifikanten Anstieg des atrialen Stimulationsanteils ($p < 0{,}01$ für alle Patienten, Patienten der Klasse 2, mit und ohne Überleitung, $p < 0{,}05$ für Patienten der Klasse 1). Auch der Anstieg des atrialen Stimulationsanteils unter der Kombination aus optimiertem PV-Delay und präventiver Stimulation (P5) im Vergleich zur Routineprogrammierung (P3) war signifikant ($p < 0.01$ für alle Patientengruppen).

Mittlere Herzfrequenz. Die mittlere Herzfrequenz stellt die mittlere atriale Frequenz im Sinusrhythmus eines Patienten dar und wurde aus der Gesamtzahl der Herzzyklen (stimuliert und spontan) in der entsprechenden Schrittmacherprogrammierung ermittelt. Die durchschnittliche mittlere Herzfrequenz in Abhängigkeit der untersuchten Schrittmacherprogrammierung ist in Tabelle 3-7 und Abbildung 3-7, Seite 48 für alle Patienten und aufgeteilt nach Patienten der Klasse 1 und 2 dargestellt, in Tabelle 3-8 und Abbildung 3-8, Seite 49 für alle Patienten und für Patienten mit und ohne eigene AV-Überleitung. Dabei zeigte die mittlere Herzfrequenz unter PROVE-Programmierung II (P2) und unter Kombination aus PVD-Optimierung und präventiver Stimulation (P5) höhere Werte als unter den anderen Schrittmacherprogrammierungen. Weiterhin lagen die Ergebnisse für Patienten der Klasse 1 unter PROVE-Programmierung I (P1) und PROVE-Programmierung II (P2) über denen der Klasse-2-Patienten. Nahezu identische Werte zeigten sich für beide Klassen unter Routineprogrammierung (P3) und PVD-Optimierung (P4). Unter

PVD-Optimierung in Kombintion mit präventiven Stimulationsalgorithmen, also sensorgesteuerter Overdrive-Stimulation mit Automatischer Ruhefrequenz (P5), lag die mittlere Herzfrequenz für alle Patientengruppen signifikant höher ($p < 0.01$) als unter der Routineprogrammierung (P3). Weiterhin ist bemerkenswert, dass sich kein Unterschied der durchschnittlichen mittleren Herzfrequenz für Patienten mit und ohne eigene AV-Überleitung unter PROVE-Programmierung I (P1) und unter PROVE-Programmierung II (P2) fand, jedoch unter der Routineprogrammierung (P3), PVD-Optimierung (P4) und der Kombination aus PVD-Optimierung mit präventiver Stimulation (P5) Patienten ohne eigene Überleitung eine deutlich höhere mittlere Herzfrequenz aufwiesen als Patienten mit eigener Überleitung.

Ventrikulärer Stimulationsanteil. Der ventrikuläre Stimulationsanteil stellt den Anteil der Herzzyklen dar, bei denen es zu ventrikulärer Stimulation kam. Der durchschnittliche ventrikuläre Stimulationsanteil in Abhängigkeit der untersuchten Schrittmacherprogrammierung ist in Tabelle 3-9 und Abbildung 3-9, Seite 50 für alle Patienten und Patienten der Klasse 1 und 2 dargestellt, sowie in Tabelle 3-10 und Abbildung 3-10, Seite 51 für alle Patienten und Patienten mit und ohne eigene AV-Überleitung. Patienten ohne eigene atrioventrikuläre Überleitung, also Patienten mit einem AV-Block III°, wiesen einen höheren ventrikulären Stimulationsanteil auf als Patienten mit eigener AV-Überleitung. Weiterhin bestand ein höherer ventrikulärer Stimulationsanteil bei Patienten der Klasse 1 im Vergleich zu Patienten der Klasse 2. Der ventrikuläre Stimulationsanteil lag nach PVD-Optimierung (P4) für alle Patienten, Patienten der Klassen 1 und 2 sowie für Patienten mit eigener Überleitung signifikant ($p < 0{,}01$) höher als während der Routineprogrammierung (P3). Lediglich Patienten ohne eigene Überleitung zeigten keine signifikante Änderung ($p > 0.05$) des ventrikulären Stimulationsanteils nach Optimierung des PV-Intervalls.

O*ptimales PVD.* In der Herzultraschalluntersuchung wurde für jeden Patienten das optimale PVD ermittelt. Die Anzahl der Patienten, bei denen die jeweiligen PV-Intervalle als optimal identifiziert worden sind, zeigen Tabelle 3-11 und Abbildung 3-11, Seite 52 für alle Patienten und Patienten der Klasse 1 und 2 sowie Tabelle 3-12 und Abbildung 3-12, Seite 53 für alle Patienten und Patienten mit und ohne eigene AV-Überleitung.

SM-Programmierung	alle Patienten n =	Mittelw	Median	StAbw				
PROVE-Programmierung I (P1)	72	40,0	36,0	30,9				
PROVE-Programmierung II (P2)	72	50,6	51,0	31,5				
Routineprogrammierung (P3)	72	39,8	37,5	30,3				
PVD-Optimierung (P4)	72	39,7	35,0	30,4				
PVD-Optim. + präv. Stim. (P5)	40	79,4	80,5	15,7				
	Patienten Klasse 1				Patienten Klasse 2			
SM-Programmierung	n =	Mittelw	Median	StAbw	n =	Mittelw	Median	StAbw
PROVE-Programmierung I (P1)	21	62,1	65,0	29,4	51	30,9	23,0	26,8
PROVE-Programmierung II (P2)	21	75,1	80,0	18,5	51	40,5	36,0	30,3
Routineprogrammierung (P3)	21	57,3	65,0	30,4	51	32,7	31,0	27,5
PVD-Optimierung (P4)	21	57,8	66,0	29,3	51	32,2	30,0	27,9
PVD-Optim. + präv. Stim. (P5)	13	81,2	78,0	14,5	27	78,6	82,0	16,5

Tabelle 3-5 *Atrialer Stimulationsanteil I.* Durchschnittlicher atrialer Stimulationsanteil in [%], dargestellt in Abhängigkeit der Schrittmacherprogrammierung für alle Patienten, Patienten der Klasse 1 und 2, Mittelw = Mittelwert, StAbw = Standardabweichung

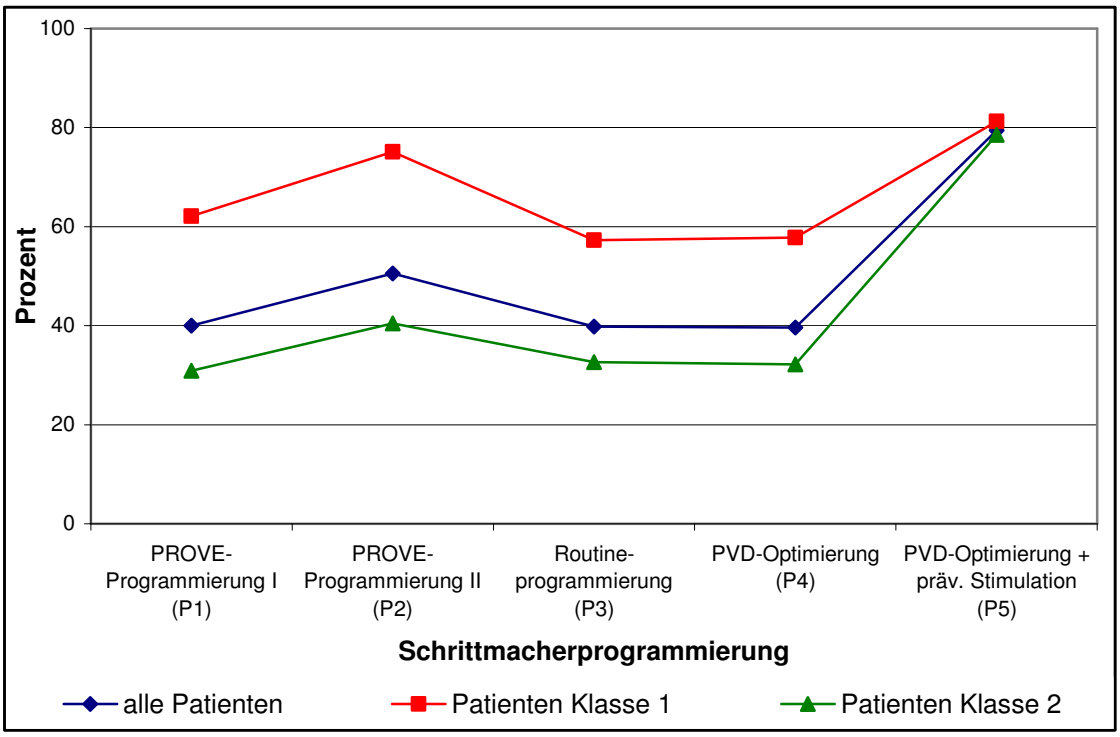

Abbildung 3-5 *Atrialer Stimulationsanteil I.* Durchschnittlicher atrialer Stimulationsanteil in [%], dargestellt in Abhängigkeit der Schrittmacherprogrammierung für alle Patienten, Patienten der Klasse 1 und 2

SM-Programmierung	alle Patienten n =	Mittelw	Median	StAbw				
PROVE-Programmierung I (P1)	72	40,0	36,0	30,9				
PROVE-Programmierung II (P2)	72	50,6	51,0	31,5				
Routineprogrammierung (P3)	72	39,8	37,5	30,3				
PVD-Optimierung (P4)	72	39,7	35,0	30,4				
PVD-Optim. + präv. Stim. (P5)	40	79,4	80,5	15,7				
SM-Programmierung	Pat. ohne eigene Überleitung n =	Mittelw	Median	StAbw	Pat. mit eigener Überleitung n =	Mittelw	Median	StAbw
PROVE-Programmierung I (P1)	19	35,0	25,0	30,3	53	41,8	39,0	31,1
PROVE-Programmierung II (P2)	19	47,1	49,0	34,0	53	51,8	53,0	30,8
Routineprogrammierung (P3)	19	38,7	37,0	30,1	53	40,3	38,0	30,6
PVD-Optimierung (P4)	19	37,9	35,0	28,5	53	40,3	37,0	31,3
PVD-Optim. + präv. Stim. (P5)	13	80,8	82,0	13,3	27	78,7	78,0	16,9

Tabelle 3-6 *Atrialer Stimulationsanteil II.* Durchschnittlicher atrialer Stimulationsanteil in [%], dargestellt in Abhängigkeit der Schrittmacherprogrammierung für alle Patienten, Patienten mit und ohne eigene AV-Überleitung, Mittelw = Mittelwert, StAbw = Standardabweichung

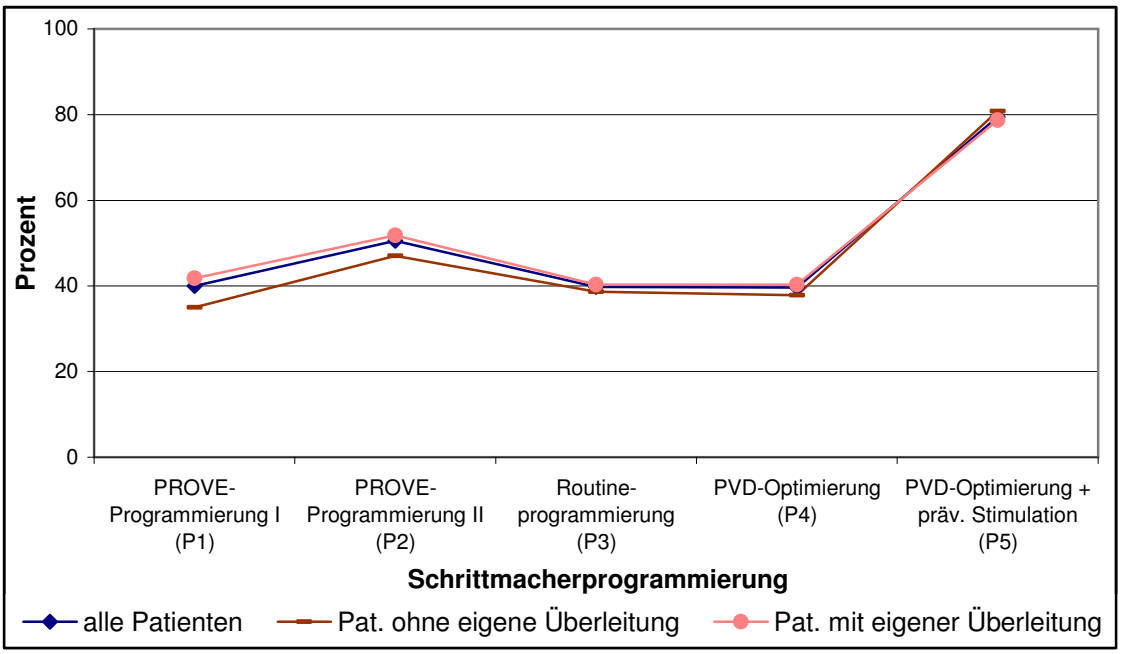

Abbildung 3-6 *Atrialer Stimulationsanteil II.* Durchschnittlicher atrialer Stimulationsanteil in [%], dargestellt in Abhängigkeit der Schrittmacherprogrammierung für alle Patienten, Patienten mit und ohne eigene AV-Überleitung

SM-Programmierung	alle Patienten n =	Mittelw	Median	StAbw				
PROVE-Programmierung I (P1)	72	71,7	71,0	7,4				
PROVE-Programmierung II (P2)	72	73,2	73,5	7,4				
Routineprogrammierung (P3)	72	71,0	71,0	7,7				
PVD-Optimierung (P4)	72	70,6	68,5	7,5				
PVD-Optim. + präv. Stim. (P5)	40	79,1	79,0	6,8				
SM-Programmierung	Patienten Klasse 1 n =	Mittelw	Median	StAbw	Patienten Klasse 2 n =	Mittelw	Median	StAbw
PROVE-Programmierung I (P1)	21	74,4	76,0	6,3	51	70,6	69,0	7,6
PROVE-Programmierung II (P2)	21	77,2	77,0	5,9	51	71,6	71,0	7,4
Routineprogrammierung (P3)	21	71,3	74,0	7,4	51	70,9	70,0	7,9
PVD-Optimierung (P4)	21	70,0	69,0	7,7	51	70,8	68,0	7,5
PVD-Optim. + präv. Stim. (P5)	13	79,2	80,0	6,6	27	79,0	79,0	7,0

Tabelle 3-7 *Mittlere Herzfrequenz I.* Durchschnittliche mittlere Herzfrequenz in [min^{-1}], dargestellt in Abhängigkeit der Schrittmacherprogrammierung für alle Patienten, Patienten der Klasse 1 und 2, Mittelw = Mittelwert, StAbw = Standardabweichung

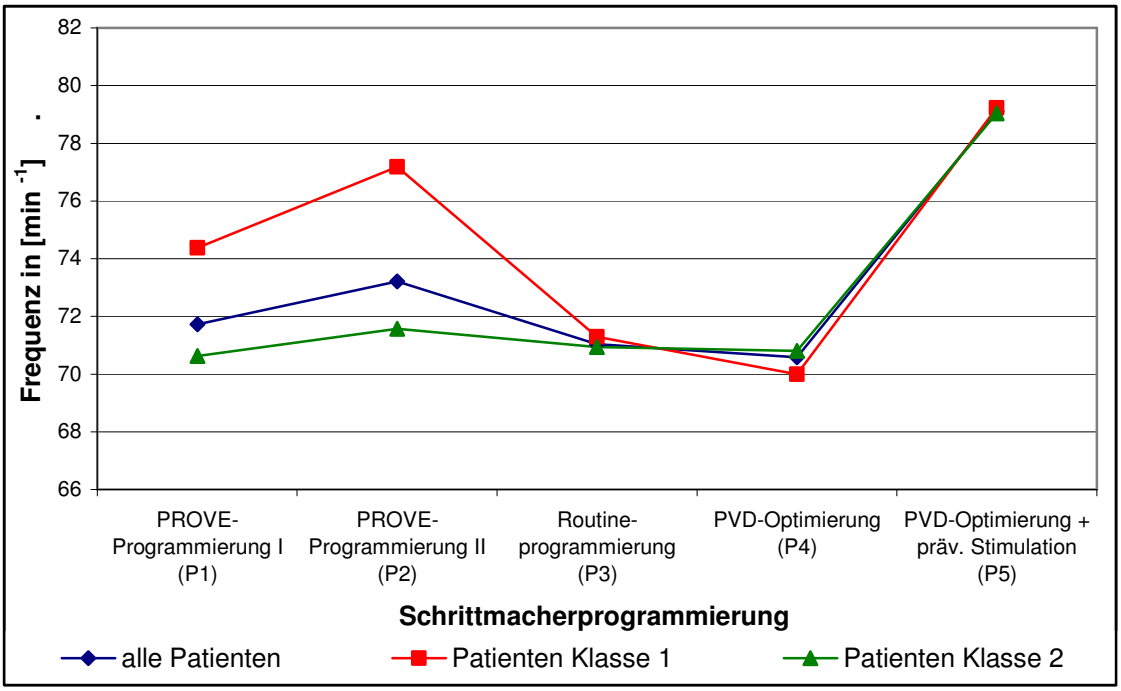

Abbildung 3-7 *Mittlere Herzfrequenz I.* Durchschnittliche mittlere Herzfrequenz in [min^{-1}], dargestellt in Abhängigkeit der Schrittmacherprogrammierung für alle Patienten, Patienten der Klasse 1 und 2

SM-Programmierung	alle Patienten n =	Mittelw	Median	StAbw				
PROVE-Programmierung I (P1)	72	71,7	71,0	7,4				
PROVE-Programmierung II (P2)	72	73,2	73,5	7,4				
Routineprogrammierung (P3)	72	71,0	71,0	7,7				
PVD-Optimierung (P4)	72	70,6	68,5	7,5				
PVD-Optim. + präv. Stim. (P5)	40	79,1	79,0	6,8				
	Pat. ohne eigene Überleitung				Pat. mit eigener Überleitung			
SM-Programmierung	n =	Mittelw	Median	StAbw	n =	Mittelw	Median	StAbw
PROVE-Programmierung I (P1)	19	72,8	73,0	7,0	53	71,3	71,0	7,6
PROVE-Programmierung II (P2)	19	72,5	72,0	7,5	53	73,5	74,0	7,4
Routineprogrammierung (P3)	19	74,4	75,0	6,4	53	69,8	69,0	7,9
PVD-Optimierung (P4)	19	73,5	73,0	7,0	53	69,5	68,0	7,5
PVD-Optim. + präv. Stim. (P5)	13	80,1	80,0	5,8	27	78,6	76,0	7,3

Tabelle 3-8 *Mittlere Herzfrequenz II.* Durchschnittliche mittlere Herzfrequenz in [min^{-1}], dargestellt in Abhängigkeit der Schrittmacherprogrammierung für alle Patienten, Patienten mit und ohne eigene AV-Überleitung, Mittelw = Mittelwert, StAbw = Standardabweichung

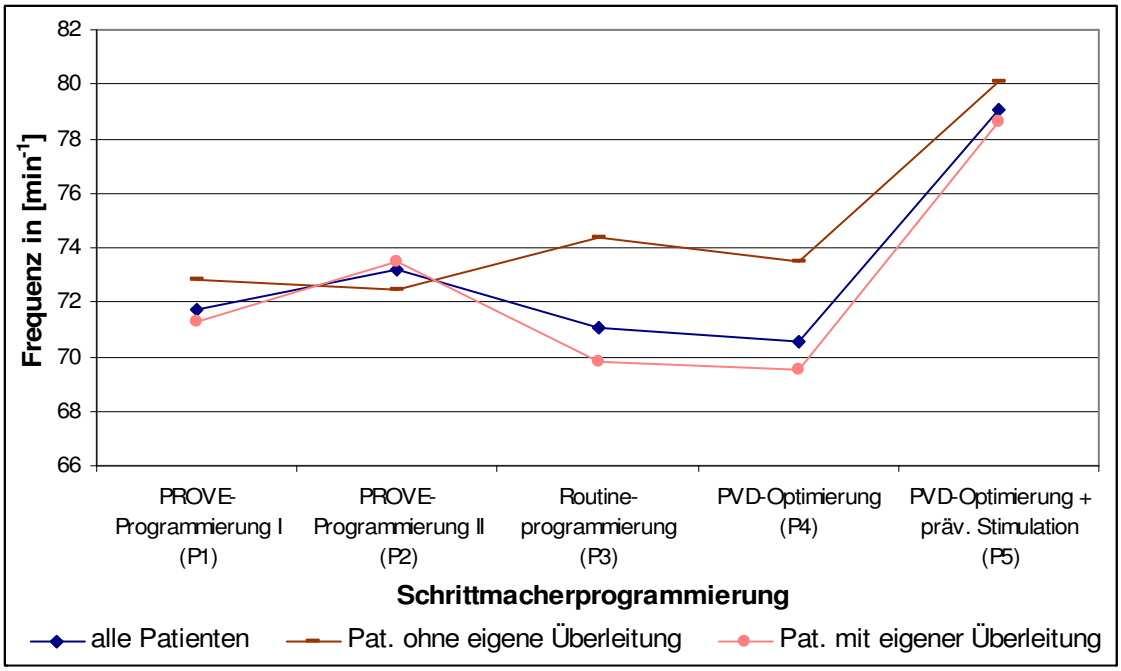

Abbildung 3-8 *Mittlere Herzfrequenz II.* Durchschnittliche mittlere Herzfrequenz in [min^{-1}], dargestellt in Abhängigkeit der Schrittmacherprogrammierung für alle Patienten, Patienten mit und ohne eigene AV-Überleitung

SM-Programmierung	alle Patienten n =	Mittelw	Median	StAbw				
PROVE-Programmierung I (P1)	72	68,1	92,5	38,7				
PROVE-Programmierung II (P2)	72	70,5	93,5	37,5				
Routineprogrammierung (P3)	72	47,4	35,0	39,2				
PVD-Optimierung (P4)	72	79,3	98,0	35,2				
PVD-Optim. + präv. Stim. (P5)	40	77,3	98,0	38,5				
SM-Programmierung	Patienten Klasse 1 n =	Mittelw	Median	StAbw	Patienten Klasse 2 n =	Mittelw	Median	StAbw
PROVE-Programmierung I (P1)	21	87,5	97,0	23,4	51	60,1	79,0	41,0
PROVE-Programmierung II (P2)	21	90,1	98,0	21,2	51	62,5	83,0	39,9
Routineprogrammierung (P3)	21	49,4	41,0	37,5	51	46,6	34,0	40,2
PVD-Optimierung (P4)	21	80,3	97,0	33,0	51	78,9	99,0	36,4
PVD-Optim. + präv. Stim. (P5)	13	87,7	98,0	27,9	27	72,3	97,0	42,3

Tabelle 3-9 *Ventrikulärer Stimulationsanteil I.* Durchschnittlicher ventrikulärer Stimulationsanteil in [%], dargestellt in Abhängigkeit der Schrittmacherprogrammierung für alle Patienten, Patienten der Klasse 1 und 2, Mittelw = Mittelwert, StAbw = Standardabweichung

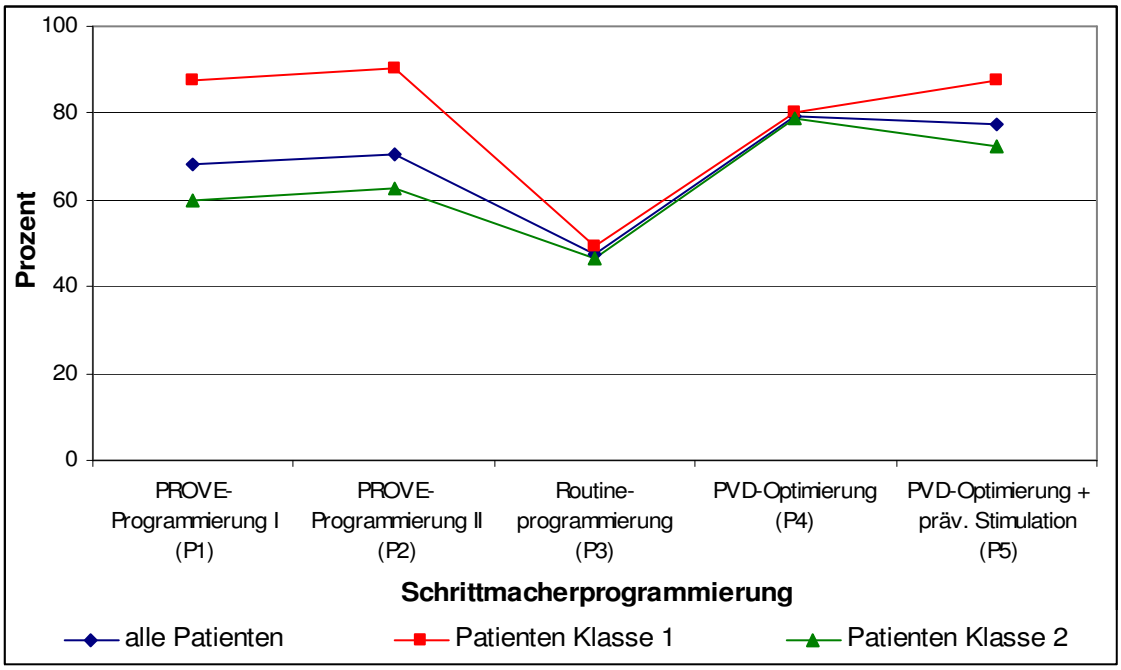

Abbildung 3-9 *Ventrikulärer Stimulationsanteil I.* Durchschnittlicher ventrikulärer Stimulationsanteil in [%], dargestellt in Abhängigkeit der Schrittmacherprogrammierung für alle Patienten, Patienten der Klasse 1 und 2

SM-Programmierung	alle Patienten n	Mittelw	Median	StAbw				
PROVE-Programmierung I (P1)	72	68,1	92,5	38,7				
PROVE-Programmierung II (P2)	72	70,5	93,5	37,5				
Routineprogrammierung (P3)	72	47,4	35,0	39,2				
PVD-Optimierung (P4)	72	79,3	98,0	35,2				
PVD-Optim. + präv. Stim. (P5)	40	77,3	98,0	38,5				
SM-Programmierung	Pat. ohne eigene Überleitung n	Mittelw	Median	StAbw	Pat. mit eigener Überleitung n	Mittelw	Median	StAbw
PROVE-Programmierung I (P1)	19	86,3	95,0	25,6	53	61,5	86,0	40,6
PROVE-Programmierung II (P2)	19	84,7	99,0	29,9	53	65,5	89,0	38,9
Routineprogrammierung (P3)	19	86,3	99,0	25,9	53	33,5	24,0	33,4
PVD-Optimierung (P4)	19	95,0	99,0	7,5	53	73,7	98,0	39,4
PVD-Optim. + präv. Stim. (P5)	13	97,5	98,0	3,0	27	67,6	97,0	43,8

Tabelle 3-10 *Ventrikulärer Stimulationsanteil II.* Durchschnittlicher ventrikulärer Stimulationsanteil in [%], dargestellt in Abhängigkeit der Schrittmacherprogrammierung für alle Patienten, Patienten mit und ohne eigene AV-Überleitung, Mittelw = Mittelwert, StAbw = Standardabweichung

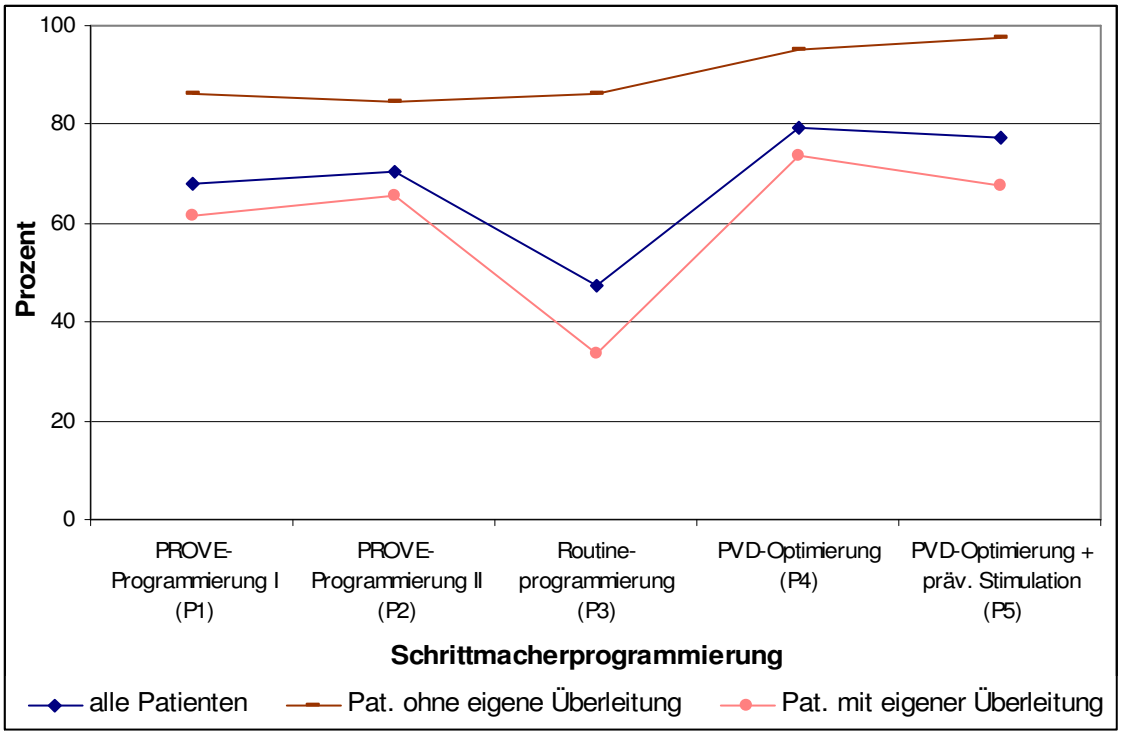

Abbildung 3-10 *Ventrikulärer Stimulationsanteil II.* Durchschnittlicher ventrikulärer Stimulationsanteil in [%], dargestellt in Abhängigkeit der Schrittmacherprogrammierung für alle Patienten, Patienten mit und ohne eigene AV-Überleitung

		optimales PV-Intervall in Ruhe in [ms]						
	Gesamt	63	94	125	156	188	219	250
Alle Patienten	72	12	20	14	7	4	1	14
Patienten Klasse 1	21	2	4	5	3	2	1	4
Patienten Klasse 2	51	10	16	9	4	2	0	10

Tabelle 3-11 O*ptimales PVD I.* Anzahl der Patienten der Gesamtgruppe sowie der Patienten der Klasse 1 und 2, bei denen die jeweiligen PV-Intervalle als optimal identifiziert wurden

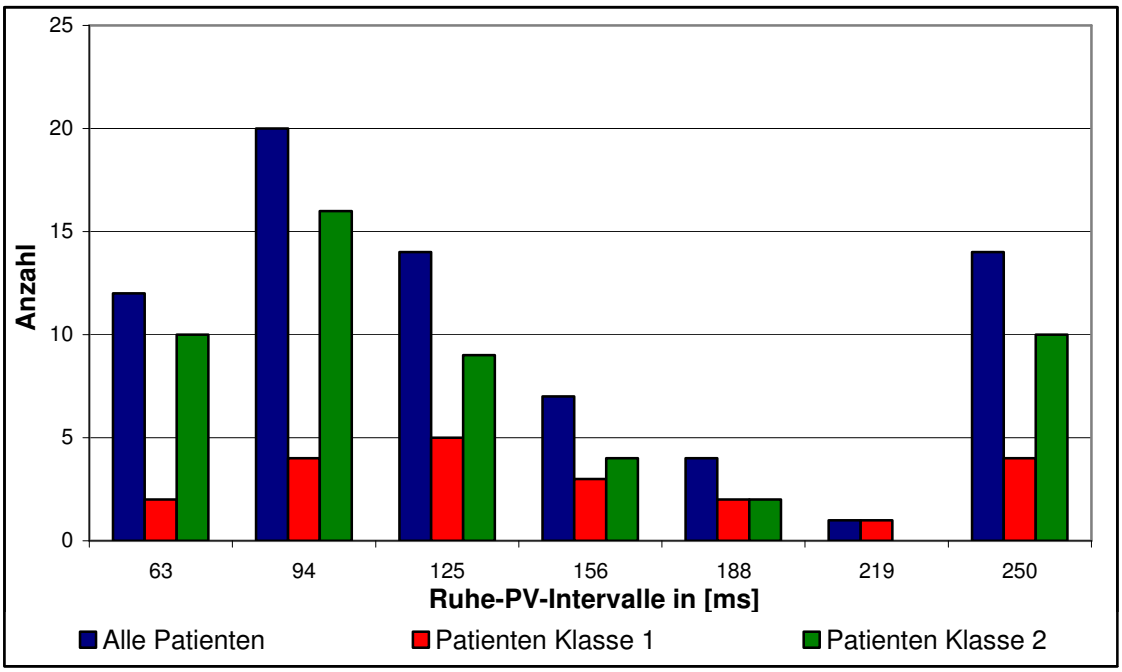

Abbildung 3-11 O*ptimales PVD I.* Anzahl der Patienten der Gesamtgruppe sowie der Patienten der Klasse 1 und 2, bei denen die jeweiligen PV-Intervalle als optimal identifiziert wurden

		optimales PV-Intervall in Ruhe in [ms]						
	Gesamt	63	94	125	156	188	219	250
Alle Patienten	72	12	20	14	7	4	1	14
Patienten mit eigener Überleitung	53	7	15	8	7	2	0	14
Patienten ohne eigene Überleitung	19	5	5	6	0	2	1	0

Tabelle 3-12 O*ptimales PVD II.* Anzahl der Patienten der Gesamtgruppe sowie der Patienten mit und ohne eigene AV-Überleitung, bei denen die jeweiligen PV-Intervalle als optimal identifiziert wurden

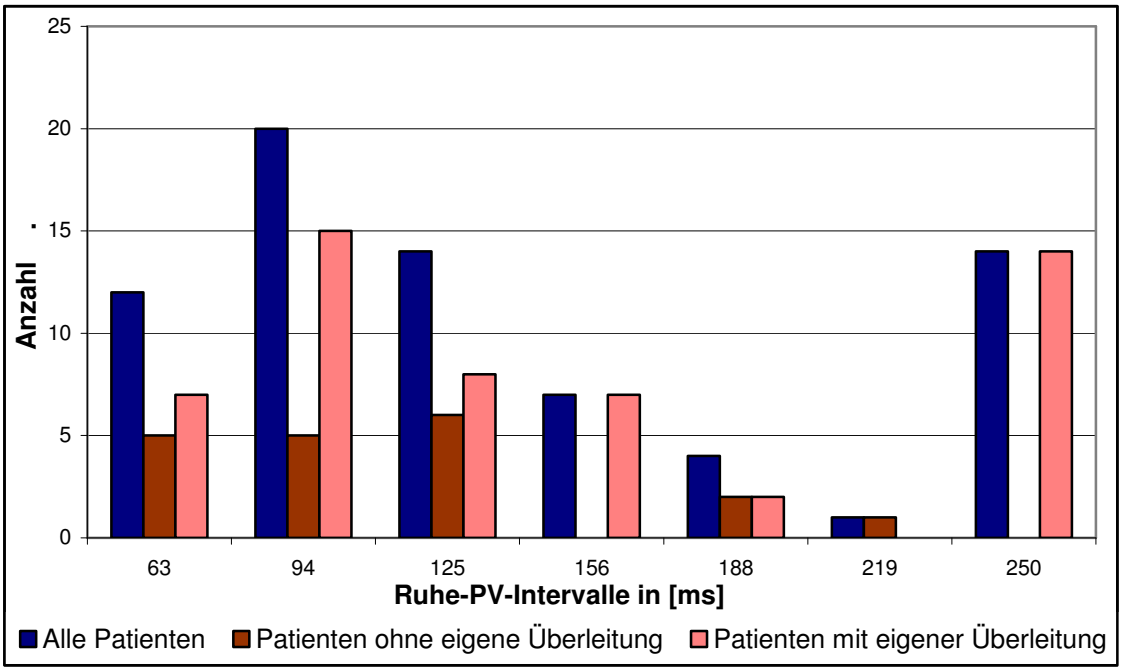

Abbildung 3-12 O*ptimales PVD II.* Anzahl der Patienten der Gesamtgruppe sowie der Patienten mit und ohne eigene AV-Überleitung, bei denen die jeweiligen PV-Intervalle als optimal identifiziert wurden

3.2. Hämodynamik und Elektrophysiologie in Abhängigkeit des PV-Intervalls

In den folgenden Abschnitten sind die Ergebnisse der Herzultraschalluntersuchungen und Elektrokardiogramme dargestellt. Die Herzultraschalluntersuchung diente der Optimierung des PV-Delays. Dabei wurden Dopplerechokardiogramme des transmitralen, transaortalen und pulmonalvenösen Flusses bei den PV-Intervallen von 63/47 ms (Ruhe/Belastung), 94/63 ms, 125/94 ms, 156/125 ms, 188/156 ms, 219/188 ms und 250/250 ms durchgeführt. Zu jedem untersuchten PV-Delay wurde ein 6-Kanal-EKG (Extremitätenableitungen I, II, III, aVL, aVR, aVF) aufgezeichnet. Schließlich wurde bei jedem Patient ein 12-Kanal-Oberflächen-EKG (Extremitäten- und Brustwandableitungen) abgeleitet, um die intrinsische und stimulierte P-Wellendauer auszumessen.

3.2.1. Elektrophysiologie der Vorhofaktion bei DDD-Schrittmacherpatienten

P-Wellen-Verlängerung nach atrialer Stimulation. In 12-Kanal-Ruhe-EKGs wurden die Dauer der spontanen P-Welle und die Dauer der stimulierten P-Welle ausgemessen, dargestellt in Tabelle 3-13 und Abbildung 3-13, Seite 56. Es wurde davon ausgegangen, dass beide Variablen nicht durch das programmierte PV-Delay beeinflußt wurden. Die mittlere Dauer der spontanen P-Wellen lag demnach bei 117,3 ms, die mittlere stimulierte P-Wellendauer bei 158,7 ms. Nach atrialer Stimulation kam es somit zu einer signifikanten Verlängerung der P-Welle ($p < 0{,}01$ für alle Patientengruppen), die Zunahme betrug durchschnittlich 41,4 ms gegenüber der atrialen Eigenaktion. Die Unterschiede dieser Verlängerung zwischen den einzelnen Patientengruppen waren gering.

Die Verlängerung der P-Welle nach atrialer Stimulation wurde bei jedem Patienten als Differenz aus stimulierter und spontaner P-Wellendauer bestimmt. Tabelle 3-14 und Abbildung 3-14, Seite 57 zeigen die Anzahl der gemessenen P-Wellen-Verlängerungen stufenweise von 0 ms bis 100 ms. Demnach lag die Verlängerung der P-Welle bei 71,2 % der Patienten zwischen 30 bis 50 ms.

Sensing der P-Welle. Um den Zeitpunkt der Wahrnehmung der spontanen P-Welle durch den Herzschrittmacher zu ermitteln, wurde das Intervall vom Beginn der P-Welle bis zum ventrikulären Stimulus ausgemessen und davon das anliegende PV-Intervall substrahiert. Dies wurde bei jedem Patienten für die untersuchten PV-Intervalle von 63 ms bis 250 ms durchgeführt und ein intraindividueller Mittelwert gebildet. Die durchschnittliche Dauer vom Beginn der P-Welle bis zur Wahrnehmung durch den Schrittmacher ist in Tabelle 3-15 und Abbildung 3-15, Seite 58 angegeben. Das Sensing der P-Welle erfolgte bei allen Patienten durchschnittlich 25,0 ms nach Beginn der P-Welle.

Weiterhin wurde die Dauer vom Beginn der P-Welle bis zu ihrer Wahrnehmung durch den Schrittmacher ins Verhältnis zur P-Wellendauer des jeweiligen Patienten gesetzt. Tabelle 3-16 und Abbildung 3-16, Seite 59 zeigen den Zeitpunkt des P-Wellensensings, angegeben in Prozent der P-Wellendauer. Im Durchschnitt wurde die P-Welle vom Schrittmacher wahrgenommen, wenn 20,3 % der gesamten P-Wellendauer vergangen waren.

Schließlich wurde die Häufigkeitsverteilung der Patienten bezüglich des Sensing-Zeitpunktes der P-Welle durch den Schrittmacher ermittelt. In Tabelle 3-17 und Abbildung 3-17, Seite 60 ist jeweils die Anzahl der Patienten dargestellt, deren Intervall vom Beginn der P-Welle bis zum Sensing zwischen 0 und 9 ms, 10 und 19 ms usw. betrug. Bei 23 von 55 Patienten (41,8 %) lag der Sensing-Zeitpunkt zwischen 20 ms und 29 ms, bei 42 von 55 Patienten (76,4 %) erfolgte die Wahrnehmung zwischen 10 ms und 39 ms nach Beginn der P-Welle.

Patientengruppe	spontane P-Wellendauer n =	Mittelw	Median	StAbw	stimulierte P-Wellendauer n =	Mittelw	Median	StAbw
alle Patienten	52	117,3	120,0	18,6	52	158,7	160,0	20,8
Patienten ohne eigene Überleitung	15	119,3	120,0	13,9	15	162,0	160,0	26,5
Patienten mit eigener Überleitung	37	116,5	110,0	20,3	37	157,3	150,0	18,2
Patienten der Klasse 1	17	116,5	110,0	20,0	17	154,1	150,0	20,6
Patienten der Klasse 2	35	117,7	120,0	18,2	35	160,9	160,0	20,8

Tabelle 3-13 *P-Wellen-Verlängerung nach atrialer Stimulation I.* Durchschnittliche Dauer der spontanen und stimulierten P-Welle im EKG in [ms], dargestellt für alle Patienten, Patienten mit und ohne eigene AV-Überleitung und Patienten der Klasse 1 und 2, Mittelw = Mittelwert, StAbw = Standardabweichung

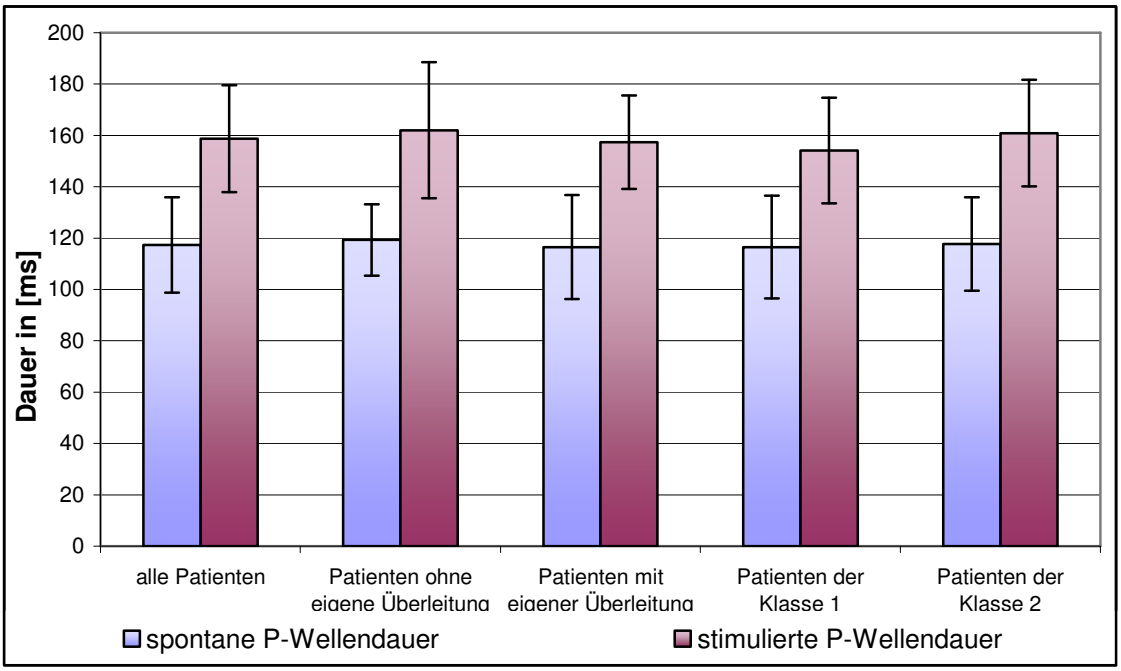

Abbildung 3-13 *P-Wellen-Verlängerung nach atrialer Stimulation I.* Durchschnittliche Dauer der spontanen und stimulierten P-Welle im EKG in [ms], dargestellt für alle Patienten, Patienten mit und ohne eigene AV-Überleitung und Patienten der Klasse 1 und 2

		Verlängerung der P-Welle nach atrialer Stimulation in [ms]										
	Gesamt	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
Anzahl der Patienten	52	1	1	6	9	16	12	4	2	0	0	2
Prozent der Patienten	100	1,9	1,9	11,5	17,3	30,8	23,1	7,7	3,8	0,0	0,0	3,8

Tabelle 3-14 *P-Wellen-Verlängerung nach atrialer Stimulation II.* Anzahl und prozentualer Anteil der Patienten in Abhängigkeit von der P-Wellen-Verlängerung nach atrialer Stimulation

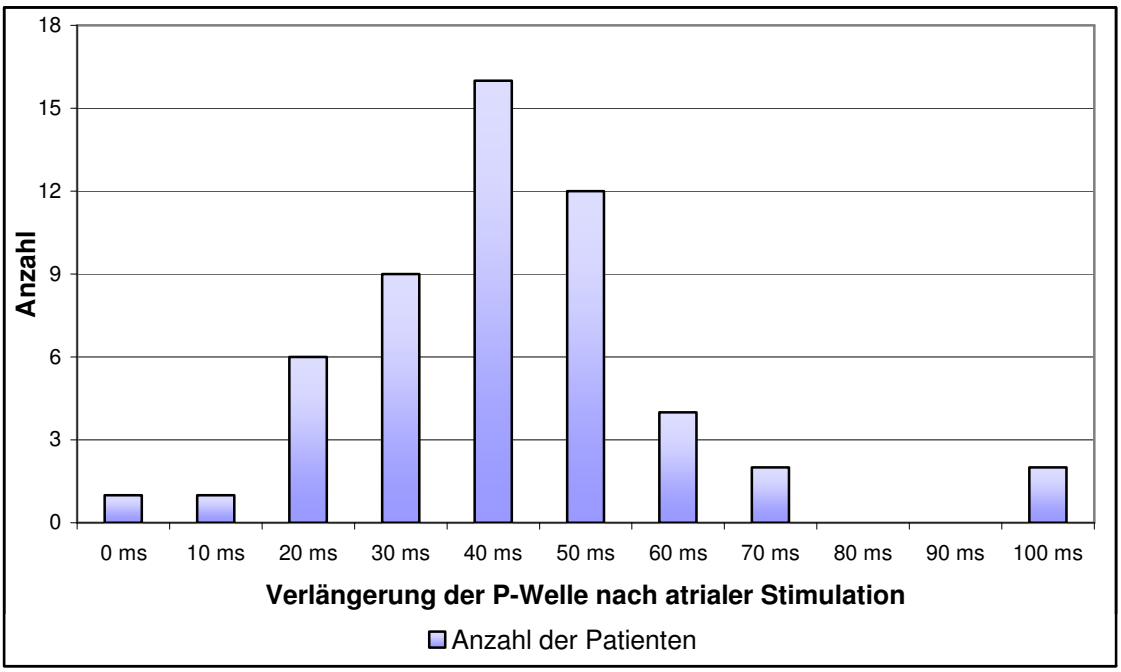

Abbildung 3-14 *P-Wellen-Verlängerung nach atrialer Stimulation II.* Anzahl der Patienten in Abhängigkeit von der P-Wellen-Verlängerung nach atrialer Stimulation

Patientengruppe	Dauer bis P-Wellen-Sensing n =	Mittelw	Median	StAbw
alle Patienten	55	25,0	25,0	12,5
Patienten ohne eigene Überleitung	13	23,8	25,0	15,7
Patienten mit eigener Überleitung	42	25,3	25,0	11,6
Patienten Klasse 1	14	19,1	23,2	10,0
Patienten Klasse 2	41	27,0	25,3	12,8

Tabelle 3-15 *Sensing der P-Welle I.* Durchschnittliche Dauer vom Beginn der P-Welle bis zur Wahrnehmung durch den Schrittmacher in [ms], dargestellt für alle Patienten, Patienten mit und ohne eigene AV-Überleitung, Patienten der Klasse 1 und 2, Mittelw = Mittelwert, StAbw = Standardabweichung

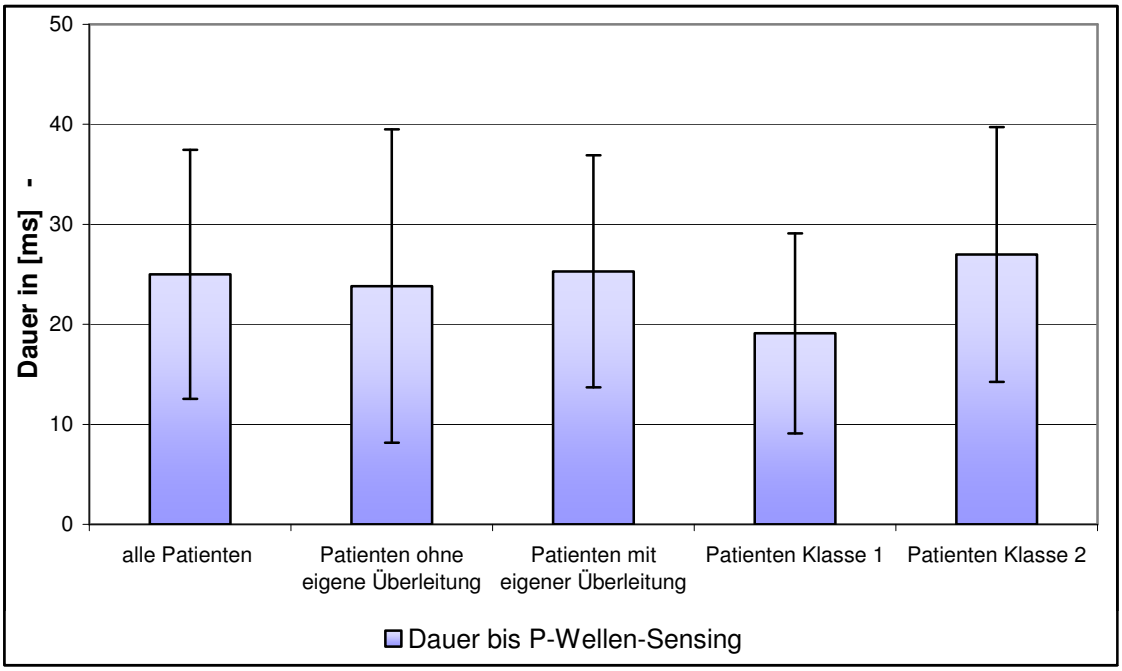

Abbildung 3-15 *Sensing der P-Welle I.* Durchschnittliche Dauer vom Beginn der P-Welle bis zur Wahrnehmung durch den Schrittmacher in [ms], dargestellt für alle Patienten, Patienten mit und ohne eigene AV-Überleitung, Patienten der Klasse 1 und 2

Patientengruppe	Prozent bis P-Wellen-Sensing n =	Mittelw	Median	StAbw
alle Patienten	43	20,3	20,8	9,7
Patienten ohne eigene Überleitung	10	22,5	24,4	11,5
Patienten mit eigener Überleitung	33	19,6	20,8	9,2
Patienten Klasse 1	12	17,4	18,5	10,7
Patienten Klasse 2	31	21,4	22,5	9,2

Tabelle 3-16 *Sensing der P-Welle II.* Durchschnittliche Dauer vom Beginn der P-Welle bis zur Wahrnehmung durch den Schrittmacher in [%] der P-Wellendauer, dargestellt für alle Patienten, für die Patienten mit und ohne eigene AV-Überleitung sowie für die Patienten der Klasse 1 und 2, Mittelw = Mittelwert, StAbw = Standardabweichung

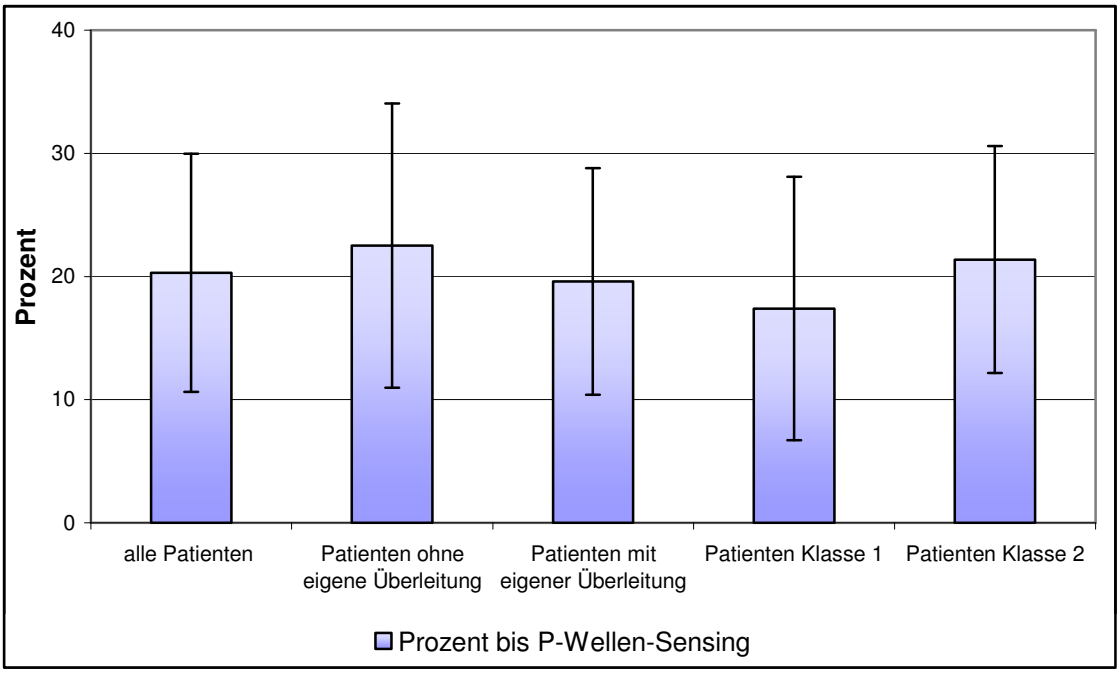

Abbildung 3-16 *Sensing der P-Welle II.* Durchschnittliche Dauer vom Beginn der P-Welle bis zur Wahrnehmung durch den Schrittmacher in [%] der P-Wellendauer, dargestellt für alle Patienten, für die Patienten mit und ohne eigene AV-Überleitung sowie für die Patienten der Klasse 1 und 2

		Sensing-Zeitpunkt der P-Welle in [ms]					
	Gesamt	0 - 9	10 - 19	20 - 29	30 - 39	40 - 49	50 - 59
Anzahl der Patienten	55	7	10	23	9	4	2
Prozent der Patienten	100,0	12,7	18,2	41,8	16,4	7,3	3,6

Tabelle 3-17 *Sensing der P-Welle III.* Anzahl und prozentualer Anteil der Patienten in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Wahrnehmung der spontanen P-Welle durch den Schrittmacher

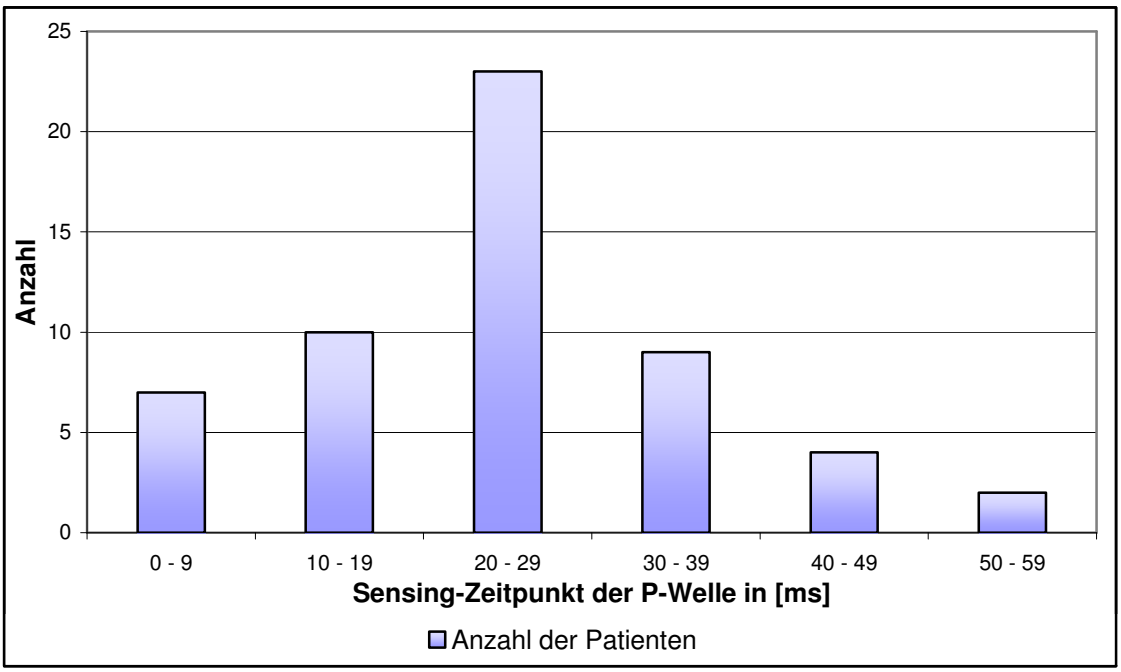

Abbildung 3-17 *Sensing der P-Welle III.* Anzahl der Patienten in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Wahrnehmung der spontanen P-Welle durch den Schrittmacher

3.2.2. Die diastolische Funktion in Abhängigkeit des PV-Intervalls

Elektromechanik der Vorhofsystole. Um die zeitliche Abfolge der Vorhofsystole in Bezug auf die Vorhofdepolarisation darzustellen, wurde der Beginn der A-Welle im transmitralen Dopplerechokardiogramm ins Verhältnis zum Ende der P-Welle aus den 6-Kanal-EKGs gesetzt und bei jedem programmierten PVD bestimmt. Dabei wurde für jeden Patienten und jedes programmierte PVD errechnet, um welche Zeitdauer sich A-Welle und P-Welle überschneiden, oder um welche Dauer sie von einander entfernt liegen. Diese Zeitdauer wurde ins Verhältnis zur P-Welle gesetzt, das Ende der P-Welle ist demnach mit 0 % gekennzeichnet. In Tabelle 3-18 und Abbildung 3-18, Seite 63 zeigen Werte < 0 % an, dass die A-Welle vor dem Ende der P-Welle begann. A- und P-Welle überschnitten sich dabei um den angegebenen prozentualen Anteil der P-Welle. Bei Werten = 0 % endete die P-Welle zum gleichen Zeitpunkt, an dem die A-Welle begann. Bei Werten > 0 % begann die A-Welle entsprechend nach dem Ende der P-Welle.

A-Wellendauer. In Tabelle 3-19 und Abbildung 3-19, Seite 64 ist die im transmitralen Dopplerechokardiogramm gemessene durchschnittliche Dauer der A-Welle in Abhängigkeit des programmierten PV-Intervalls dargestellt. Verglichen mit der A-Wellendauer bei einem PV-Delay von 63 ms zeigte sich eine signifikante Zunahme der A-Wellendauer unter PVD 125 ms und 156 ms ($p < 0{,}05$), sowie auch unter PVD 188 ms und 219 ms ($p < 0{,}01$).

Pre-MVC-Intervall. Weiterhin wurde im transmitralen Dopplerechokardiogramm die Zeitdauer von ventrikulärem Stimulus bzw. Beginn des nativen QRS-Komplexes bis zum Mitralklappenschluss (auch mitral valve closure bzw. MVC) bei unterschiedlichen PV-Intervallen ausgemessen. Die Ergebnisse zeigen Tabelle 3-20 und Abbildung 3-20, Seite 65.

Pre-MVC in Relation zum QRS. Das Intervall von ventrikulärem Stimulus bis zum Mitralklappenschluss wurde nun bei jedem Patienten ins Verhältnis zur Dauer des QRS-Komplexes bei gleichem PV-Intervall gesetzt. Tabelle 3-21 und Abbildung 3-21, Seite 66 geben die Dauer bis zum Mitralklappenschluss in Prozent der QRS-Dauer wieder.

Isovolumetrische Kontraktion. Als isovolumetrische Kontraktionszeit wurde das Intervall zwischen dem Ende des transmitralen Flusses und dem Beginn des

transaortalen Ausstroms bezeichnet. Die durchschnittliche isovolumetrische Kontraktionsphase in Abhängigkeit des PV-Delays zeigen Tabelle 3-22 und Abbildung 3-22, Seite 67. Im Mittel lag die isovolumetrische Kontraktionszeit bei einem PVD von 63 ms bei 52,1 ms. Bei Patienten ohne eigene Überleitung war die isovolumetrische Kontraktionszeit generell länger als bei Patienten mit eigener Überleitung. Weiterhin zeigte sich ein kontinuierlicher Anstieg von 59,3 ms bei einem PVD von 63 ms über 93,5 ms bei PVD 188 ms bis hin zu 140,0 ms bei PVD 250 ms. Damit dauerte bei dem längsten PV-Intervall die isovolumetrische Kontraktion durchschnittlich 80,7 ms länger als bei dem kürzesten PVD, was einer Zunahme auf 236,1 % des Ausgangswertes entspricht. Im Vergleich der isovolumetrischen Kontraktionszeit bei PVD 63 ms zeigte sich eine signifikante Zunahme der Werte bei PVD 188 ms ($p < 0,05$), wobei die Werte bei PVD 219 ms nochmals signifikant darüber lagen ($p < 0,01$). Die Zunahme der isovolumetrischen Kontraktionszeit bei einem PVD von 250 ms war gegenüber kürzeren PVDs nicht signifikant. Bei Patienten mit eigener Überleitung stieg die isovolumetrische Kontraktionszeit über die PV-Intervalle von 63 ms bis 219 ms nur wenig von 49,5 ms bis auf 74,7 ms an.

Isovolumetrische Relaxation. Die isovolumetrische Relaxationszeit ist die Zeitdauer zwischen dem Ende des transaortalen Ausstroms und dem Beginn des transmitralen Einstroms in den linken Ventrikel. Die mittlere isovolumetrische Relaxationsphase in Abhängigkeit des PV-Delays ist Tabelle 3-23 und Abbildung 3-23, Seite 68 zu entnehmen. Insgesamt zeigte sich keine Abhängigkeit von den untersuchten PV-Intervallen. Die Mittelwerte für alle Patienten bewegten sich zwischen 91,8 ms und 100,8 ms.

PV-Intervall	alle Patienten n =	Mittelw	Median	StAbw				
63	33	-12,3	-15,0	19,4				
94	37	-10,9	-18,0	23,3				
125	37	-4,8	-8,5	23,5				
156	37	-6,8	-13,1	23,8				
188	29	-0,8	-5,0	35,7				
219	24	-4,7	-10,8	42,1				
250	10	3,3	-7,0	41,8				
PV-Intervall	Patienten ohne eigene Überleitung n =	Mittelw	Median	StAbw	Patienten mit eigener Überleitung n =	Mittelw	Median	StAbw
63	8	-6,1	-13,7	24,2	25	-14,3	-15,0	17,8
94	9	-6,2	-10,8	28,7	28	-12,5	-18,5	21,7
125	10	-3,9	-15,1	26,2	27	-5,1	-7,5	23,0
156	10	3,6	-11,3	30,1	27	-10,7	-15,4	20,4
188	9	18,6	7,7	41,6	20	-9,5	-18,6	29,8
219	9	26,2	-2,0	51,6	15	-23,3	-20,0	20,2
250	6	8,9	-7,0	52,3	4	-5,1	-10,3	23,0

Tabelle 3-18 *Elektromechanik der Vorhofsystole.* Durchschnittlicher prozentualer Anteil der P-Welle, um den transmitrale A-Welle und P-Welle voneinander entfernt waren (> 0 %) oder sich überschnitten (< 0 %), dargestellt in Abhängigkeit der PV-Intervalle, für alle Patienten, Patienten mit und ohne eigene AV-Überleitung, Mittelw = Mittelwert, StAbw = Standardabweichung

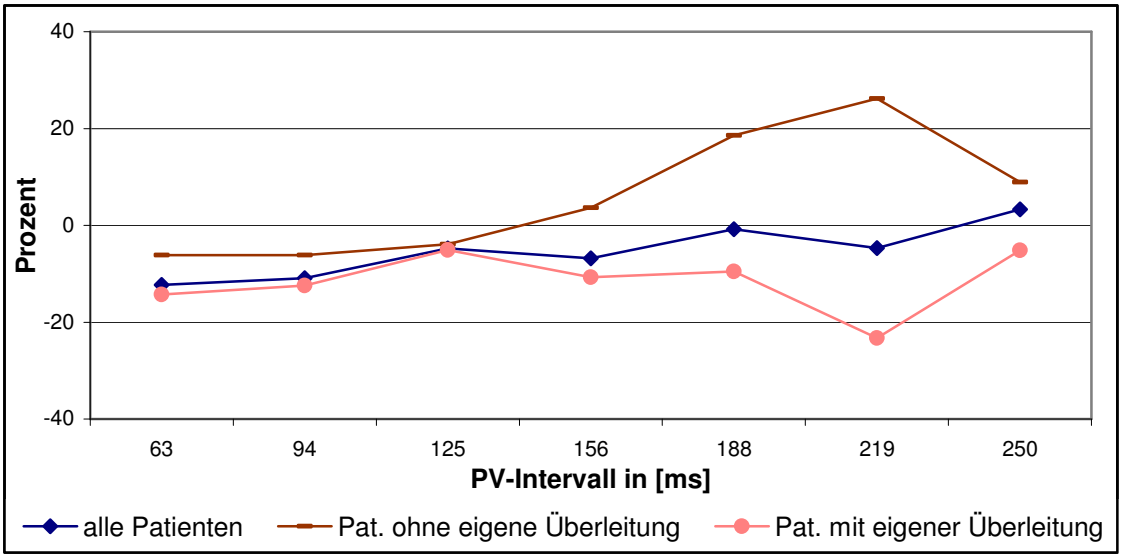

Abbildung 3-18 *Elektromechanik der Vorhofsystole.* Durchschnittlicher prozentualer Anteil der P-Welle, um den transmitrale A-Welle und P-Welle voneinander entfernt waren (> 0 %) oder sich überschnitten (< 0 %), dargestellt in Abhängigkeit der PV-Intervalle, für alle Patienten, Patienten mit und ohne eigene AV-Überleitung

PV-Intervall	alle Patienten n =	Mittelw	Median	StAbw				
63	53	157,9	153,0	35,4				
94	65	160,2	160,0	42,6				
125	65	167,4	170,0	36,8				
156	64	167,7	170,0	33,3				
188	52	167,3	162,5	28,8				
219	43	167,3	162,0	29,7				
250	10	170,2	172,5	19,3				
	Patienten ohne eigene Überleitung				Patienten mit eigener Überleitung			
PV-Intervall	n =	Mittelw	Median	StAbw	n =	Mittelw	Median	StAbw
63	12	155,8	156,5	33,9	41	158,5	153,0	36,2
94	14	160,9	160,0	36,5	51	160,0	156,0	44,4
125	15	161,3	170,0	39,4	50	169,2	170,0	36,2
156	15	167,3	175,0	36,5	49	167,8	170,0	32,6
188	15	174,9	180,0	32,1	37	164,2	160,0	27,2
219	15	169,2	160,0	39,5	28	166,4	166,0	23,7
250	6	176,5	174,5	18,9	4	160,8	162,0	18,1

Tabelle 3-19 *A-Wellendauer.* Durchschnittliche Dauer der transmitralen A-Welle in [ms], dargestellt in Abhängigkeit der untersuchten PV-Intervalle für alle Patienten, Patienten mit und ohne eigene AV-Überleitung, Mittelw = Mittelwert, StAbw = Standardabweichung

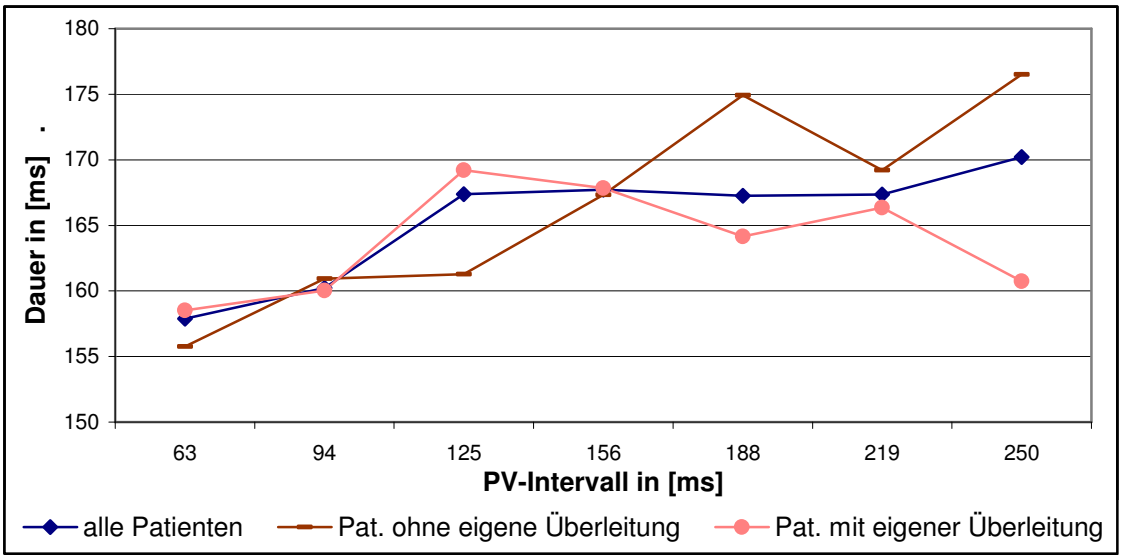

Abbildung 3-19 *A-Wellendauer.* Durchschnittliche Dauer der transmitralen A-Welle in [ms], dargestellt in Abhängigkeit der untersuchten PV-Intervalle für alle Patienten, Patienten mit und ohne eigene AV-Überleitung

PV-Intervall	alle Patienten n =	Mittelw	Median	StAbw				
63	51	144,8	143,0	29,9				
94	61	126,1	127,0	35,6				
125	60	112,1	114,5	38,0				
156	60	84,8	87,0	38,9				
188	53	60,4	58,0	39,4				
219	43	45,5	41,0	36,8				
250	18	22,6	15,0	47,4				
PV-Intervall	Patienten ohne eigene Überleitung n =	Mittelw	Median	StAbw	Patienten mit eigener Überleitung n =	Mittelw	Median	StAbw
63	16	140,9	139,0	27,2	35	146,7	143,0	31,2
94	18	134,4	136,5	27,4	43	122,6	114,0	38,2
125	18	128,1	121,5	27,3	42	105,2	99,0	40,1
156	18	97,7	103,5	39,3	42	79,2	84,0	37,9
188	18	73,4	70,0	46,6	35	53,7	49,0	33,8
219	18	50,0	47,5	44,2	25	42,2	39,0	30,9
250	12	20,9	13,0	44,3	6	26,0	17,0	57,5

Tabelle 3-20 *Pre-MVC-Intervall.* Durchschnittliche Dauer von ventrikulärem Stimulus bzw. Beginn des QRS-Komplexes bis zum Mitralklappenschluss in [ms], dargestellt in Abhängigkeit der untersuchten PV-Intervalle für alle Patienten, Patienten mit und ohne eigene AV-Überleitung, Mittelw = Mittelwert, StAbw = Standardabweichung

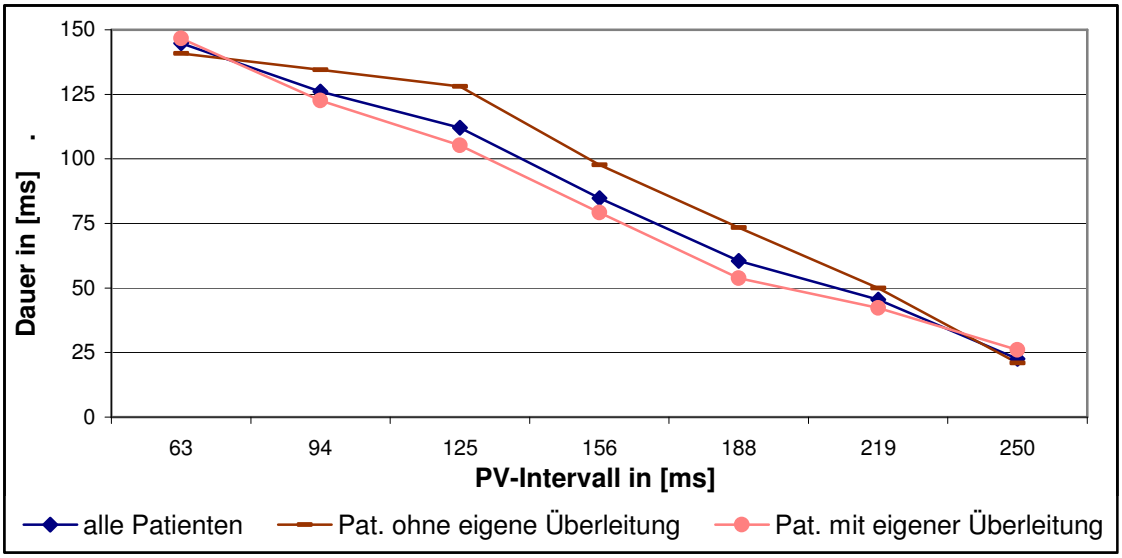

Abbildung 3-20 *Pre-MVC-Intervall.* Durchschnittliche Dauer von ventrikulärem Stimulus bzw. Beginn des QRS-Komplexes bis zum Mitralklappenschluss in [ms], dargestellt in Abhängigkeit der untersuchten PV-Intervalle für alle Patienten, Patienten mit und ohne eigene AV-Überleitung

PV-Intervall	alle Patienten n =	Mittelw	Median	StAbw				
63	43	89,1	84,4	20,6				
94	52	81,8	80,0	23,6				
125	51	79,8	77,5	26,8				
156	51	66,7	62,9	35,7				
188	44	47,2	44,6	31,7				
219	36	34,5	29,4	30,7				
250	15	17,7	10,0	38,0				
	Pat. ohne eigene Überleitung				Pat. mit eigener Überleitung			
PV-Intervall	n =	Mittelw	Median	StAbw	n =	Mittelw	Median	StAbw
63	12	77,6	75,6	15,3	31	93,5	87,3	20,8
94	13	73,8	73,2	14,8	39	84,5	85,0	25,5
125	13	70,8	70,0	16,5	38	82,9	83,9	29,1
156	13	49,6	54,4	22,0	38	72,6	75,0	37,8
188	13	39,5	32,6	30,1	31	50,4	54,2	32,2
219	13	24,5	29,3	27,5	23	40,2	35,0	31,5
250	9	10,7	7,9	26,9	6	28,3	12,3	51,5

Tabelle 3-21 *Pre-MVC in Relation zum QRS.* Durchschnittliche Dauer von ventrikulärem Stimulus bis zum Ende des Mitralklappenschlusses in [%] des QRS-Komplexes, dargestellt in Abhängigkeit der untersuchten PV-Intervalle für alle Patienten, Patienten mit und ohne eigene AV-Überleitung, Mittelw = Mittelwert, StAbw = Standardabweichung

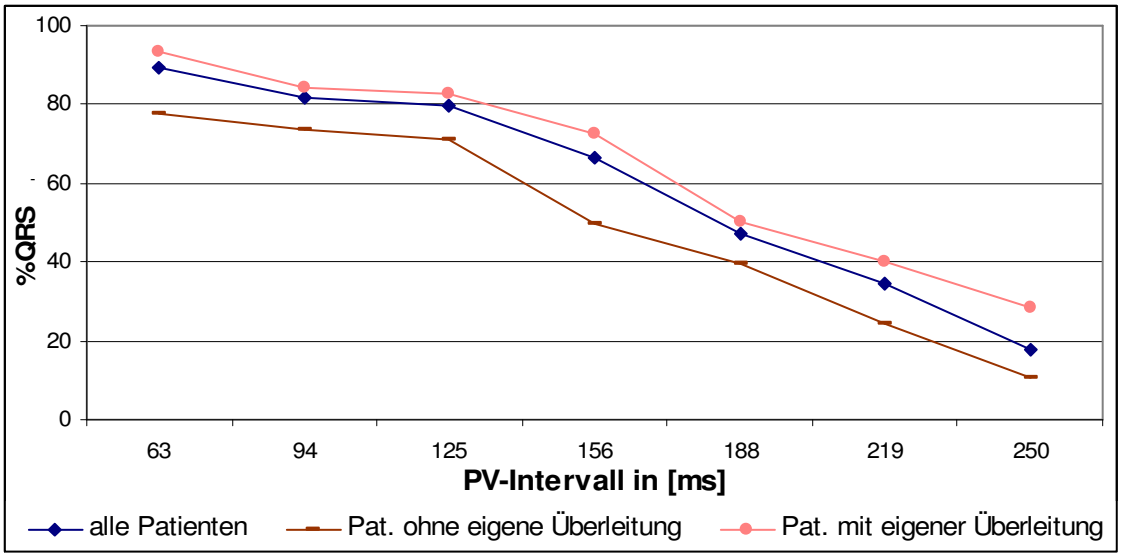

Abbildung 3-21 *Pre-MVC in Relation zum QRS.* Durchschnittliche Dauer von ventrikulärem Stimulus bis zum Ende des Mitralklappenschlusses in [%] des QRS-Komplexes, dargestellt in Abhängigkeit der untersuchten PV-Intervalle für alle Patienten, Patienten mit und ohne eigene AV-Überleitung

PV-Intervall	alle Patienten n =	Mittelw	Median	StAbw				
63	56	52,1	50,0	35,4				
94	69	60,9	60,0	30,4				
125	68	65,1	60,0	31,7				
156	67	68,4	60,0	33,1				
188	58	75,3	70,0	34,8				
219	47	91,1	80,0	47,3				
250	12	133,3	145,0	61,8				
	Pat. ohne eigene Überleitung				Pat. mit eigener Überleitung			
PV-Intervall	n =	Mittelw	Median	StAbw	n =	Mittelw	Median	StAbw
63	15	59,3	50,0	42,7	41	49,5	50,0	32,5
94	17	65,3	70,0	31,0	52	59,4	60,0	30,3
125	17	76,5	80,0	27,6	51	61,4	60,0	32,3
156	17	81,2	80,0	41,1	50	64,0	60,0	29,2
188	17	93,5	90,0	33,7	41	67,8	60,0	32,7
219	17	120,0	130,0	53,5	30	74,7	70,0	34,6
250	8	140,0	145,0	71,3	4	120,0	125,0	42,4

Tabelle 3-22 *Isovolumetrische Kontraktion.* Durchschnittliche Dauer der isovolumetrischen Kontraktionszeit in [ms], dargestellt in Abhängigkeit der untersuchten PV-Intervalle für alle Patienten, Patienten mit und ohne eigene AV-Überleitung, Mittelw = Mittelwert, StAbw = Standardabweichung

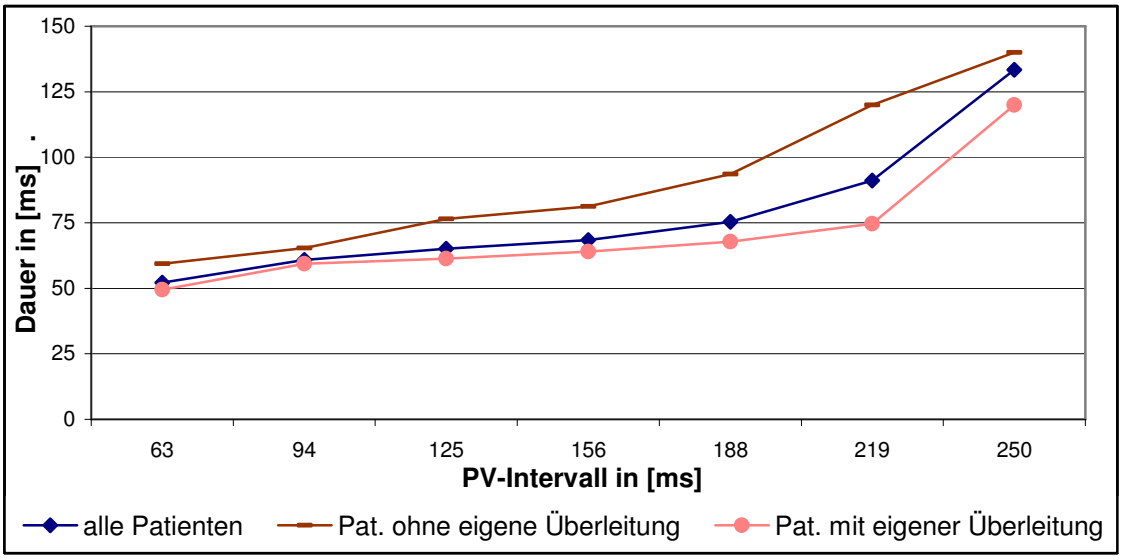

Abbildung 3-22 *Isovolumetrische Kontraktion.* Durchschnittliche Dauer der isovolumetrischen Kontraktionszeit in [ms], dargestellt in Abhängigkeit der untersuchten PV-Intervalle für alle Patienten, Patienten mit und ohne eigene AV-Überleitung

PV-Intervall	alle Patienten n =	Mittelw	Median	StAbw				
63	59	93,9	90,0	25,7				
94	72	94,6	90,0	27,3				
125	71	91,8	90,0	25,8				
156	70	93,4	90,0	26,3				
188	60	97,2	95,0	26,3				
219	49	95,9	100,0	29,9				
250	12	100,8	100,0	33,4				
	Pat. ohne eigene Überleitung				Pat. mit eigener Überleitung			
PV-Intervall	n =	Mittelw	Median	StAbw	n =	Mittelw	Median	StAbw
63	17	100,6	110,0	32,1	42	91,2	90,0	22,5
94	19	96,8	90,0	30,9	53	93,8	90,0	26,1
125	19	94,2	90,0	33,9	52	91,0	90,0	22,4
156	19	100,5	100,0	33,7	51	90,8	90,0	22,7
188	19	106,3	110,0	34,4	41	92,9	90,0	20,8
219	19	101,6	90,0	37,0	30	92,3	100,0	24,3
250	8	105,0	100,0	39,6	4	92,5	95,0	17,1

Tabelle 3-23 *Isovolumetrische Relaxation.* Durchschnittliche Dauer der isovolumetrischen Relaxationszeit in [ms], dargestellt in Abhängigkeit der untersuchten PV-Intervalle für alle Patienten, Patienten mit und ohne eigene AV-Überleitung, Mittelw = Mittelwert, StAbw = Standardabweichung

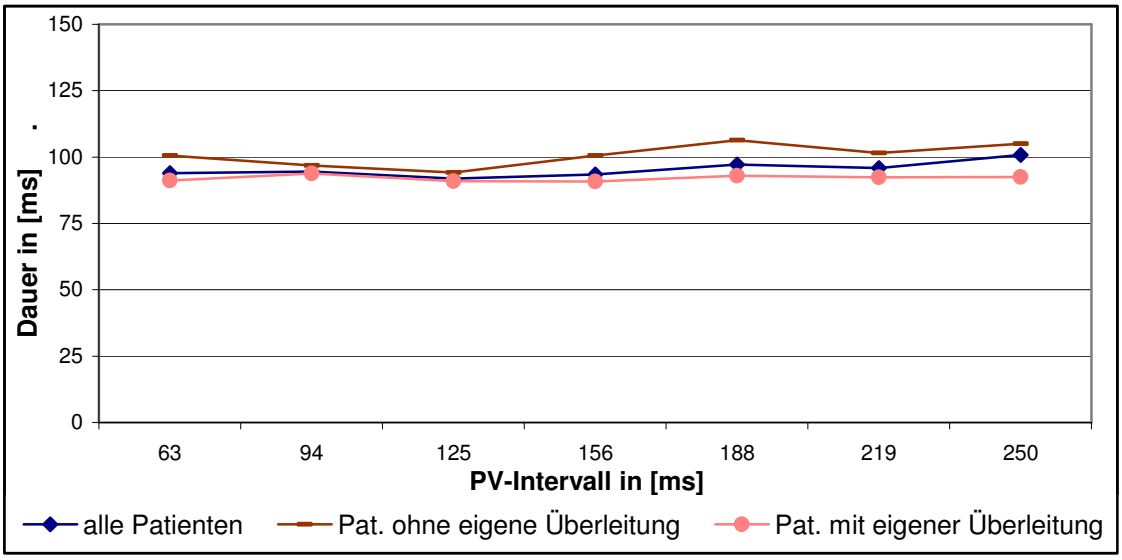

Abbildung 3-23 *Isovolumetrische Relaxation.* Durchschnittliche Dauer der isovolumetrischen Relaxationszeit in [ms], dargestellt in Abhängigkeit der untersuchten PV-Intervalle für alle Patienten, Patienten mit und ohne eigene AV-Überleitung

3.2.3. Die Systole in Abhängigkeit des PV-Intervalls

QRS-Komplex. Aus den 6-Kanal-EKGs, welche bei jeder PV-Delay-Programmierung abgeleitet wurden, konnte die Dauer des QRS-Komplexes in Abhängigkeit des PVD ausgemessen werden. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3-24 und Abbildung 3-24, Seite 71 dargestellt. Bei Patienten ohne eigene Überleitung war der QRS-Komplex bei kurzen wie bei langen PV-Intervallen nahezu identisch, die Dauer betrug im Durchschnitt zwischen 173,6 ms und 175,0 ms. Patienten mit eigener AV-Überleitung zeigten bei zunehmenden PV-Intervallen verglichen mit dem PVD 63 ms eine signifikante Verkürzung des QRS-Komplexes bis zu einem PVD von 219 ms ($p < 0,01$).

Präejektionsperiode. Während der Herzultraschalluntersuchung wurde für jedes programmierte PVD die Präejektionsperiode (PEP) im transaortalen Dopplerechokardiogramm bestimmt. Als Präejektionsperiode wird das Intervall von ventrikulärem Stimulus bis zum Beginn des Blutflusses durch die Aortenklappe bezeichnet. Die Veränderung der Präejektionsphase in Abhängigkeit vom PV-Delay für alle Patienten, sowie für die Patienten mit und ohne eigene Überleitung sind in Tabelle 3-25 und Abbildung 3-25, Seite 72 dargestellt. Für alle Patienten betrug die Präejektionsperiode bei einem PV-Intervall von 63 ms durchschnittlich 171,5 ms. Bei Patienten ohne eigene Überleitung blieb die durchschnittliche Dauer der Präejektionsperiode nahezu konstant und lag zwischen 159,5 ms und 178,9 ms bei den untersuchten PV-Intervallen von 63 ms bis 250 ms. Bei Patienten mit eigener Überleitung sank die Dauer der Präejektionsperiode bei längeren PV-Intervallen und erreichte 110,4 ms bei einem PVD von 219 ms. Dabei war die durchschnittliche Präejektionsperiode bei den PVDs von 125 ms bis 219 ms signifikant kürzer als beim PV-Delay von 63 ms ($p < 0,01$).

PEP in Relation zum QRS. Im Folgenden wurde nun bei jedem Patienten die Präejektionsperiode auf die Dauer des QRS-Komplexes bei gleichem PV-Delay bezogen. Die QRS-Komplexdauer entsprach dabei 100 %. In Tabelle 3-26 und Abbildung 3-26, Seite 73 sind die Mittelwerte der anteiligen Präejektionsperiode am QRS-Komplex dargestellt. So entsprach die Präejektionsperiode bei Patienten ohne eigene Überleitung durchschnittlich 96,4 % bis 104,3 % der Dauer des QRS-Komplexes. Bei Patienten mit eigener Überleitung lag bei kürzeren PV-Intervallen

das Ende der Präejektionsperiode geringfügig nach dem Ende des QRS-Komplexes. Maximal betrug hier die Präejektionsperiode 111,7 % des dazugehörigen QRS-Komplexes.

PV-Intervall	alle Patienten n =	Mittelw	Median	StAbw				
63	50	166,4	165,0	23,8				
94	63	152,9	150,0	30,2				
125	61	142,6	140,0	35,6				
156	61	132,0	130,0	37,0				
188	51	130,4	120,0	38,4				
219	42	133,6	130,0	38,2				
250	19	154,7	160,0	31,0				
PV-Intervall	Pat. ohne eigene Überleitung n =	Mittelw	Median	StAbw	Pat. mit eigener Überleitung n =	Mittelw	Median	StAbw
63	13	174,6	170,0	18,1	37	163,5	160,0	25,1
94	14	173,6	170,0	18,6	49	146,9	150,0	30,4
125	14	173,6	170,0	18,2	47	133,4	130,0	34,3
156	14	173,6	170,0	18,2	47	119,6	110,0	31,7
188	14	173,6	170,0	18,2	37	114,1	110,0	30,5
219	14	173,6	170,0	18,2	28	113,6	115,0	28,6
250	10	175,0	170,0	20,1	9	132,2	130,0	24,9

Tabelle 3-24 *QRS-Komplex.* Durchschnittliche Dauer des QRS-Komplexes in [ms], dargestellt in Abhängigkeit der untersuchten PV-Intervalle für alle Patienten, Patienten mit und ohne eigene AV-Überleitung, Mittelw = Mittelwert, StAbw = Standardabweichung

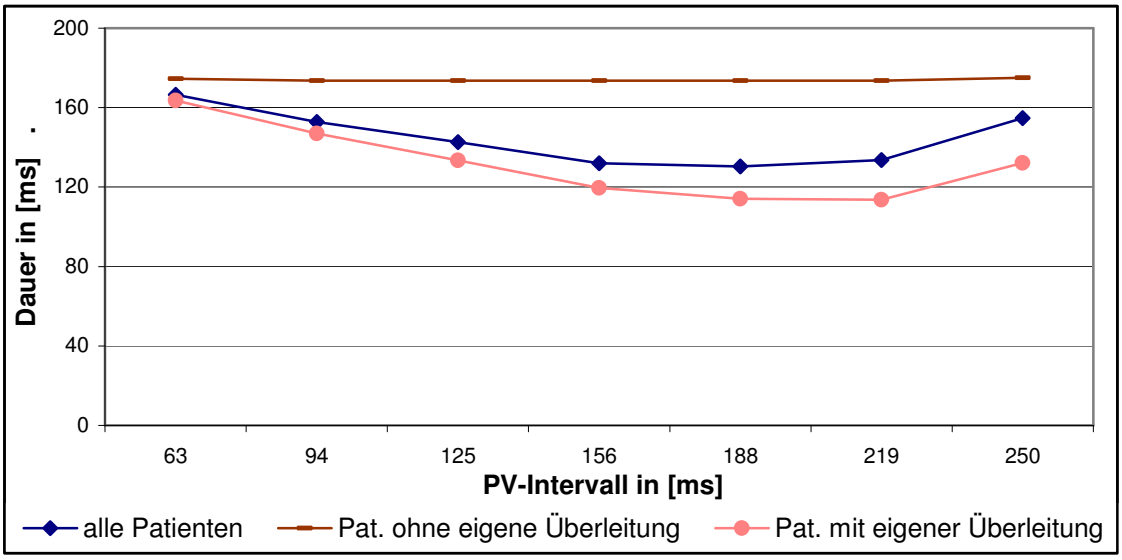

Abbildung 3-24 *QRS-Komplex.* Durchschnittliche Dauer des QRS-Komplexes in [ms], dargestellt in Abhängigkeit der untersuchten PV-Intervalle für alle Patienten, Patienten mit und ohne eigene AV-Überleitung

PV-Intervall	alle Patienten n =	Mittelw	Median	StAbw				
63	58	171,5	180,0	29,8				
94	67	166,0	170,0	30,9				
125	66	156,1	160,0	35,4				
156	65	139,2	140,0	36,9				
188	56	132,8	125,0	41,5				
219	46	130,7	120,0	40,5				
250	12	158,3	160,0	34,3				
	Pat. ohne eigene Überleitung				Pat. mit eigener Überleitung			
PV-Intervall	n =	Mittelw	Median	StAbw	n =	Mittelw	Median	StAbw
63	17	176,5	180,0	21,5	41	169,5	170,0	32,7
94	19	178,4	180,0	21,9	48	161,1	163,5	32,7
125	19	178,9	180,0	25,6	47	146,9	150,0	34,8
156	19	168,4	170,0	28,1	46	127,1	123,5	33,3
188	19	167,9	170,0	29,9	37	114,7	107,0	34,6
219	19	159,5	160,0	28,0	27	110,4	100,0	35,6
250	8	170,0	180,0	33,0	4	135,0	130,0	26,5

Tabelle 3-25 *Präejektionsperiode.* Durchschnittliche Dauer der Präejektionsperiode in [ms], dargestellt in Abhängigkeit der programmierten PV-Intervalle für alle Patienten, Patienten mit und ohne eigene AV-Überleitung, Mittelw = Mittelwert, StAbw = Standardabweichung

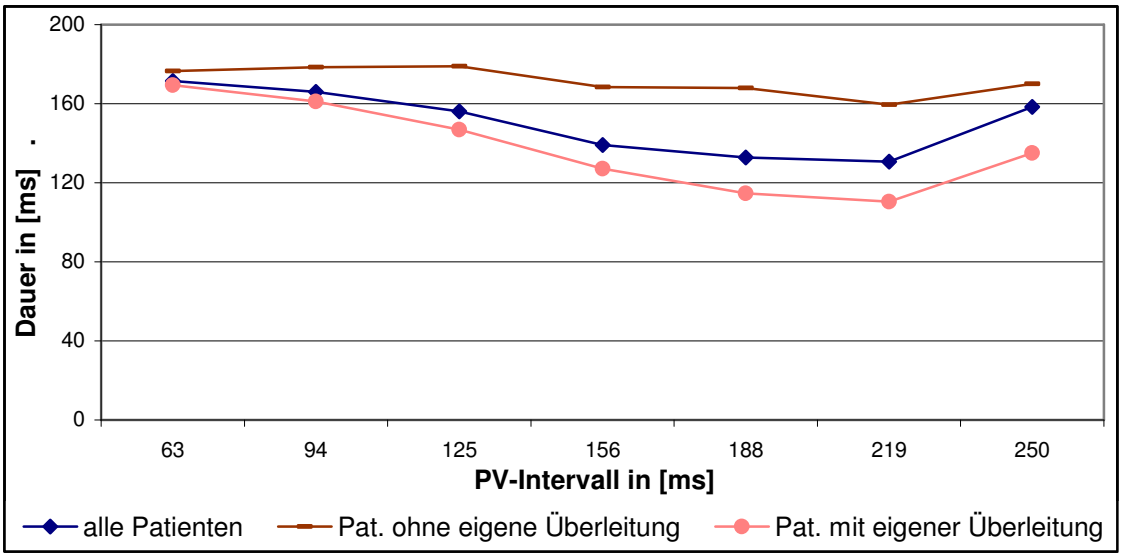

Abbildung 3-25 *Präejektionsperiode.* Durchschnittliche Dauer der Präejektionsperiode in [ms], dargestellt in Abhängigkeit der untersuchten PV-Intervalle für alle Patienten, Patienten mit und ohne eigene AV-Überleitung

PV-Intervall	alle Patienten n =	Mittelw	Median	StAbw				
63	48	103,6	102,6	18,1				
94	59	108,1	105,9	19,3				
125	58	109,2	108,4	21,8				
156	57	104,7	100,0	21,9				
188	48	102,0	100,0	20,7				
219	40	98,6	97,7	19,9				
250	10	103,8	106,5	9,4				
PV-Intervall	Pat. ohne eigene Überleitung n =	Mittelw	Median	StAbw	Pat. mit eigener Überleitung n =	Mittelw	Median	StAbw
63	13	99,3	100,0	11,1	35	105,1	105,9	19,9
94	14	99,9	100,0	11,2	45	110,7	107,1	20,7
125	14	101,3	103,1	11,4	44	111,7	110,0	23,7
156	14	96,4	100,0	15,8	43	107,4	100,0	23,1
188	14	101,2	100,0	11,3	34	102,4	100,0	23,6
219	14	98,7	97,7	9,9	26	98,6	97,2	23,8
250	6	104,3	108,5	10,3	4	103,2	103,8	9,4

Tabelle 3-26 *PEP in Relation zum QRS.* Durchschnittliche Dauer der Präejektionsperiode in [%] des QRS-Komplexes, dargestellt in Abhängigkeit der untersuchten PV-Intervalle für alle Patienten, Patienten mit und ohne eigene AV-Überleitung, Mittelw = Mittelwert, StAbw = Standardabweichung

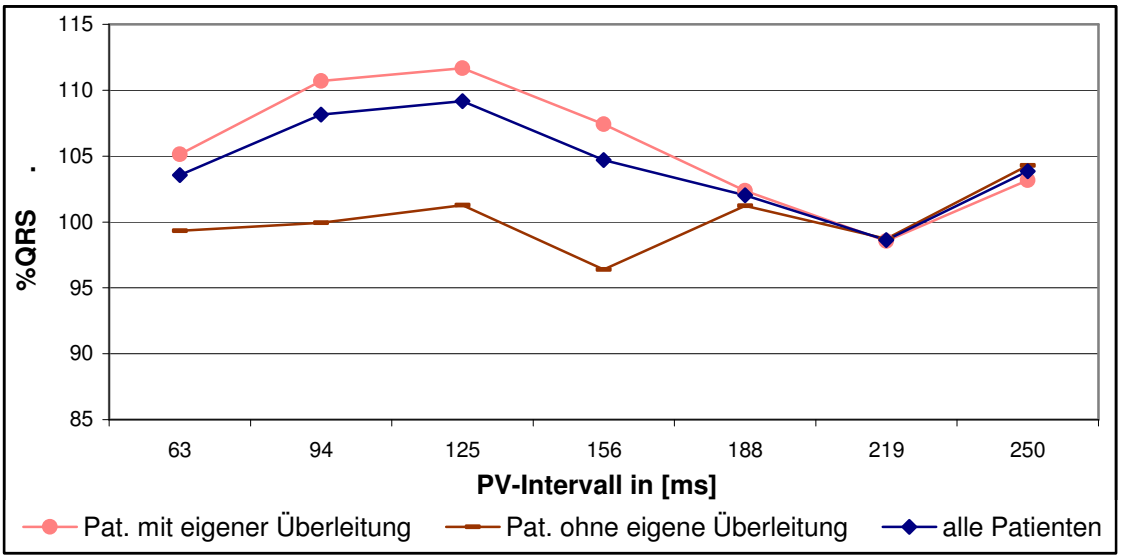

Abbildung 3-26 *PEP in Relation zum QRS.* Durchschnittliche Dauer der Präejektionsperiode in [%] des QRS-Komplexes, dargestellt in Abhängigkeit der untersuchten PV-Intervalle für alle Patienten, Patienten mit und ohne eigene AV-Überleitung

4. Diskussion

Moderne multiprogrammierbare DDDR-Schrittmachersysteme weisen eine Vielzahl variabel einstellbarer Parameter auf. So kann der Schrittmacher optimal an verschiedenste Krankheitsbilder angepasst werden und ermöglicht eine weitestgehend physiologische Stimulation. In den letzten Jahren wurden zudem diverse Stimulationsalgorithmen vorgestellt, die auch bei tachykarden Rhythmusstörungen präventiv wirksam sein sollen. Diesen umfangreichen Möglichkeiten der Schrittmacheroptimierung steht der Mangel an klaren Richtlinien entgegen, die eine korrekte und effektive Einstellung des Schrittmachers garantieren. Nur mit Hilfe definierter und evidenzbasierter Leitlinien kann die Fülle der programmierbaren Parameter moderner Herzschrittmachersysteme auch sinnvoll genutzt werden, dem Patienten zugute kommen und möglichst keinen Schaden anrichten.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Häufigkeit atrialer Arrhythmien unter verschiedenen Schrittmacherprogrammierungen untersucht. Es sollte geklärt werden, in wie weit Stimulationsalgorithmen Vorhofrhythmusstörungen vermindern können, oder ob möglicherweise ungünstige Schrittmachereinstellungen zu einer Zunahme der Arrhythmielast führen können. Einer der variabel programmierbaren Parameter in Herzschrittmachern ist das PV-Intervall. In der vorliegenden Arbeit wurden verschiedene PV-Intervalle und deren elektrophysiologische und hämodynamische Effekte bei Patienten mit Zweikammer-Schrittmachern untersucht. Aus diesen Erkenntnissen wurden Formeln zur individuellen Einstellung des AV- und des PV-Intervalls abgeleitet.

4.1. Die atriale Arrhythmielast in Abhängigkeit der Stimulationsstrategie

4.1.1. Overdrive-Stimulation und Optimierung des PV-Intervalls

Overdrive-Stimulation. In der vorliegenden Arbeit konnte durch den untersuchten Algorithmus der Overdrive-Stimulation in Kombination mit Automatischer

Ruhefrequenz keine signifikante Reduktion der Arrhythmielast erreicht werden. Patienten mit vorbekannten Vorhofrhythmusstörungen zeigten sogar eine tendenzielle Zunahme der FMS-Episoden und der Gesamtdauer im FMS unter Overdrive-Stimulation. Somit hatte Overdrive bei diesen Patienten keine präventive Wirkung auf die Häufigkeit atrialer Arrhythmien, sondern wirkte sich sogar negativ aus. Eine denkbare Ursache liegt möglicherweise darin, dass nach Programmierung von Overdrive eine Verlängerung des PV-Intervalls nach atrialer Stimulation nicht korrigiert wurde. Da es durch Overdrive zu einem höheren atrialen Stimulationsanteil kommt, muß dem veränderten Erregungsablauf mit verlängerter P-Wellendauer und möglicherweise verzögerter linksatrialer Aktivierung Rechnung getragen werden, da sonst mögliche präventive Effekte der Overdrive-Stimulation durch ungünstige hämodynamische Bedingungen der Vorhofaktion zunichte gemacht werden.

Der in der vorliegenden Arbeit untersuchte Overdrive-Algorithmus hebt bei Auftreten supraventrikulärer Extrasystolen die Stimulationsfrequenz von der Ruhefrequenz bis zur programmierten Basisfrequenz an. So können postextrasystolische Pausen und sogenannte „short-long-short“-Sequenzen verhindert werden. Die Aussage, dass präventive Stimulation in der vorliegenden Arbeit keine signifikante Reduktion von Vorhofarrhythmien erbrachte, bezieht sich nur auf diese Stimulationsstrategie. Andere Verfahren der präventiven Stimulation (75) wie eine kontinuierliche Überstimulation des Sinusrhythmus oder eine höherfrequente Stimulation nach Konversion atrialer Arrhythmien in den Sinusrhythmus sind in der vorliegenden Arbeit nicht untersucht worden. Eine Übersicht über präventive Algorithmen und aktuelle Studienergebnisse erfolgt in Kapitel 4.1.2 ab Seite 80.

Stimulationanteile unter Overdrive. In der vorliegenden Arbeit konnte der atriale Stimulationsanteil durch den verwendeten Overdrive-Algorithmus signifikant gesteigert werden und erreichte bei Patienten mit vorbekannten atrialen Arrhythmien 81,2 %. Diese Daten sind mit denen anderer Untersuchungen zur Overdrive-Stimulation vergleichbar (18,30,67,69).

Weiterhin kam es bei Patienten mit vorbekannten Herzrhythmusstörungen zu einem signifikant höheren ventrikulären Stimulationsanteil im Vergleich zu Patienten ohne vorbekannte Herzrhythmusstörungen. Dies ist durch die Schrittmacherprogrammierung nicht zu erklären, da das PV-Intervall nach den gleichen Richtlinien programmiert

worden ist. Möglicherweise führte die häufigere atriale Stimulation aufgrund der sensorgesteuerten Overdrive-Stimulation mit Automatischer Ruhefrequenz zu einer verzögerten AV-Überleitung, so dass ein höherer ventrikulärer Stimulationsanteil resultierte.

Arrhythmielast unter optimiertem PVD. Die Häufigkeit atrialer Arrhythmien ist unter DDD-Stimulation höher als unter AAI-Stimulation (64). Dies dürfte zum einen durch arrhythmogene Effekte einer retrograden AV-Überleitung bei ventrikulärer Stimulation bedingt sein. Andererseits ist es denkbar, dass hämodynamisch ungünstige PV-Intervalle den diastolischen Fluss behindern und zu erhöhten atrialen Drücken, vermehrter atrialer Wandspannung und somit häufiger zu Vorhofrhythmusstörungen führen (14,15,27,38,87).

Neben der Overdrive-Stimulation wurde in der vorliegenden Arbeit auch die Arrhythmielast nach PV-Intervall-Optimierung im Vergleich zu Routineprogrammierungen untersucht, wobei sich eine tendenzielle Reduktion von Vorhofrhythmusstörungen unter optimiertem PVD darstellte. Schwaab et al. konnte zeigen, dass unter PVD-optimierter DDDR-Stimulation und AAI-Stimulation eine vergleichbare Anzahl atrialer Arrhythmien auftrat (97). Somit erscheint es denkbar, dass unter DDD-Stimulation mit optimiertem PV-Intervall eine mit der AAI-Stimulation vergleichbar niedrige Inzidenz von Vorhofrhythmusstörungen verzeichnet werden kann. Bei Patienten mit AV-Blockierungen ist es das Ziel der Schrittmachereinstellung, eine möglichst physiologische ventrikuläre Aktivierung mit optimaler AV-Synchronisation und niedrigen atrialen Füllungsdrücken zu erreichen. Im Idealfall einer physiologischen Stimulation sollte die Wahrscheinlichkeit, Vorhofflimmern zu entwickeln, bei Patienten mit AV-Blockierungen und PVD-optimierter DDD-Stimulation ebenso niedrig sein wie in vergleichbaren Normalpopulationen. Derzeit ist die Arrhythmielast nach PV-Intervall-Optimierung nur wenig untersucht und größere randomisierte Studien liegen noch nicht vor.

Ein Einzelfall aus dem Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit verdeutlicht die möglichen arrhythmogenen Effekte einer unphysiologischen PVD-Einstellung. So kam es bei einer seinerzeit 63-jährigen Patientin, bei der in der Anamnese keine atrialen Tachyarrhythmien bekannt waren, und bei der die Schrittmacherimplantation bei AV-Block III° nach einem herzchirurgischen Eingriff erfolgte, bereits kurz nach

Programmierung der Routineprogrammierung (P3) zu Vorhofflimmern. Obwohl die Patientin zuvor nie unter Rhythmusstörungen gelitten hatte, zeigte sie innerhalb der ersten 9 Tage nach Umprogrammierung des PV-Delays auf 188/156 ms (Ruhe/Belastung) insgesamt 28 FMS-Episoden von 589 Minuten Gesamtdauer. Dabei berichtete die Patientin auch in Zeiten ohne absolute Arrhythmie über Symptome wie Schwindel, Kraftlosigkeit, Müdigkeit und eine massive Belastungsdyspnoe. Dies kann als Schrittmacher-Syndrom gewertet werden. Aufgrund dieser Nebenwirkungen wurde die Routineprogrammierung (P3) nach 9 Tagen abgebrochen und das echokardiographisch als optimal identifizierte PV-Intervall von 63 ms programmiert (P4). In den darauffolgenden 3 Monaten traten keine Vorhofrhythmusstörungen auf, die Patientin fühlte sich leistungsfähig, die Belastungsdyspnoe reduzierte sich auf ein Minimum. Im Einzelfall können somit neu aufgetretene Episoden von Vorhofrhythmusstörungen bei Patienten ohne Arrhythmieanamnese einen Hinweis auf eine fehlerhafte Schrittmachereinstellung geben. Inwieweit die atriale Arrhythmielast bei diesen Patienten als Indikator für unphysiologische Schrittmachereinstellungen gelten kann, möglicherweise auch in Kombination mit Lebensqualitätsfragebögen, die Symptomatik und körperliche Leistungsfähigkeit dokumentieren, könnte Gegenstand zukünftiger Studien sein.

PVD-Optimierung plus Overdrive. In der vorliegenden Arbeit wurde auch die Kombination von Overdrive-Stimulation und PVD-Optimierung hinsichtlich der atrialen Arrhythmielast untersucht, wobei durch die Aktivierung von Overdrive kein weiterer präventiver Effekt erreicht werden konnte. Da durch Overdrive-Stimulation hohe Anteile an atrialer Stimulation erreicht werden, muß dieser Sachverhalt bei der PV-Delay-Optimierung berücksichtigt werden. Methoden, die sich hauptsächlich auf atriale Eigenaktion beziehen, sind daher eher ungeeignet. Hämodynamik und Elektrophysiologie der Vorhofaktion können durch veränderte Erregungsausbreitung nach atrialer Stimulation von der physiologischen Vorhofsystole abweichen. So kommt es zum Beispiel nach atrialer Stimulation zu einer deutlichen Verlängerung der P-Welle im EKG und damit auch zu einer entsprechend verspäteten Vorhofsystole. Auf diesen Sachverhalt wird in Kapitel 4.2.1 ab Seite 83 eingegangen. In der vorliegenden Arbeit wurde lediglich das PV-Intervall echokardiographisch optimiert, nicht aber das AV-Intervall. Somit ist es möglich, dass die Optimierung des PV-Intervalls in

Kombination mit Overdrive aufgrund des hohen atrialen Stimulationsanteils ineffektiv war und so die erhöhte Arrhythmielast erklärt. Zur PVD-Optimierung sind also Methoden gefordert, die individuell die intrinsische und stimulierte Vorhofsystole berücksichtigen.

Grundsätzlich schließen sich die Optimierung des PV- und AV-Intervalls und Algorithmen zur präventiven Stimulation nicht aus. Allerdings sollten vor der Verwendung von präventiven Algorithmen die Schrittmachereinstellungen so weit optimiert werden, dass arrhythmogene Faktoren der Schrittmachertherapie ausgeschaltet werden. Es wäre widersinnig, würde man durch unphysiologische Programmierungen ausgelöste Arrhythmien durch präventive Stimulation verhindern wollen. Somit sollte ein optimales individuelles PV- bzw. AV-Intervall präventiven Stimulationsstrategien vorausgehen, da es eine grundlegende Bedingung für die physiologische Schrittmacherstimulation darstellt. Methoden zur PV- sowie AVD-Optimierung sind in Kapitel 4.2.4 ab Seite 98 ausführlich erläutert.

Fehlerbetrachtung. Eine Limitierung der vorliegenden Arbeit besteht in der langen Dauer der Untersuchung von 12 bzw. 15 Monaten pro Patient. Die Programmierung der PROVE-Programmierung I (P1) und der PROVE-Programmierung II (P2) erfolgte zu Beginn der Untersuchung, wobei die Reihenfolge nach dem PROVE-Studienprotokoll intraindividuell randomisiert wurde. Die zeitliche Abfolge der weiteren Schrittmachereinstellungen wurde nicht randomisiert, so dass auf die Routineprogrammierung (P3) die PVD-Optimierung (P4) sowie die Kombination aus optimiertem PV-Delay und präventiver Stimulation (P5) folgten.

Bei einem Großteil der Patienten mit paroxysmal intermittierendem Vorhofflimmern kommt es zu einem Fortschreiten der Erkrankung, die Episoden atrialer Tachyarrhythmien werden häufiger und dauern länger an, bis schließlich der Übergang in chronisch persistierendes Vorhofflimmern erfolgt (104). Diesen Sachverhalt stellt Abbildung 4-1 auf Seite 79 dar.

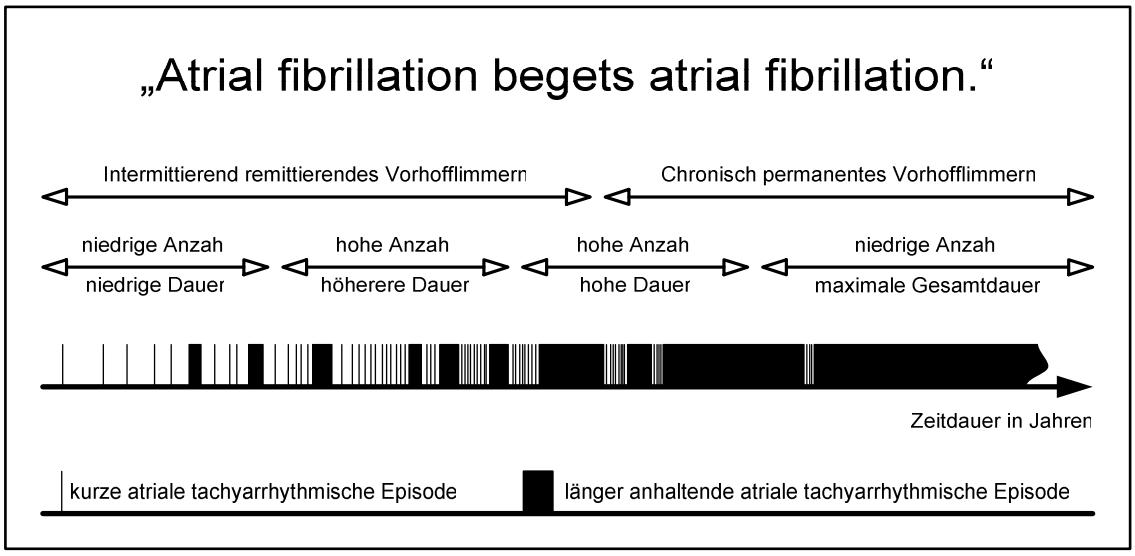

Abbildung 4-1 Klinischer Verlauf atrialer Arrhythmien, Beginn als intermittierend remittierendes Vorhofflimmern und häufiger Übergang in chronisch permanentes Vorhofflimmern

Sind intermittierende Vorhofrhythmusstörungen bei Patienten bekannt, gehen diese mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit in permanentes Vorhofflimmern über (58). Auch unter physiologischer Schrittmacherstimulation konnte gezeigt werde, dass Alter der Patienten, Vorliegen eines Sinusknoten-Syndrom und frühere Vorhofrhythmusstörungen eine erhöhte Wahrscheinlichkeit bedingen, permanentes Vorhofflimmern zu entwickeln (98). Durch den langen Untersuchungszeitraum von 12 bzw. 15 Monaten dürfte es besonders bei Patienten mit vorbekannten Arrhythmien allein durch diesen zeitlichen Faktor zu einer Zunahme der Arrhythmielast gekommen sein, die unabhängig von der Schrittmacherprogrammierung ist. Dies kann als mögliche Erklärung für die deutlich höhere FMS-Dauer bei Patienten mit vorbekannten Vorhofarrhythmien zum Ende des gesamten Untersuchungszeitraumes herangezogen werden. Möglicherweise müßte unter diesen Bedingungen schon eine Stagnation bzw. eine leichte Verminderung der Arrhythmielast als Erfolg angesehen werden, wie sie im Vergleich von PVD-Optimierung (P4) mit der Routineprogrammierung (P3) in dieser Untersuchung auftrat. Folgestudien sollten daher bei langer Studiendauer das Fortschreiten intermittierenden Vorhofflimmerns berücksichtigen, indem die Reihenfolge der Schrittmacherprogrammierungen randomisiert wird.

Schlussfolgerungen. Zahlreiche Studien konnten in den letzten Jahren eine signifikante Reduktion von Vorhofrhythmusstörungen durch präventive Stimulation

demonstrieren (18,30,82,103). Allerdings konnten ebensoviele Autoren keinen positiven Effekt der präventiven Stimulation nachweisen (37,51,52,69,74,85). Eine zentrale Fragestellung zukünftiger Studien sollte somit die Identifizierung von „Responderkollektiven“ sein (107).

Zusammenfassend gilt, dass für Patienten mit Herzschrittmachertherapie aufgrund einer Bradykardie sowie bei Vorliegen von intermittierenden Vorhofrhythmusstörungen derzeit keine größere randomisierte Studie den Nutzen bestimmter Stimulationsorte, Multisite-Pacing, biatrialer Stimulation, Overdrive-Stimulation und antitachykarder Stimulation zur Prävention und Therapie atrialer Arrhythmien nachweisen konnte (37,61). Noch weit weniger ist die Schrittmacherimplantation zur präventiven Stimulation bei Patienten ohne schrittmacherpflichtige Bradykardie aufgrund der derzeitigen Datenlage vertretbar. Permanente Stimulation zur Arrhythmieprävention ist derzeit nicht indiziert, wobei die Ergebnisse weiterer großer Studien abgewartet werden müssen.

Unphysiologische Einstellungen des PV-Intervalls können zu einem gehäuften Auftreten von atrialen Arrythmien führen. Eine effektive PV-Intervall-Optimierung scheint die Inzidenz von atrialen Arrhythmien bei DDD-Schrittmacherpatienten auf das Niveau der AAI-Stimulation zu senken (97) und ist somit bei jedem Patienten mit überwiegend ventrikulärem Stimulationsbedarf anzustreben. Größere randomisierte Studien liegen derzeit nicht vor.

4.1.2. Übersicht über die aktuelle Studienlage zur präventiven Stimulation

Eine Vielzahl internationaler Studien untersucht die präventive Schrittmachertherapie bei Patienten mit intermittierendem Vorhofflimmern. Dabei sind mittlerweile verschiedene Stimulationsalgorithmen entwickelt worden (75). Die Strategie der kontinuierlichen atrialen Überstimulation hat einen hohen atrialen Stimulationsanteil zum Ziel, indem der Schrittmacher knapp oberhalb der Sinusfrequenz stimuliert. Dies ist bei Patienten sinnvoll, bei denen Vorhofflimmerepisoden spontan beginnen und keine spezifischen Trigger, wie gehäufte Extrasystolen identifiziert werden können. Die zweite Strategie zielt auf die Unterdrückung möglicher Auslösemechanismen von Vorhofflimmern ab. Hierzu zählen

Algorithmen, die die Stimulationsfrequenz bei gehäuftem Auftreten von Extrasystolen anheben oder nach Wahrnehmung von Extrasystolen mit verkürztem Auslöseintervall stimulieren, um postextrasystolische Pausen zu vermeiden. Weitere Algorithmen heben nach Sistieren einer atrialen Arrhythmie die Stimulationsfrequenz an, um frühe Rezidive zu vermeiden oder stimulieren mit erhöhter Frequenz nach Beendigung körperlicher Belastung, um einen zu raschem Abfall der Eigenfrequenz zu verhindern. Im folgenden Abschnitt sollen die wichtigsten klinischen Studien zur präventiven Stimulation vorgestellt werden.

PROVE. Die sensorgesteuerte Overdrive-Stimulation in Kombination mit der Automatischen Ruhefrequenz für Patienten mit Arrhythmieanamnese sowie die Stimulation mit erhöhter Basisfrequenz und Automatischer Ruhefrequenz für Patienten ohne Arrhythmieanamnese sind derzeit Gegenstand der PROVE-Studie (Prevention of Atrial Arrhythmias by Overdrive and Rest Rate). Dabei handelt es sich um eine prospektive internationale multizentrische Studie, die die präventiven Effekte der Overdrive-Stimulation untersucht. Die in der vorliegenden Untersuchung analysierten Patienten haben zuvor an der PROVE-Studie teilgenommen. Der Ablauf der Untersuchung wie auch die PROVE-Programmierung I (P1) und PROVE-Programmierung II (P2) entsprechen dem beschriebenen Studienprotokoll. Die Auswertung der PROVE-Studie ist zur Zeit noch nicht abgeschlossen, die Veröffentlichung erster Ergebnisse weist allerdings darauf hin, dass Overdrive-Stimulation mit Automatischer Ruhefrequenz bei Patienten mit vorbekannten atrialen Tachyarrhythmien die Arrhythmielast senken kann. Demnach konnte die Anzahl der Arrhythmieepisoden um 34 % und die Gesamtdauer im Fallback-Mode-Switch um 48 % reduziert werden (30). Diese vorläufigen Ergebnisse müssen durch die endgültige Auswertung der PROVE-Studie bestätigt werden. Erst dann lässt sich beurteilen, in wie weit die Ergebnisse der hier vorliegenden Untersuchung vom Gesamtergebnis der PROVE-Studie abweichen.

Auch die Aussagen anderer Studien, die den beschriebenen Algorithmus der Overdrive-Stimulation untersucht haben, zeichnen derzeit noch ein uneinheitliches Bild über die präventiven Effekte dieser Strategie (74,82). Damit steht der Nachweis der Wirksamkeit von der in der vorliegenden Arbeit untersuchten sensorgesteuerten Overdrive-Stimulation mit Automatischer Ruhefrequenz weiterhin aus.

ADOPT. Bei der ADOPT-Studie (Atrial Dynamic Overdrive Pacing Trial) handelt es sich um eine multizentrische prospektive Studie, die die Wirksamkeit eines dynamischen atrialen Overdrive-Algorithmus untersuchte (18). Insgesamt wurden 399 schrittmacherpflichtige Patienten mit Sinusknotensyndrom und symptomatischem Vorhofflimmern eingeschlossen, wobei mindestens 2 Episoden von Vorhofflimmern im Monat vor der Schrittmacherimplantation aufgetreten sein mußten. Es war das Ziel, durch kontinuierliche atriale Überstimulation die Häufigkeit symptomatischer Vorhofflimmerepisoden zu reduzieren. Hierbei zeigte die mit dem Algorithmus behandelte Patientengruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe eine um 25 % signifikant reduzierte Arrhythmielast. Weiterhin betrug der Anteil atrial stimulierter Zyklen 92,9 % versus 67,9 % in der Kontrollgruppe.

PIRAT. Die PIRAT-Studie (Prevention of Immediate Reinitiation of Atrial Tachyarrhythmia) untersuchte die Wirksamkeit der atrialen Overdrive-Stimulation im Anschluss an spontan konvertierte atriale Tachyarrhythmien (Post Mode Switch Overdrive Pacing) (51). 37 Patienten, die nach der Schrittmacherimplantation paroxysmale Vorhoftachyarrhythmien zeigten, wurden in diese prospektive Studie eingeschlossen. Es wurde postuliert, dass Overdrive-Stimulation mit einer Frequenz von 120 min^{-1} über 2 Minuten direkt nach Beendigung eines Fallback-Mode-Switchs das erneute Aufteten von Vorhofflimmern verhindern kann. Die Ergebnisse zeigten jedoch, dass auch mit diesen Stimulationsfrequenzen atriale Arrhythmien nicht seltener auftraten als in der Kontrollgruppe ohne diesen Stimulationsalgorithmus. Anzahl und Gesamtdauer der Arrhythmieepisoden sowie Lebensqualität zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen Therapie- und Kontrollgruppe. Dies lag möglicherweise an der noch zu niedrigen Stimulationsfrequenz oder dem zu langen Intervall zwischen spontaner Konversion der atrialen Tachyarrhythmie und Einsetzen der Überstimulation.

ATTEST. Die präventiven Stimulationsalgorithmen in Kombination mit dem Therapiealgorithmus ATP (Antitachycardia Pacing) des AT500 (Medtronic) wurden in der ATTEST-Studie (Atrial Therapy Efficacy and Safety Trial) untersucht (69). In die multizentrische, prospektive Studie wurden 324 schrittmacherpflichtige Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern eingeschlossen. Ziel war der Vergleich von drei präventiven Stimulationsalgorithmen („atrial preferential pacing“, „post mode switch

overdrive pacing“ und „atrial rate stabilisation“) in Kombination mit ATP mit einer Kontrollgruppe. Wie sich zeigte, ist der AT500 ein sicher arbeitendes System, das atriale Arrhythmien korrekt erkennt und 54 % aller mit ATP therapierten Episoden beenden konnte. Allerdings zeigte die Gruppe mit aktivierten Algorithmen und ATP eine höhere Häufigkeit und Gesamtdauer atrialer Arrhythmien als die Kontrollgruppe. Die Arrhythmielast ließ sich demnach nicht reduzieren. Zum gleichen Ergebniss kam auch die AT500 Verification Study (52). Auch hier war ATP in 43 % bei guter Verträglichkeit wirksam, ohne jedoch die Arrhythmielast zu senken.

4.2. Hämodynamik und Elektrophysiologie in Abhängigkeit des PV-Intervalls

Mehrere Studien konnten zeigen, dass die Optimierung des PV-Intervalls einen Vorteil bezüglich der Pumpleistung des Herzens und Lebensqualität der Patienten brachte (17,41,48,86). Dennoch sind die elektromechanischen Abläufe der Herzaktion bei DDD-Schrittmacherpatienten nur wenig untersucht. Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung sind eine Vielzahl von elektrokardiographischen und echokardiographischen Parametern analysiert worden, die im Folgenden diskutiert werden. Es war das Ziel, die hämodynamischen und elektrophysiologischen Abläufe bei Patienten mit DDD-Schrittmachersystemen verständlich zu machen und in der Folge Programmierrichtlinien zu entwickeln, die einfach und individuell anzuwenden sind.

4.2.1. Die intrinsische und stimulierte P-Welle bei Herzschrittmacherpatienten

Der Sinusknoten, welcher der Ausgangspunkt für die intrinsische Erregung der Vorhöfe ist, liegt nah am Septum im rechten Vorhof. Die natürliche elektrische Erregung erreicht so auch den linken Vorhof relativ rasch. Bei DDD-Herzschrittmacherpatienten ist die Lage der atrialen Elektrode variabel. Zumeist erfolgt die Anlage im rechten Herzohr und an der Lateralwand. Die septale und somit dem Sinusknoten am nächsten gelegene Lage ist technisch anspruchsvoller und in der Routine selten. Die Lokalisation der rechtsatriale Schrittmacherelektrode im

Vorhofmyokard als Wahrnehmungsort der atrialen Eigenaktion und Ort der atrialen Stimulation ist somit nicht identisch mit der Lokalisation des Sinusknotens, dem Ausgangspunkt der intrinsischen atrialen Erregung. Je nach Entfernung zwischen Elektrode und Sinusknoten vergeht somit ein Intervall vom Beginn der intrinsischen atrialen Erregung bis zur Wahrnehmung durch den Schrittmacher. Andererseits ist nach atrialer Simulation im Bereich der lateralen Wand von einer deutlich verlängerten Erregungsausbreitung über den rechten Vorhof bis in den linken Vorhof auszugehen.

P-Wellen-Verlängerung nach atrialer Stimulation. Die im Rahmen der vorliegenden Arbeit untersuchte Dauer der intrinsischen und stimulierten P-Welle zeigte eine signifikant längere P-Welle nach atrialer Stimulation (siehe Tabelle 3-13 und Abbildung 3-13, Seite 56). Allerdings variierte die Verlängerung der P-Welle nach atrialer Stimulation von 0 ms bis zu 100 ms (siehe Tabelle 3-14 und Abbildung 3-14, Seite 57). Es gab also erhebliche interindividuelle Unterschiede, die im Einzelfall von keiner Verzögerung bis zu einer extrem langen Erregungsausbreitung reichten. Diesen Sachverhalt verdeutlicht Abbildung 4-2, Seite 85 anhand von 3 Beispielen. Beispiel 1 zeigt das EKG eines Patienten mit einer Dauer der intrinsischen P-Welle von 110 ms. Die stimulierte P-Wellendauer betrug in diesem Fall 130 ms. Es kam also zu einer Verlängerung der P-Welle um 20 ms bzw. um 18,2 % nach atrialer Stimulation. Im zweiten Beispiel verlängerte sich die intrinsische P-Welle eines Patienten von 60 ms auf 130 ms nach Stimulation, also um 70 ms oder 116,7 %. Das Patientenbeispiel 3 zeigt eine Verlängerung der intrinsischen P-Welle von 120 ms um 30 ms auf 150 ms nach atrialer Stimulation. Die drei Beispiele zeigen, dass nach atrialer Stimulation die Erregungsausbreitung im Vorhofmyokard verlängert ist, wobei diese Verlängerung interindividuell stark variiert.

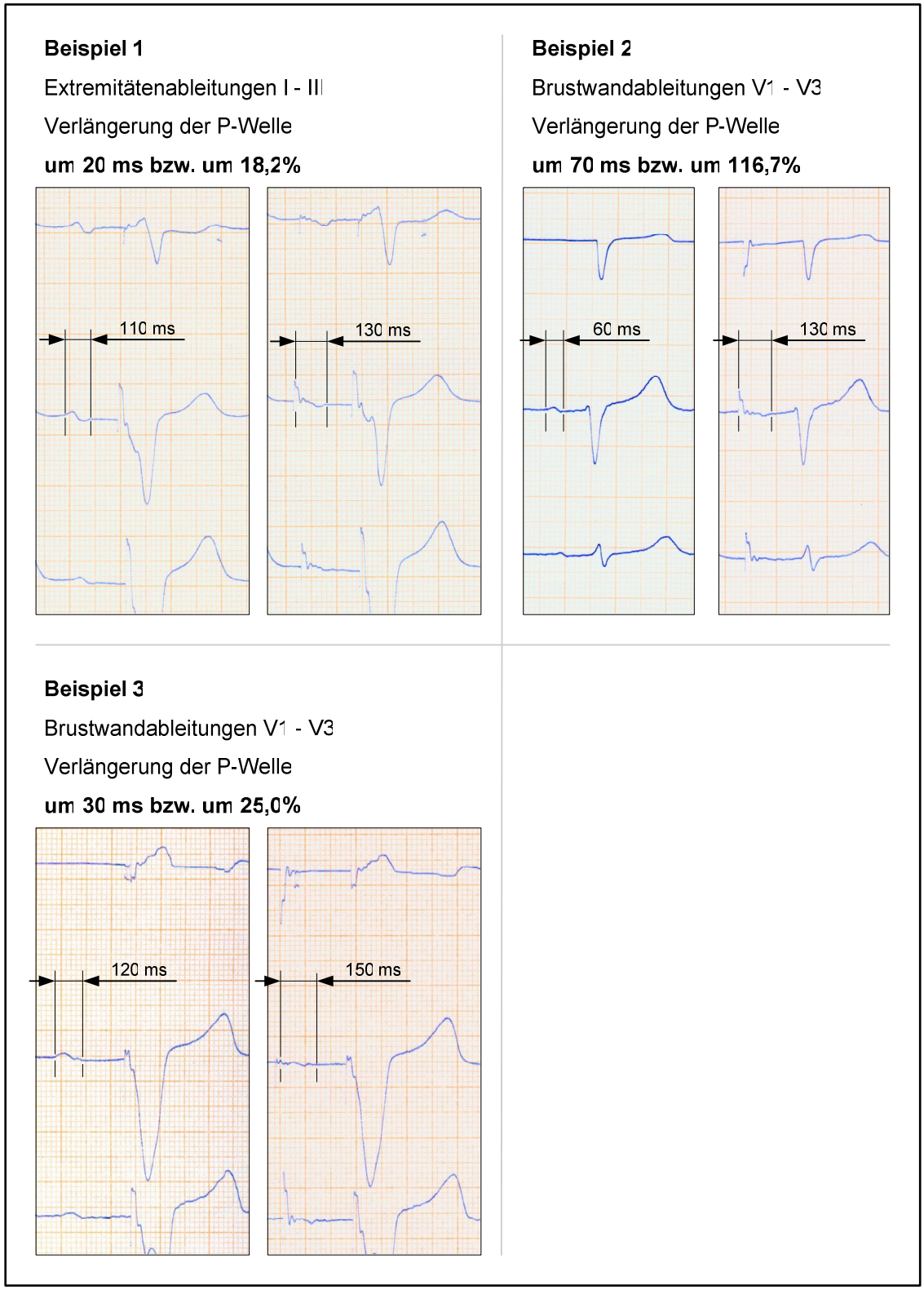

Abbildung 4-2 Beispiele der Verlängerung der P-Welle nach atrialer Stimulation

Eine verlängerte P-Welle nach atrialer Stimulation, also ein verlängerter Ablauf der Erregungsausbreitung im Vorhofmyokard kann möglicherweise eine Veränderung der Hämodynamik im Vergleich zur intrinsischen Vorhofaktion bewirken. So ist es denkbar, dass die Vorhofsystole zu einem späteren Zeitpunkt einsetzt und möglicherweise um das Intervall der P-Wellenverlängerung verzögert ist. In der vorliegenden Arbeit wurde die echokardiographische Untersuchung bei atrialer Eigenaktion durchgeführt. Die Hämodynamik nach atrialer Stimulation, insbesondere im Hinblick auf die rechtsatriale Elektrodenlage und die Verlängerung der P-Welle nach atrialer Stimulation, ist in dieser Arbeit nicht untersucht worden. Dies könnte in folgenden Studien untersucht und die Daten mit denen dieser Arbeit, also der Hämodynamik unter atrialer Eigenaktion, verglichen werden.

Wahrnehmung (Sensing) der P-Welle. Wie die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, erfolgte die Wahrnehmung der intrinsischen P-Welle nach durchschnittlich 20,3 % der P-Wellendauer (Tabelle 3-16 und Abbildung 3-16, Seite 59). Deutlich wurde dabei auch, dass das Sensing der P-Welle durch den Schrittmacher interindividuell beträchtlich variieren kann (Tabelle 3-17 und Abbildung 3-17, Seite 60). Sie dürfte durch die Entfernung zwischen Sinusknoten und atrialer Elektrode bedingt sein und von der Geschwindigkeit der Erregungsausbreitung im dazwischenliegenden Vorhofmyokard abhängen. Ein Zusammenhang zwischen Elektrodenlage und der Verzögerung des P-Wellensensings kann aufgrund der in dieser Arbeit erhobenen Daten nicht getroffen werden. Folgende Studien könnten möglicherweise eine positive Korrelation zwischen der Entfernung der Elektrode vom Sinusknoten und der Verzögerung der P-Wellenwahrnehmung feststellen.

Schlussfolgerungen. Da die Lokalisation von Sinusknoten und atrialer Schrittmacherelektrode nicht identisch sind, unterscheidet sich die Erregungsausbreitung nach atrialer Stimulation von der intrinsischen Erregung der Vorhöfe. Dies kann zu einer unter Umständen erheblichen Verlängerung der P-Welle führen, was bei rechtsatrialer Sondenlage auf eine verzögerte linksatriale Aktivierung hinweist. So kommt es nach Stimulation im Bereich des rechten Herzohres und der lateralen Vorhofwand zu einer deutlich verlängerten Erregungsausbreitung im Vergleich zur atrialen Eigenaktion oder septalen Stimulation (20,43,60,102). Die Positionierung einer septalen Elektrode zur atrialen Stimulation kann die interatriale Leitungszeit, die

P-Wellendauer und somit die Verzögerung der linksatrialen Erregung deutlich vermindern (20,43). In Fällen der lateralen oder aurikulären rechtsatrialen Stimulation sind deutlich längere AV-Intervalle als unter intrinsischer atrialer Aktion oder septaler Stimulation notwendig (60). Die sich aus der atrialen Elektrodenlage ergebenden Unterschiede im zeitlichen Beginn der Kontraktion des linken Vorhofes müssen bei der individuellen AV-Intervall-Optimierung berücksichtigt werden (102). Es konnte auch gezeigt werden, dass die interatrialen Leitungszeiten nicht belastungsabhängig sind (49).

Aufgrund der Entfernung der atrialen Elektrode vom Sinusknoten wird die intrinsische P-Welle durch den Schrittmacher verzögert wahrgenommen, wobei auch hier erhebliche interindividuelle Unterschiede bestehen, wie die vorliegende Arbeit zeigen konnte. Dabei ist bei septaler Lage von einer raschen Wahrnehmung sowie bei lateraler und aurikulärer Lage von einer verzögerten Wahrnehmung der P-Welle auszugehen. Weiterführende Daten hierzu sind der Literatur nicht zu entnehmen. Der Sachverhalt der verzögerten Wahrnehmung muß in einer physiologischen Schrittmacherprogrammierung berücksichtigt werden. Das PV-Intervall ist definiert als Dauer zwischen Wahrnehmung der atrialen Eigenaktion durch den Schrittmacher und Abgabe des ventrikulären Stimulus. Der Beginn der P-Welle im Oberflächen-EKG kann somit nicht mit dem Beginn des PV-Intervalls gleichgesetzt werden.

4.2.2. Die diastolische Funktion in Abhängigkeit des PV-Intervalls

In modernen Schrittmachersystemen stehen multiple Programmparameter zu Verfügung, um eine möglichst physiologische Herzaktion mit optimaler Hämodynamik zu ermöglichen. Das programmierbare PV-Intervall hat dabei die Funktion, die Füllung des linken Ventrikels in der Diastole und die linksventrikuläre Kontraktion in der Systole zeitlich aufeinander abzustimmen. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Hämodynamik und Elekrophysiologie bei DDD-Schrittmacherpatienten bezüglich des PV-Intervalls verständlich zu machen. Dazu ist es zunächst notwendig, extreme Einstellungen des PV-Intervalls näher zu betrachten und die hämodynamischen Folgen bezüglich der Diastole zu analysieren. Zunächst werden die in der vorliegenden Arbeit

gewonnen Erkenntnisse für kurze und zum Teil unphysiologisch kurze PV-Intervalle erläutert.

A-Wellendauer. Wird ein kurzes PV-Intervall programmiert, erfolgt die Abgabe des rechtsventrikulären Stimulus mit nur geringer Verzögerung nach der Vorhofaktion. In der vorliegenden Arbeit zeigte sich die kürzeste durchschnittliche A-Wellendauer bei einem PV-Intervall von 63 ms. Bei einem solch kurzen PV-Intervall kam es bei einigen Patienten zu einer sehr frühen Ventrikelsystole. Durch den Druckanstieg im Ventrikel wurde der aktive transmitrale diastolische Fluss vorzeitig beendet, die Mitralklappe geschlossen und die A-Welle somit abgeschnitten. Daraus resultierte eine verkürzte A-Wellendauer, wie die echokardiographischen Beispiele in Abbildung 4-3 zeigen.

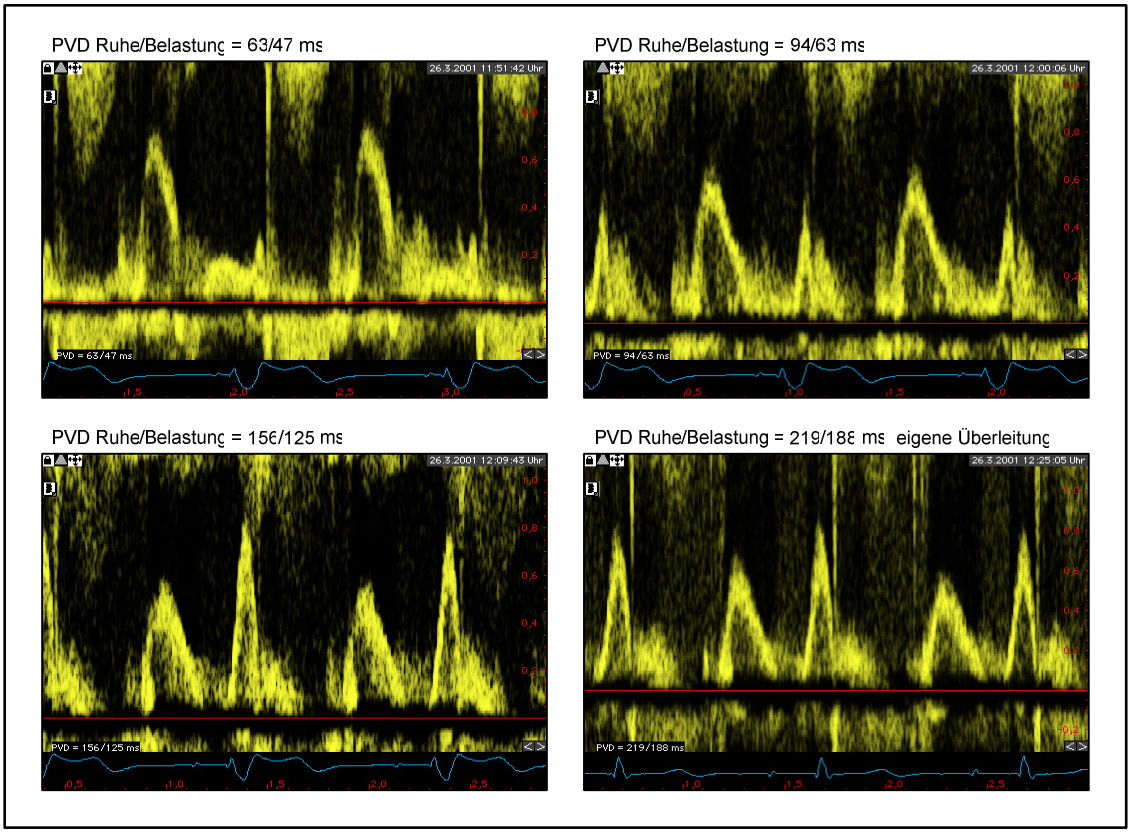

Abbildung 4-3 Beispiele transmitraler Dopplerechokardiogramme: Aufgrund des frühen ventrikulären Druckanstieges abgeschnittene A-Wellen bei kurzen PV-Intervallen bei einem Patienten mit eigener AV-Überleitung

Pre-MVC-Intervall. Dieser Sachverhalt wurde auch durch die Bestimmung des Pre-MVC-Intervalls deutlich. Anhand der Herzultraschalldaten war es möglich, den Zeitpunkt des Mitralklappenschlusses (auch mitral valve closure bzw. MVC) im Verhältnis zum ventrikulären Stimulus im Oberflächen-EKG anzugeben. Der

Mitralklappenschluss erfolgt bei kurzen PV-Zeiten durch den ventrikulären Druckanstieg zu Beginn der Systole, dass heißt aktiv. Bei kurzen PV-Intervallen fand der Mitralklappenschluss erst spät nach ventrikulärer Stimulation statt, durchschnittlich nach 144,8 ms. Offensichtlich wird der Mitralklappenschluss durch die noch ablaufende atriale Systole verzögert und erfolgt erst, wenn der Ventrikel einen ausreichend hohen Druck aufgebaut hat. Besonders bei Patienten ohne eigene Überleitung wurde deutlich, dass sich bei kurzen PV-Intervallen von 63 ms bis 125 ms das Intervall vom ventrikulären Stimulus bis zum Mitralklappenschluss nur wenig änderte. Obwohl das PV-Intervall bei den ersten 3 Einstellungen um 62 ms verlängert wurde, verschob sich der ventrikuläre Stimulus zum Mitralklappenschluss nur um 12,8 ms. Wurde also der ventrikuläre Stimulus durch ein längeres PV-Intervall im Verhältnis zur Vorhofaktion weiter nach „hinten“ verschoben, wurde die so gewonnene Zeit für die Ventrikelfüllung genutzt, die Diastole erhielt mehr Zeit, der Mitralklappenschluss erfolgte im Verhältnis zur P-Welle später, im Verhältnis zum QRS-Komplex aber annähernd gleich. Bei den PV-Intervallen von 63 ms bis 125 ms erfolgte der ventrikuläre Druckanstieg etwa 130 ms nach ventrikulärer Stimulation und zu diesem Zeitpunkt wird die Mitralklappe geschlossen. Ein kürzeres PV-Intervall führte so zur Behinderung der Diastole, die A-Welle im transmitralen Dopplerechokardiogramm wurde abgeschnitten, der Mitralklappenschluss erfolgte durch den verfrühten ventrikulären Druckanstieg vor Ablauf der gesamten Diastole.

Pre-MVC in Relation zum QRS. Betrachtet man den Mitralklappenschluss in Relation zum QRS-Komplex, so erfolgte dieser bei PV-Intervallen von 63 ms bis 125 ms in einem engen Bereich um 80 % der QRS-Dauer. In diesem Bereich konkurrierten Vorhofsystole und beginnende Ventrikelsystole um den Mitralklappenschluss, welcher durch den stärkeren Druckanstieg des Ventrikels erfolgte. Aus dem Verlauf der Kurven in Abbildung 3-21, Seite 66 wird deutlich, dass der ventrikuläre Druckanstieg nach Ablauf von 70 bis 80 % des QRS-Komplexes begann.

Isovolumetrische Kontraktion. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass die isovolumetrische Kontraktionszeit bei niedrigen PV-Intervallen sehr kurz ist. Die isovolumetrische Kontraktionszeit stellt das Intervall vom Schluss der Mitralklappe bis zur Öffnung der Aortenklappe dar. Bei kurzen PV-Intervallen mit kurzer

isovolumetrischer Kontraktionszeit muß demnach von einem hohen Füllungsdruck ausgegangen werden. Vom Zeitpunkt, zu dem der ventrikuläre den atrialen Druck übersteigt und die Mitralklappe geschlossen wird bis hin zum aortalen Ausstrom ist demnach nur wenig Zeit für den weiteren ventrikulären Druckaufbau notwendig.

Im folgenden Abschnitt werden lange und zum Teil unphysiologisch lange PV-Intervalle und ihre Auswirkungen auf die Hämodynamik näher betrachtet. Dabei kommt besonders Patienten ohne eigene atrioventrikuläre Überleitung eine besondere Bedeutung zu, da bei diesen Patienten die ventrikuläre Kontraktion durch Änderung des PV-Intervalls praktisch frei gegenüber der Vorhofaktion verschiebbar ist und so auch unphysiologisch lange PV-Intervalle untersucht werden können. Doch im Unterschied zu Patienten ohne eigene Überleitung ist ein beliebiges Verzögern der ventrikulären Kontraktion gegenüber der Vorhofaktion bei Patienten mit eigener Überleitung durch Verlängerung des PV-Intervalls nicht möglich, da bei längeren PV-Intervallen die eigene atrioventrikuläre Überleitung einsetzt und die ventrikuläre Stimulation inhibiert wird.

Beginn der A-Welle. Wie die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, begann die A-Welle bei Patienten mit eigener AV-Überleitung bei allen untersuchten PV-Intervallen vor dem Ende der P-Welle. Die Überlappung betrug zwischen 5,1 % und 23,3 % der P-Wellendauer. Dies scheint somit ein physiologischer Zusammenhang zwischen Elektrophysiologie und Hämodynamik des linken Vorhofes zu sein. Dagegen kam es bei Patienten ohne eigene AV-Überleitung, dass heißt bei Patienten mit einem AV-Block III°, zu einer kontinuierlich zunehmenden Verzögerung des A-Wellenbeginns bei längerwerdenden PV-Intervallen. So begann die A-Welle bei kurzen PV-Delays von 63 ms bis 125 ms durchschnittlich vor dem Ende der P-Welle, bei längeren PV-Delays von 156 ms bis 250 ms begann die A-Welle erst deutlich nach dem Ende der P-Welle. Bei einem PV-Intervall von 219 ms begann somit die A-Welle erst, wenn nach dem Ende der P-Welle weitere 26,2 % der P-Wellendauer verstrichen waren. In diesen Fällen kommt es nach Ablauf des langen PV-Intervalls zur rechtsventrikulären Stimulation und nach intra- und interventrikulärer Erregungsausbreitung zur linksventrikulären Kontraktion, wobei diese Abläufe einen Großteil der Zeit des Herzzyklus einnehmen können. Dies führt zu einer Verkürzung der zur Verfügung stehenden Diastolenzeit. Zum Zeitpunkt der linksventrikulären

Relaxation und Öffnung der Mitralklappe kommt es zu gesteigerten passiven transmitralen Flussgeschwindigkeiten (E-Welle). Der aktive transmitrale Fluss (A-Welle) erscheint auf die E-Welle aufgesetzt oder fusioniert sogar vollständig mit ihr (siehe Abbildung 4-4, Seite 92). Bei sich überlappender E- und A-Welle ist der Beginn der A-Welle als Zeitpunkt, an dem die A-Welle sich von der E-Welle abgrenzt, verzögert. Dieser verzögerte Beginn der A-Welle ist Ausdruck der verkürzten Diastolenzeit mit erhöhten Füllungsdrücken und gesteigertem sowie verzögertem passiven transmitralen Fluss, welcher sich mit dem aktiven transmitralen Fluss überschneidet.

A-Wellendauer. Vergleichend mit der A-Wellendauer bei einem PV-Delay von 63 ms zeigte sich eine signifikante Zunahme der A-Wellendauer bei PV-Intervallen von 125 ms bis 219 ms. Besonders bei Patienten ohne eigene Überleitung stieg die A-Wellendauer bei längeren PV-Intervallen an. Dies spricht für ein erhöhtes Blutvolumen, das durch die Vorhofsystole transportiert wird. Idealerweise fließt ein Großteil des transmitralen Blutflusses passiv nach dem Öffnen der Mitralklappe durch diese hindurch. Im transmitralen Dopplerechokardiogramm wird der passive Fluss als E-Welle sichtbar. Aus der späten Ventrikelsystole bei langen PV-Intervallen resultiert eine Behinderung der folgenden Diastole aufgrund der verzögerten ventrikulären Relaxation. Hierbei bleibt durch eine verspätete Mitralklappenöffnung für den passiven Fluss nicht genügend Zeit, die atriale Systole erfolgt kurz nach Öffnung der Mitralklappe. Im Extremfall kam es zu einer vollständigen Fusion von E- und A-Welle, dabei findet die Vorhofkontraktion zeitgleich mit der ohnehin ablaufenden passiven Füllung des Ventrikels statt. Es fehlt somit das Zeitfenster für die isolierte aktive Vorhofkontribution bei der Ventrikelfüllung.

Anzumerken ist, dass im Falle einer Fusion die A-Welle nicht eindeutig von der E-Welle abgegrenzt werden kann und im Extremfall im transmitralen Flussprofil nur eine Welle erscheint. Hier können Ungenauigkeiten in der Messung der A-Wellendauer entstehen. Ein Beispiel der Fusion von E- und A-Welle im transmitralen Dopplerechokardiogramm wird in Abbildung 4-4 auf Seite 92 gezeigt.

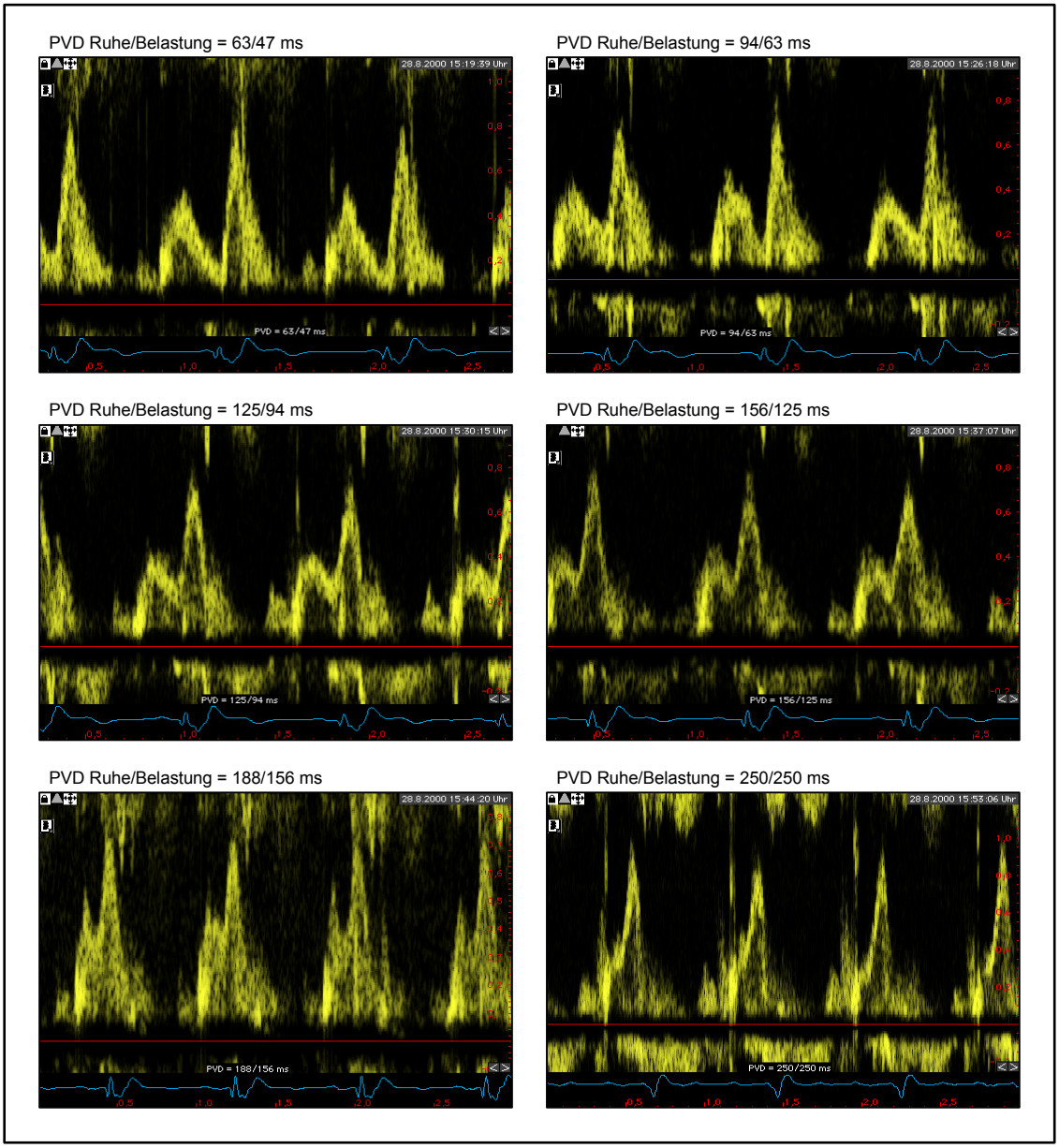

Abbildung 4-4 Beispiele transmitraler Dopplerechokardiogramme: Fusion der E- und A-Welle bei langen PV-Intervallen bei einem Patienten ohne eigene AV-Überleitung

Die Fusion von E- und A-Welle zeigte sich in der vorliegenden Arbeit bei Patienten ohne eigene Überleitung. Bei Patienten mit eigener AV-Überleitung führte vor Ablauf des PV-Intervalls die eigene AV-Überleitung zur ventrikulären Kontraktion. Dabei kam es zunächst zu Fusionen, also zur gleichzeitigen Erregung des Herzmuskels durch die eigene AV-Überleitung und den Schrittmacher, oder sogar zur Inhibierung der ventrikulären Stimulation, wenn die eigene Überleitung deutlich vor Ablauf des programmierten PV-Intervalls erfolgte. Bei Patienten mit eigener Überleitung ist es

somit nicht möglich, durch ein langes PV-Intervall das zur Verfügung stehende diastolische Intervall so weit zu verkürzen, dass passiver und aktiver transmitraler Fluss miteinander verschmelzen und eine Fusion von E- und A-Welle im transmitralen Dopplerechokardiogramm sichtbar wird. Die Beispiele transmitraler Dopplerechokardiogramme in Abbildung 4-3 auf Seite 88 wurden bei einem Patienten mit eigener AV-Überleitung erstellt, wobei es bei einem PV-Intervall von 219 ms zu einer intrinsischen Erregung der Ventrikel über den AV-Knoten kam.

Pre-MVC-Intervall. Bei langen PV-Intervallen erfolgt der Mitralklappenschluss, wenn nach Ende der diastolischen Füllung und Vorhofkontraktion Blut aus dem elastisch vorgedehnten Ventrikel zurückströmt und sich dadurch die Mitralklappe schließt (diastolische Regurgitation). Dies geschieht passiv, da hier nach dem Ende der A-Welle noch Zeit bis zur Ventrikelkontraktion vergeht. Der Mitralklappenschluss ist definiert, als das Zurückschlagen der weit geöffneten Mitralsegel in die Ebene des Mitralanulus. Die Daten der vorliegenden Arbeit zeigen, dass bei langen PV-Intervallen der Mitralklappenschluss nur wenige Millisekunden nach Abgabe des ventrikulären Stimulus erfolgt. Zu diesem Zeitpunkt erfolgt bei rechtsventrikulärer Stimulation noch kein linksventrikulärer Druckanstieg. Das Intervall zwischen Mitralklappenschluss und linksventrikulärem Druckanstieg ist somit im Herzzyklus vergeudete Zeit, die zu Lasten der Diastolendauer geht.

Pre-MVC-Interval in Relation zum QRS. Dieser Zusammenhang wird bei Patienten ohne eigene Überleitung auch deutlich, wenn man den Mitralklappenschluss in Relation zum QRS-Komplex betrachtet. Im Gegensatz zu kurzen PV-Intervallen wurde bei längeren PV-Intervallen ab 156 ms der Mitralklappenschluss nicht durch den ventrikulären Druckanstieg beeinflußt, die Mitralklappe schloss passiv, nachdem der transmitrale Fluss zum Erliegen gekommen war. Somit ergab sich eine lineare Beziehung zwischen dem Zeitpunkt des Mitralklappenschlusses und den PV-Intervallen. Bei längeren PV-Intervallen erfolgt der Mitralklappenschluss entsprechend früher, die ventrikuläre Kontraktion setzte zu diesem Zeitpunkt jedoch noch nicht ein.

Isovolumetrische Kontraktion. Dieser Sachverhalt wird auch durch die Daten der isovolumetrischen Kontraktionszeit belegt. Bei langen PV-Intervallen kam es bei Patienten ohne eigene Überleitung zu einer übermäßig langen isovolumetrischen

Kontraktionsphase, wodurch wertvolle Zeit im Herzzyklus verloren geht. Nach passivem Mitralklappenschluss setzt die Systole verspätet ein, endet damit auch später, was zu Lasten der darauffolgenden Diastole geht. Durch die verkürzte Diastolendauer bleibt für die passive Ventrikelfüllung nicht genügend Zeit, erkennbar an der Fusion von E- und A-Welle im transmitralen Dopplerechokardiogramm bei langen PV-Intervallen und Patienten ohne eigene Überleitung (Abbildung 4-4, Seite 92).

Bei Patienten mit eigener Überleitung stieg die isovolumetrische Kontraktionszeit über die PV-Intervalle von 63 ms bis 219 ms nur wenig an. Wie bei Patienten ohne eigene Überleitung war die isovolumetrische Kontraktion bei niedrigen PV-Intervallen sehr kurz, ebenfalls ausgelöst durch die frühe ventrikuläre Kontraktion, die wie auch die Vorhofaktion die isovolumetrische Kontraktionszeit beeinflußt. Doch im Unterschied zu Patienten ohne eigene Überleitung war ein beliebiges Verzögern der ventrikulären Kontraktion gegenüber der Vorhofaktion durch Verlängerung des PV-Intervalls nicht möglich, da bei längeren PV-Intervallen die eigene Überleitung einsetzte. Bei Patienten ohne Reizleitungsstörungen setzte somit die ventrikuläre Kontraktion unmittelbar nach dem Schluss der Mitralklappe ein, so dass keine Zeit für den Herzzyklus verloren ging und die durchschnittliche isovolumetrische Kontrakionszeit im Bereich der PVDs von 94 ms bis 156 ms nur unwesentlich um 4,6 ms zunahm. Erst bei PV-Intervallen von 219 ms und 250 ms zeigte sich ein Anstieg, der sich durch Selektion von Patienten mit langer PQ-Zeit erklärt. Insgesamt zeigten 4 Patienten bei einem PVD von 250 ms erstmalig eine intrinsische atrioventrikuläre Überleitung. Somit zählten diese Patienten zwar zur Gruppe mit eigener Überleitung, allerdings war bei ihnen von Reizleitungsstörungen mit verlängerter PQ-Zeit auszugehen, welche die ventrikuläre Erregung und damit auch die Kontraktion verzögerten. Die isovolumetrische Kontraktionszeit verhielt sich somit bei diesen Patienten ähnlich der Gruppe ohne eigene AV-Überleitung.

Isovolumetrische Relaxation. Die durchschnittliche isovolumetrische Relaxationszeit zeigte keine Abhängigkeit von den untersuchten PV-Intervallen. Insgesamt dauerte die isovolumetrische Relaxation bei Patienten ohne eigene Überleitung etwas länger als bei Patienten mit eigener Überleitung. Dies dürfte sich durch die schnellere Erregungsrückbildung dieser Patienten erklären.

Schlussfolgerungen. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit verdeutlichen, dass sich ein zu kurzes oder zu langes PV-Intervall ungünstig auf die diastolische Hämodynamik auswirkt. Zu kurze PV-Intervalle führen zu einer verfrühten ventrikulären Kontraktion, wodurch der aktive transmitrale Fluss behindert wird. Im Dopplerechokardiogramm des transmitralen Flusses wird die A-Welle abgeschnitten und der Mitralklappenschluss durch den verfrühten intensiven ventrikulären Druckanstieg vor Ablauf der gesamten Diastole quasi „erzwungen“. Im Extremfall kommt es zur Pfropfung, wobei sich die Vorhöfe gegen die geschlossenen AV-Klappen kontrahieren. Ein zu langes PV-Intervall führt bei Patienten mit verzögerter atrioventrikulärer Überleitung (AV-Block I° mit erheblich verlängerter PQ-Zeit, AV-Block II° mit 2:1-Überleitung und AV-Block III°) nach Ablauf der Diastole zu einer verspäteten Ventrikelaktion. Nach passivem Mitralklappenschluss beginnt der ventrikuläre Druckanstieg um ein individuell verschiedenes Intervall verzögert, welches von der Länge des programmierten PV-Intervalls und den interatrialen und interventrikulären Leitungszeiten abhängt. Die so verlorene Zeit geht der darauffolgenden Diastole verloren. Der transmitrale Fluss erfolgt so mit hohen Flussgeschwindigkeiten, wobei der passive mit dem aktiven transmitralen Fluss zusammenfallen kann. Dies wird an der Fusion von E- und A-Welle im transmitralen Dopplerechokardiogramm sichtbar. Bei Patienten mit eigener AV-Überleitung kam es bei langen PV-Intervallen zur Inhibierung des Schrittmachers aufgrund der intrinsischen Erregungsausbreitung. Durch die Eigenaktivität zeigte sich bei diesen Patienten bei langen PV-Intervallen keine Behinderung des transmitralen Flusses.

Diese Erkenntnisse verdeutlichen die Auswirkungen unphysiologischer PV-Intervalle auf die Hämodynamik der Ventrikelfüllung und unterstreichen die Bedeutung des optimalen PV-Interalls.

Weiterhin konnten wesentliche Zusammenhänge in der Elektromechanik der Vorhofaktion aufgeklärt werden. So begann die A-Welle im transmitralen Dopplerechokardiogramm unter physiologischen Bedingungen nach 90 % der P-Wellendauer. Die Daten des Mitralklappenschlusses zeigen, dass der ventrikuläre Druckanstieg nach durchschnittlich 71 % des QRS-Komplexes erfolgte.

4.2.3. Die Systole in Abhängigkeit des PV-Intervalls

Für die Optimierung des PV-Intervalls müssen neben der Elektromechanik der Vorhofaktion auch die elektromechanischen Abläufe bei ventrikulärer Stimulation berücksichtigt werden. Die vorliegende Arbeit macht die elektrophysiologischen und hämodynamischen Zusammenhänge unter ventrikulärer Eigenaktion und Stimulation im rechten Ventrikel deutlich.

QRS-Kompex. Die Daten zum QRS-Komplex (siehe Tabelle 3-24 und Abbildung 3-24, Seite 71) zeigen, dass die Dauer des QRS-Komplexes bei Patienten ohne eigene AV-Überleitung nicht vom PV-Intervall abhängig ist. Der QRS-Komplex war bei kurzen wie bei langen PV-Intervallen nahezu identisch, die Dauer betrug im Durchschnitt zwischen 173,6 ms und 175,0 ms. Intraindividuell lief dabei die Erregung der Ventrikel unabhängig vom PV-Intervall immer nach dem gleichen Muster ab und wurde allein durch den ventrikulären Schrittmacherimpuls ausgelöst.

Patienten mit eigener AV-Überleitung zeigten nur bei sehr kurzen PV-Intervallen einen breiten QRS-Komplex. Hier war die AV-Überleitung durch den Schrittmacher schneller als die intrinsische AV-Überleitung über den AV-Knoten. Die Ausbreitung der elektrischen Erregung erfolgte mit erwartetermaßen langsamer Leitungsgeschwindigkeit über das Arbeitsmyokard, ausgehend vom Stimulationsort im rechten Ventrikel. Somit betrug die mittlere QRS-Dauer 163,5 ms bei einem PV-Intervall von 63 ms. Bei längerwerdenden PV-Intervallen kam es vergleichend zum PVD 63 ms zu einer signifikanten Verkürzung des QRS-Komplexes ($p < 0{,}01$), die bis zum PVD von 219 ms erkennbar war. Dabei dauerte der QRS-Komplex schließlich nur noch 113,6 ms an. In diesem Fall erfolgte die Erregungsausbreitung in den Ventrikeln immer mehr über den AV-Knoten und über das spezifische ventrikuläre Reizleitungssystem, dagegen immer weniger über den Schrittmacher, da der Stimulus bei längeren PV-Intervallen zu spät erfolgte. Weil die Leitgeschwindigkeit des ventrikulären Reizleitungssystems höher ist, war der QRS-Komplex kürzer. Bei einem PV-Intervall von 250 ms zeigten vereinzelte Patienten mit eigener Überleitung einen breiteren QRS-Komplex als bei kürzeren PV-Intervallen. Ursache war, dass bei dieser kleinen Gruppe von 9 Patienten die Untersuchung bei PVD 250 ms nur deshalb noch durchgeführt wurde, weil sie bei kürzeren PV-Intervallen keine vollständige eigene Überleitung zeigten. Somit bestand bei dieser selektierten Patientengruppe

Erregungleitungsstörungen mit verlängerter PQ-Zeit bei grundsätzlich aber erhaltener eigener AV-Überleitung.

Präejektionsperiode. Die Präejektionsperiode (auch PEP) ist das Intervall von ventrikulärem Stimulus (bzw. Beginn des QRS-Komplexes bei ventrikulärer Eigenaktion) bis zum Beginn des Blutflusses aus dem linken Ventrikel durch die Aortenklappe (siehe Tabelle 3-25 und Abbildung 3-25, Seite 72). Nach der Stimulation im rechten Ventrikel wurde dieses Intervall für die Erregungsausbreitung in den linken Ventrikel und die beginnende Kontraktion mit linksventrikulärem Druckanstieg benötigt, bis der ventrikuläre den aortalen Druck überstieg und der aortale Ausstrom begann. Bei Patienten ohne eigene Überleitung änderte sich dieser Zusammenhang bei unterschiedlichen PV-Intervallen nicht. Wie auch die Dauer des QRS-Komplexes blieb die Präejektionsperiode nahezu konstant.

Bei Patienten mit eigener Überleitung sank die Dauer der Präejektionsperiode bei längeren PV-Intervallen und lag bei den PVDs von 125 ms bis 219 ms signifikant kürzer als beim PV-Delay von 63 ms ($p < 0{,}01$). Wie die Veränderungen des QRS-Komplexes schon zeigten, kam es bei längeren PV-Intervallen zu einer zunehmenden Erregung der Ventrikel über das eigene Reizleitungssystem. Da die Erregungsausbreitung so wesentlich schneller ablief und das Myokard synchroner erregt wurde, stieg der intraventrikuläre Druck früher an und die Präejektionsperiode wurde insgesamt kürzer. Die längere Präejektionsperiode bei einem PV-Intervall von 250 ms ist analog der Ergebnisse der QRS-Dauer auf Selektion von Patienten mit Erregungsausbreitungsstörungen zu deuten.

PEP in Relation zum QRS. Vergleicht man nun die Ergebnisse von QRS-Dauer und Dauer der Präejektionsperiode, so wird deutlich, wann der aortale Ausstrom in Bezug auf das Oberflächen-EKG beginnt (siehe Tabelle 3-26 und Abbildung 3-26, Seite 73). Die Mittelwerte für Patienten ohne eigene Überleitung zeigen, dass die Präejektionsperiode durchschnittlich zwischen 96,4 % und 104,3 % der Dauer des QRS-Komplexes entsprach. Der aortale Ausstrom begann somit am Ende des QRS-Komplexes.

Betrachtet man Patienten mit eigener Überleitung, so erfolgte bei kürzeren PV-Intervallen das Ende der Präejektionsperiode geringfügig nach dem Ende des QRS-Komplexes. Bei einem PVD von 125 ms entsprach die Präejektionsperiode

durchschnittlich 111,7 % der Dauer des dazugehörigen QRS-Komplexes. Bei einer mittleren QRS-Dauer von 133,4 ms bei diesem PV-Intervall entsprachen 111,7 % genau 149,0 ms. Die durchschnittliche Differenz vom Ende des QRS-Komplexes bis zum Ende der Präejektionsperiode betrug demnach nur 15,6 ms (11,7 % des QRS-Komplexes). Bei den anderen untersuchten PV-Intervallen lagen beide Parameter noch dichter beieinander, bei einem PVD von 219 ms sogar bei 98,6 %, was einer Differenz von etwa 1,6 ms entspricht.

Schlussfolgerungen. Aus den Daten für die Dauer des QRS-Komplexes und für die Präejektionsperiode lässt sich schlussfolgern, dass der Beginn des Blutausstromes aus dem linken Ventrikel in die Aorta zeitlich exakt mit dem Ende des QRS-Komplexes übereinstimmte. Dieser Zusammenhang war unabhängig von der Art der ventrikulären Erregung und traf sowohl für Schrittmacherstimulation als auch für die intrinsische Erregung des Myokards über das Reizleitungssystem des Patienten zu. Mit Hilfe des EKGs kann so eine Aussage über die Mechanik der Herzaktion getroffen werden. Es ist also möglich, den Beginn des Blutflusses durch die Aortenklappe aus dem EKG vorherzusagen.

Zudem ließ sich feststellen, dass durch Schrittmacherstimulation die Dauer vom ventrikulären Stimulus bis zum Beginn des aortalen Blutflusses deutlich länger war als bei intrinsischer Erregung der Ventrikel, ausgehend vom AV-Knoten über ein intaktes Reizleitunssystem und folglich synchroner Ventrikelkontraktion. Dieses Intervall variierte interindividuell und konnte im Einzelfall extrem lang sein. Dieser Sachverhalt darf bei der individuellen Optimierung des PV-Intervalls nicht vernachlässigt werden.

4.2.4. Die Bedeutung des PV-Intervalls, Programmiervorschläge, Ausblick

Bedeutung des PVDs. Aus den Daten dieser Untersuchung wird die Bedeutung des PV-Intervalls deutlich. Besonders bei Patienten mit langer interatrialer und kurzer interventrikulärer Erregungsausbreitung erfolgt die Systole bei zu kurzem PV-Intervall oft zu früh (59). Dadurch wird die Diastole behindert, indem der transmitrale Fluss durch den ventrikulären Druckanstieg vorzeitig beendet wird. Die Ventrikelfüllung ist somit vermindert, das Schlagvolumen nicht optimal und die Vorhöfe werden durch

erhöhte Drücke belastet. Im Extremfall kommt es zur Propfung, wobei die Vorhöfe gegen die geschlossenen AV-Klappen kontrahieren.

Bei zu langen PV-Intervallen erfolgt die ventrikuläre Kontraktion zu spät, vor allem, wenn eine kurze interatriale und eine lange interventrikuläre Erregungsleitung besteht (59). Nach dem Ende des aktiven transmitralen Flusses kommt es zu Regurgitationen an der Mitralklappe, da die ventrikuläre Kontraktion zunächst ausbleibt. So entsteht im Herzzyklus eine Pause, die Zeit geht der darauffolgenden Diastole verloren, so dass in der verkürzten Diastole der transmitrale Fluss mit hohen Geschwindigkeiten erfolgt. Dies ist ein Zeichen für die hohen atrialen Drücke, welche die Vorhöfe belasten.

Das ideale PV-Intervall. Um bei Patienten mit Herzschrittmachern eine möglichst physiologische Herzaktion zu erreichen, müssen Systole und Diastole genau aufeinander abgestimmt sein. Nach der Vorhofkontraktion sollte es zum passiven Schluss der Mitralklappe kommen, der aber gleichzeitig von einem ventrikulären Druckanstieg begleitet wird. Die ideale Synchronisation der Herzaktion setzt also voraus, dass die Systole zum richtigen Zeitpunkt einsetzt. Das in Schrittmachern programmierbare PV-Intervall entspricht aber nur dem Zeitintervall von der Wahrnehmung der P-Welle bis zum Auslösen des ventrikulären Stimulus. Es berücksichtigt nicht eine verzögerte Wahrnehmung der P-Welle, die elektrischen Leitungszeiten auf Vorhof- und Ventrikelebene, das Ende des transmitralen Flusses oder die Dauer vom rechtsventrikulären Stimulus bis zum Druckanstieg im linken Ventrikel. Wie diese Arbeit zeigt, variieren diese Parameter interindividuell erheblich. Intraindividuell sind sie konstant. Das ideale PV-Intervall muß somit alle weiteren Parameter berücksichtigen, welche die Synchronisation von Diastole und Systole beeinflussen.

Die Diastole. In der vorliegenden Untersuchung wurden Parameter, die die Aufeinanderfolge von Diastole und Systole beeinflussen, erfaßt und analysiert. Auf die Diastole bezogen handelt es sich dabei um die Dauer der P-Welle, den Zeitpunkt der Wahrnehmung der P-Welle durch den Schrittmacher, den Beginn des aktiven transmitralen Blutflusses in Bezug auf die P-Welle und die Dauer des aktiven transmitralen Flusses. Wenn diese Variablen bekannt sind, ist das Ende des diastolischen transmitralen Flusses bestimmbar.

Die P-Welle ist im Oberflächen-EKG einfach auszumessen. Das Intervall von Beginn der P-Welle bis zu deren Wahrnehmung durch den Schrittmacher entspricht dem Intervall zwischen P-Wellenbeginn und ventrikulärem Spike abzüglich des anliegenden PV-Intervalls. Der Beginn des aktiven transmitralen Flusses, im transmitralen Dopplerechokardiogramm als A-Welle bezeichnet, lag dieser Untersuchung zufolge kurz vor dem Ende der P-Welle. Danach erscheint ein Zeitpunkt als realistisch, bei dem durchschnittlich 90 % der P-Welle vergangen sind. Schließlich wird die A-Wellendauer im transmitralen Dopplerechokardiogramm gemessen.

Die Systole. Die Aufeinanderfolge von Systole und Diastole wird weiterhin durch die Präejektionsperiode beeinflußt, die dem Intervall zwischen ventrikulärem Stimulus und Beginn des transaortalen Blutflusses entspricht. Dieses Intervall variiert interindividuell. Die vorliegenden Untersuchungsergebnisse zeigen jedoch, dass die Dauer des QRS-Komplexes der Präejektionsperiode entspricht. Durch einfaches Ausmessen der QRS-Dauer lässt sich somit der Beginn des transaortalen Flusses vorhersagen.

Bestimmung des individuell optimalen PVD. Faßt man diese Erkenntnisse in einer Formel zusammen, so kann man für jeden Patienten ein individuelles PV-Intervall berechnen. Das optimale PV-Intervall ist dadurch gekennzeichnet, dass zwischen Ende des transmitralen Flusses und Beginn des transaortalen Ausstroms lediglich die isovolumetrische Kontraktionszeit liegt und kein zusätzlicher Zeitverlust auftritt. Die isovolumetrische Kontraktionszeit entspricht 29 % des QRS-Komplexes. Die benötigten Variablen lassen sich einfach erheben, indem sie im Oberflächen-EKG ausgemessen werden. Lediglich die A-Wellendauer muß einmalig im transmitralen Dopplerechokardiogramm bestimmt werden, alternativ kann auch mit einem Mittelwert von 160 ms für die A-Welle kalkuliert werden. Das PV-Intervall, bei dem die Messungen im EKG durchgeführt werden, muß bekannt sein. Abbildung 4-5 auf Seite 101 zeigt den Aufbau der Formel und erläutert die Elemente.

Formel zur Berechnung des individuell optimierten PV-Delay:

optPVD = (Pspont * 0,9) - (PWB - PVD) + Adur - (QRS * 0,71)

Legende

optPVD = individuell optimiertes PV-Delay
Pspont = Dauer der spontanen P-Welle
PWB = P-Wellenbeginn vor ventrikulärem Stimulus entspricht PQ-Zeit
PVD = programmiertes PV-Delay des Schrittmachers
Adur = Dauer der A-Welle
QRS = Dauer des QRS-Komplexes

90%PWdur = 90% der spontanen P-Wellendauer entspricht A-Wellenbeginn
SensPW = Intervall vom Beginn der P-Welle bis zur Wahrnehmung durch den Schrittmacher
71%QRS = 71% der QRS-Komplexdauer
IVCT = Isovolumetrische Kontraktionszeit entspricht 29% der QRS-Komplexdauer
E = E-Welle im transmitraler Dopplerechokardiogramm
A = A-Welle im transmitraler Dopplerechokardiogramm
Ac = Aortaler Fluss im transaortalen Dopplerechokardiogramm
SyncF = Synchronisationsfehler Um diesen Betrag muß das PVD verkürzt werden damit die Systole ohne Zeitverlust auf die Diastole folgt

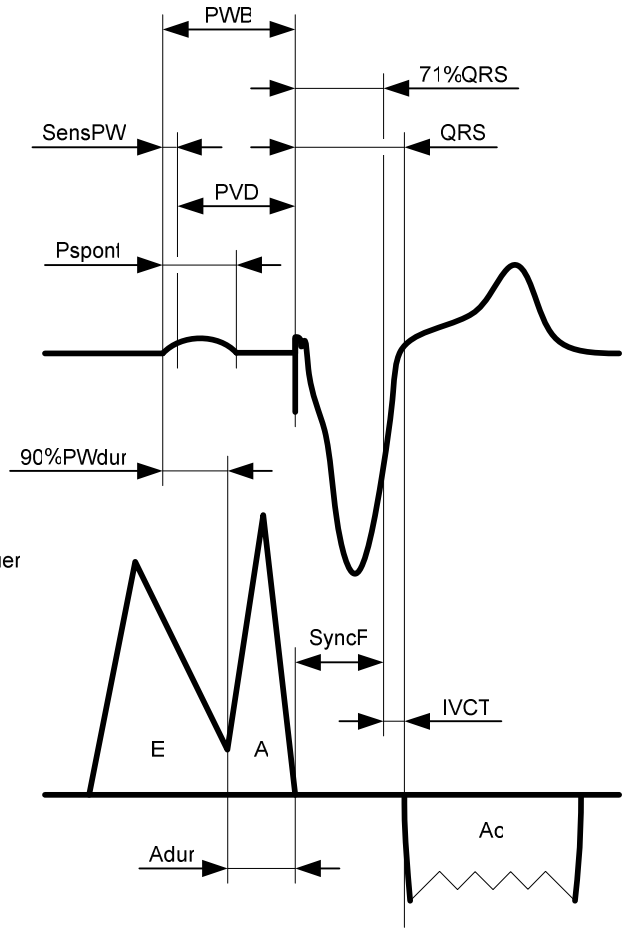

Abbildung 4-5 Formel zur Berechnung des optimalen individuellen PV-Intervalls

Es muß angemerkt werden, dass bei Patienten, die an dieser Untersuchung teilgenommen haben, das PV-Intervall nicht nach der hier beschriebenen Formel optimiert wurde. Viel mehr entstand die Formel nach Auswertung der Herzultraschalldaten aller Patienten. Die Optimierung erfolgte dagegen direkt nach der Ultraschalluntersuchung, indem das PV-Intervall verwendet wurde, welches den optimalen Kompromiss zwischen möglichst hohem Herzschlagvolumen und möglichst niedrigen Füllungsdrücken darstellte. Unter dem so optimierten PV-Intervall wurde die Arrhythmielast in der Programmierung mit optimiertem PVD (P4) und mit optimiertem

PVD in Kombination mit Overdrive (P5) gemessen. Die hier entwickelte Formel sollte daher in Folgestudien hinsichtlich der Arrhythmielast untersucht werden. Weiterhin gilt die Formel für Ruhebedingungen. Nach welchen Kriterien eine Änderung des PV-Intervalls unter Belastung erfolgen sollte, bleibt zu untersuchen.

Verlängerung des PVDs nach atrialer Stimulation. Die Formel zur Berechnung des individuell optimalen PV-Intervalls ist aus den Erkenntnissen dieser Untersuchung entstanden. Da die echokardiographischen Messungen unter PV-Stimulations-Bedingungen durchgeführt wurden, also immer eine atriale Eigenaktion vorlag und die Vorhöfe nie stimuliert waren, ist diese Formel nur bei atrialer Spontanaktion gültig.

Wie die vorliegende Untersuchung zeigt, kann es nach atrialer Stimulation zu einer deutlichen Verlängerung der P-Welle im Oberflächen-EKG kommen. Daraus lässt sich schließen, dass es damit auch zu einer Verzögerung der linksatrialen Vorhofsystole kommt. Setzt man voraus, dass die Vorhofsystole nach atrialer Stimulation ebenfalls nach 90 % der stimulierten P-Wellendauer beginnt, kann zur Bestimmung des optimalen AV-Intervalls die Formel vereinfacht werden. Zusätzlich muß im Oberflächen-EKG nur die Dauer der stimulierten P-Welle ausgemessen werden. Die Formel ist in Abbildung 4-6, Seite 103 dargestellt und erläutert. Die Differenz aus optimalem AV-Intervall und optimalem PV-Intervall kann bei vielen Schrittmachermodellen als Verlängerung des PV-Intervalls nach atrialer Stimulation programmiert werden.

Die Formel zur Bestimmung des AV-Intervalls ist aus den Erkenntnissen dieser Untersuchung zum PV-Intervall abgeleitet. Dabei wurde vorausgesetzt, dass sich die verwendeten Parameter wie unter PV-Bedingungen verhalten. In nachfolgenden Untersuchungen sollte geklärt werden, ob der aktive transmitrale Fluss auch tatsächlichen nach 90 % der stimulierten P-Welle einsetzt und ob QRS-Dauer und Präejektionsperiode auch unter den Bedingungen der AV-sequenziellen Stimulation identisch sind.

Formel zur Berechnung des individuell optimierten AV-Delay:

optAVD = (Pstim * 0,9) + Adur - (QRS * 0,71)

Legende

optAVD = individuell optimiertes AV-Delay
Pstim = Dauer der stimulierten P-Welle
Adur = Dauer der A-Welle
QRS = Dauer des QRS-Komplexes

PWB = P-Wellenbeginn vor ventrikulärem Stimulus entspricht PQ-Zeit bzw AVD
AVD = programmiertes AV-Delay des Schrittmachers entspricht PQ-Zeit bzw PWB
90%stimPWdur = 90% der stimulierten P-Wellendauer entspricht A-Wellenbeginn
71%QRS = 71% der QRS-Komplexdauer
IVCT = Isovolumetrische Kontraktionszeit entspricht 29% der QRS-Komplexdauer
E = E-Welle im transmitraler Dopplerechokardiogramm
A = A-Welle im transmitraler Dopplerechokardiogramm
Ac = aortaler Fluss im transaortalen Dopplerechokardiogramm
SyncF = Synchronisationsfehler Um diesen Betrag muß das AVD verkürzt werden damit die Systole ohne Zeitverlust auf die Diastole folgt

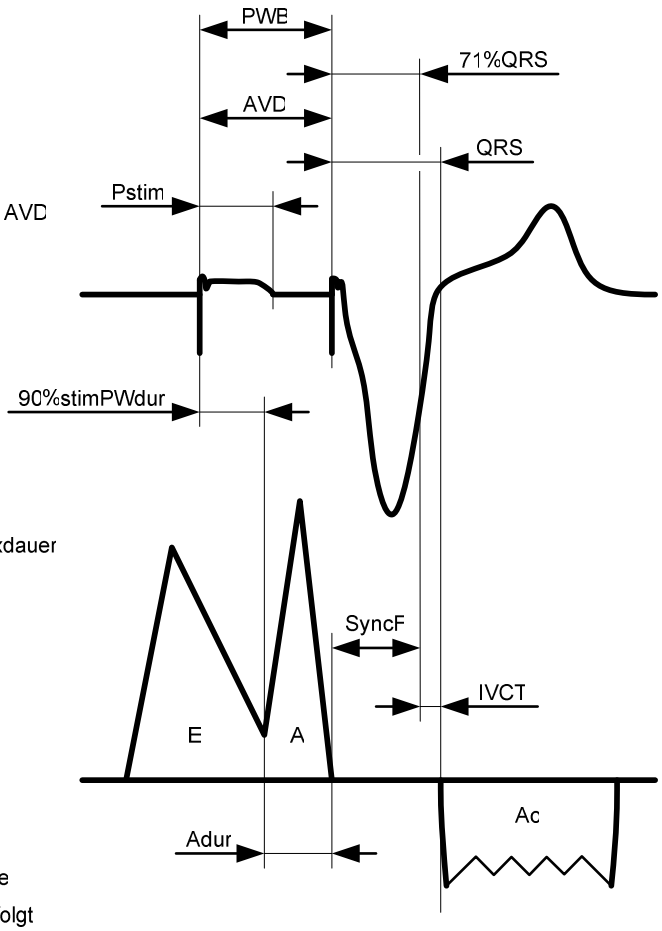

Abbildung 4-6 Formel zur Berechnung des optimalen individuellen AV-Intervalls

Indikationen zur AV- und PV-Optimierung. Die Einstellung des PV- und AV-Intervalls nach der beschriebenen Methode könnte für alle Patienten mit überwiegend ventrikulärem Stimulationsbedarf (AV-Block I° mit sehr langer PQ-Zeit von z.B. > 270 ms, AV-Block II° mit 2:1-Überleitung und permanenter AV-Block III°) durchgeführt werden. Bei Patienten, die keine gestörte AV-Überleitung zeigen und deren Herzschrittmacherindikation ein isoliertes Sinusknoten-Syndrom oder Karotis-Sinus-Syndrom ist, sollte ein möglichst langes PV- und AV-Intervall programmiert werden, um die ventrikuläre Eigenaktion zu erhalten (90). Allerdings zeigten viele

Patienten ohne AV-Blockierungen auch bei langen PVDs häufig ventrikuläre Stimulation mit erhöhter Wahrscheinlichkeit retrograder AV-Leitung (84), so dass in diesen Fällen, vorausgesetzt es besteht eine zuverlässige Überleitung auf die Ventrikel, entweder die Umprogrammierung in den AAI-Modus erwogen werden sollte oder aber bei hämodynamisch ungünstigen besonders langen PQ-Zeiten die Umprogrammierung auf optimierte kurze PV- und AV-Intervalle erfolgen sollte. Verschiedene Untersuchungen konnten belegen, dass AAI-Stimulation der DDD- und besonders der VVI-Stimulation aufgrund einer physiologischen ventrikulären Aktivierung überlegen ist und mit einer höheren Überlebensrate, weniger Vorhofflimmern und weniger thrombembolischen Komplikationen einhergeht (6,68,83,91). Auch eine rechtsventrikuläre Stimulation mit idealer AV-Synchronisierung, also mit optimiertem PV- und AV-Intervall, kann nur als Ersatz für die eigene natürliche AV-Überleitung mit normaler intra- und interventrikulärer Erregungsausbreitung gelten. Allerdings erschienen in einer Studie die Häufigkeit atrialer Arrhythmien, linksventrikuläre Funktion, kardiopulmonale Leistungsfähigkeit und Lebensqualität unter AAIR-Stimulation im Vergleich mit PV-optimierter DDDR-Stimulation gleichwertig (97). Obwohl ein größerer Teil von Herzschrittmachern aufgrund isolierter Sinusknotenerkrankung implantiert werden, wird der AAI-Modus nur wenig eingesetzt (92). Dabei ist das Risiko für die Entstehung eines sekundären AV-Blocks gering (6,65,90,92). Dennoch empfehlen einige Autoren aus Sicherheitsgründen den Vorzug des DDD-Modus gegenüber der AAI-Stimulation (97,99).

Andere Methoden zur PVD-Optimierung. Nachdem die ersten Jahre nach Einführung multiprogrammierbarer Schrittmachersysteme das PV-Delay eher unbeachtet geblieben ist, sind in den letzten Jahren verschiedene Ansätze zur individuellen Optimierung des PVD publiziert worden. Hauptsätzlich handelt es sich dabei um Fallberichte oder kleinere Untersuchungen mit geringen Fallzahlen, die die PVD-Optimierung für Patienten mit Herzinsuffizienz anstreben (17,39,41,48). Bei diesen Patienten sind auch eine geringe Verbesserungen der linksventrikulären Ejektionsfraktion bedeutsam, die durch die atrioventrikuläre Synchronisation erreicht werden können. Die Ursache der Herzinsuffizienz ist dabei meistens eine ischämische Herzerkrankung oder eine dilatative Kardiomyopathie, wobei es zu massiven Verzögerungen in der inter- und intraventrikulären Erregungsausbreitung kommen

kann. Nach rechtsventrikulärer Stimulation vergehen bis zum linksventrikulären Druckanstieg oft mehr als 200 ms. Mit einem durchschnittlichen PV-Intervall von 150 ms erfolgt die Kammersystole unweigerlich zu spät. So erklären sich die hinsichtlich des Herzschlagvolumens, Frequenzvariabilität und Lebensqualität effektive PVD-Optimierung bei DDD-Schrittmacher-Patienten mit Herzinsuffizienz und die dabei oft verwendeten ungewöhnlich kurzen PV-Intervalle (5,17,48,86). Diese Ergebnisse beziehen sich auf schrittmacherpflichtige Patienten mit Herzinsuffizienz. Sie profitieren von der PVD-Optimierung hinsichtlich Lebensqualität (17), Reduktion der NYHA-Klasse und linksventrikulärer Funktion (41,48,86). Die Implantation eines univentrikulären DDD-Schrittmachers und die Stimulation mit optimiertem PVD bringt bei nicht-schrittmacherpflichtigen Patienten mit Herzinsuffizienz aber keinen Vorteil (39,77).

Dopplerechokardiographie. Die bekannteste Methode zur Optimierung des PVD ist die gepulste Dopplerechokardiographie (17,40,46,47,86,89). Unter anderem ist damit das linksventrikuläre Herzschlagvolumen messbar. Um das PV-Intervall mit dem maximalen Schlagvolumen zu finden, ist es bei dieser Methode allerdings nötig, serielle Messungen durchzuführen und dabei das PV-Intervall sukzessive von niedrigen bis hohen Werten umzuprogrammieren. Somit ist diese Methode wahrscheinlich zwar exakt, eignet sich aber nicht zur routinemäßigen Bestimmung des optimalen PVD. Die Messung des linksventrikulären Schlagvolumens kann aber in kontrollierten Studien genutzt werden, um andere Methoden der PVD-Optimierung zu überprüfen.

Für die klinische Routine eignen sich Methoden, die nichtinvasiv, zeitsparend und kostengünstig das optimale PV-Intervall vorhersagen. Einige Verfahren versuchen, die Zeitspanne zu messen, um die Diastole und Systole nicht aufeinander abgestimmt sind. Es wird praktisch der Synchronisationsfehler bestimmt, um den das anliegende PV-Intervall optimiert werden muß. Bei der echokardiographischen Methode nach Ritter (89) erfolgt die Messung bei atrialer Eigenaktion mit zwei verschiedenen PV-Intervallen. Bei einem kurzen PV-Intervall wird im transmitralen Dopplerechokardiogramm die Zeitspanne vom ventrikulären Stimulus bis Beginn der ventrikulären Kontraktion bestimmt, der den transmitralen Fluss abrupt beendet, in diesem Fall als „a“ bezeichnet. Bei einem langen PV-Intervall wird das Intervall vom ventrikulären Stimulus bis zum Ende der Vorhofsystole mit dem Mitralklappenschluss

gemessen, bezeichnet als „b“. Subtahiert man nun „b“ von „a“, so erhält man den Wert, um den das lange PV-Intervall korrigiert werden muß. So wird der diastolische Fluss auf den ventrikulären Druckanstieg abgestimmt. Zur Bestimmung des AV-Intervalls muß die Untersuchung im DOO-Modus unter atrialer und ventrikulärer Stimulation wiederholt werden. Ritters Formel ist am Beispiel der PV-Intervall-Optimierung in Abbildung 4-7 wiedergegeben und erläutert.

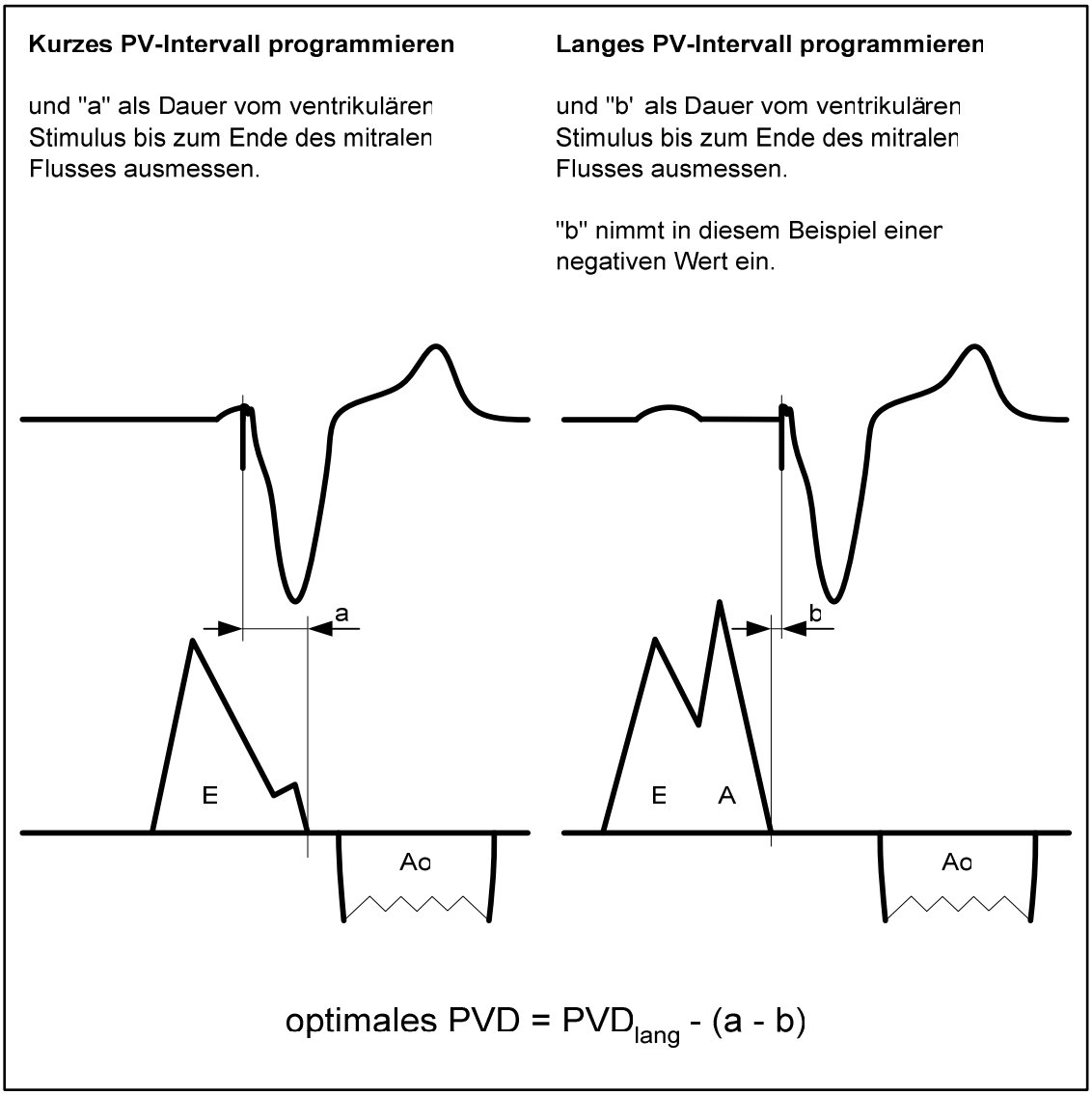

Abbildung 4-7 Echokardiographische PV-Intervall-Optimierung nach Ritter

Kindermann untersuchte Ritters Methode, indem er die nach Ritters Formel vorhergesagten optimalen PV-Intervalle bei 53 Patienten mit der Impedanzkardiographie überprüfte (59). Dabei wurde das gemessene linksventrikuläre Herzschlagvolumen in Abhängigkeit der untersuchten PV-Intervalle aufgetragen, das

PV-Intervall mit maximalem Schlagvolumen bestimmt und mit dem als optimal vorhergesagten PV-Intervall nach Ritter verglichen. Für atriale Eigenaktion und unter atrialer Stimulation zeigte sich dabei eine signifikante Korrelation zwischen dem vorhergesagten PV- bzw. AV-Intervall und dem durch Impedanzkardiographie ermittelten optimalen PVD bzw. AVD. Verglichen mit einem fixen PV-Intervall von 150 ms und einem fixen AV-Intervall von 200 ms, zeigten die durch Ritters Methode optimierten PV- bzw. AV-Intervalle ein um 19 % signifikant höheres linksventrikuläres Schlagvolumen. Jedoch konnte Kindermann auch Einschränkungen der Methode nach Ritter feststellen. Insgesamt neigt die Methode dazu, das PVD zu lang festzulegen, hauptsächlich, wenn die Interpretation des transmitralen Dopplerechokardiogramms schwierig ist. Wird das Ende des diastolischen Flusses falsch eingeschätzt, der Schluss der Mitralklappe zu spät gemessen, dann wird „b“ zu hoch und damit das optimale PVD zu lang bestimmt. Kann das PV-Intervall nicht kurz programmiert werden, wird der diastolische Fluss nicht durch den ventrikulären Druckanstieg abgeschnitten, so wird „a“ zu niedrig und damit das optimale PVD zu lang festgesetzt (59).

Ritters Methode ist zwar ein relativ einfacher Lösungsansatz zur Bestimmung des optimalen PV-Intervalls, dennoch erscheint sie für die klinische Routine zu aufwendig. Will man das PVD und das AVD optimieren, muß die Ultraschalluntersuchung unter vier verschiedenen Schrittmacherprogrammierungen durchgeführt werden, da die Messung unter atrialer Stimulation und atrialer Eigenaktion jeweils bei einem langen und einem kurzen PV- bzw. AV-Intervall erfolgen muß.

Ishikawa beschreibt ebenfalls eine Methode, die den Synchronisationsfehler zwischen Diastole und Systole bestimmt (47). Bei einem längeren PV-Intervall wird in einem mitralen Dopplerechokardiogramm das Intervall zwischen Ende des aktiven transmitralen Flusses, dass heißt der A-Welle, und dem kompletten Schluss der Mitralklappe gemessen. Das optimale PV-Intervall erhält man, wenn man die so ermittelte Zeitdauer von dem während der Messung programmierten PV-Intervall abzieht. Diese Methode erscheint sehr simpel, vor allem weil sie direkt das Intervall mißt, um das Diastole und Systole nicht synchronisiert sind. Allerdings bleibt zu untersuchen, wie genau das Ende der Vorhofsystole und vor allem der komplette Schluss der Mitralklappe zu bestimmen sind. Nach der Vorhofaktion kommt es durch den Abbau der elastischen Vordehnung des Ventrikels zu einem Rückstrom von Blut

durch die Mitralklappe, wodurch die Klappe teilweise geschlossen wird, es aber auch zu Regurgitationen kommen kann. Daher mag es im Einzelfall schwierig sein, einem passiven Mitralklappenschluss nach elastischer Dehnung des Ventrikels von einem aktiven Mitralklappenschluss durch den ventrikulären Druckanstieg bei beginnender Kontraktion zu unterscheiden. Insgesamt dürfte die Methode nach Ishikawa einfacher anzuwenden sein als Ritters Methode, eine Validierung und klinische Erfahrungen stehen allerdings noch aus.

Koglek (63) berichtet über eine Methode zur Optimierung des PV- und AV-Intervalls, bei der lediglich die Zeit vom Ende der P-Welle bis zur Spitze des Kammerkomplexes gemessen werden muß. Beträgt dieses Intervall 100 ms, so ist nach Koglek das optimale PV-Intervall gegeben, andernfalls muß das PV-Intervall um den Fehlbetrag korrigiert werden. Koglek bezieht sich dabei auf statistische Untersuchungen, die behaupten, dass das beschriebene Intervall bei gesunden Patienten durchschnittlich 100 ms beträgt und, dass die Spitze der R-Welle mit dem Beginn der isovolumetrischen Kontraktion zusammenfällt (80). Die Validierung dieser Methode erfolgte an 13 Patienten mit einer PA-Katheter-Untersuchung. Die von Koglek beschriebene Methode scheint die sehr individuellen elektrophysiologischen und hämodynamischen Abläufe im Herzen stark zu vereinfachen. Allein die R-Welle im Oberflächen-EKG variiert stark von der Ableitung, in der sie bestimmt wird. In der vorliegenden Untersuchung konnte gezeigt werden, dass der aortale Fluss exakt mit dem Ende des QRS-Komplexes einsetzt. Die QRS-Dauer ist allen EKG-Ableitungen identisch, wobei die Kammerhauptschwankung erheblich variiert.

Ismer (50) beschreibt eine Methode, die mit Hilfe des intrakardialen EKGs in Echtzeit und einem Ösophagus-EKG die interatriale Leitungszeit bestimmt. Allein aus der Dauer der Erregungsleitung vom rechten bis in den linken Vorhof soll demnach das optimale PV-Intervall aproximierbar sein. Diese Methode lässt dabei hämodynamische Faktoren der Vorhofsystole sowie die gesamte Hämodynamik und Elektrophysiologie der Systole außer acht, vor allem die verzögerte und individuell sehr unterschiedliche interventrikuläre Erregungsausbreitung nach ventrikulärer Stimulation bleibt völlig unbeachtet.

Ausblick. Derzeit werden verschiedene Methoden zur Optimierung des PV- und AV-Intervalls in der Literatur diskutiert. Bisher konnte jedoch kein Ansatz eine

überzeugende, nichtinvasive, kostengünstige und zeitsparende Lösung anbieten. Die vorliegende Arbeit resultiert in einer einfachen und allgemeingültigen Formel zur Optimierung des PV- und AV-Intervalls.

Die beschriebenen Formeln müssen durch geeignete Methoden überprüft werden. Dabei sollte die atrioventrikuläre Synchronisation echokardiographisch bewertet werden und das als optimal identifizierte PV-Intervall könnte anhand von maximalem Herzschlagvolumen, zum Beispiel mit Ultraschall und Impedanzkardiographie validiert werden. Zusätzlich könnte auch die Lebensqualität der Patienten in geeigneten Fragebögen analysiert werden. So ließen sich Wirksamkeit und Verträglichkeit der mit der beschriebenen Formel als optimal ermittelten AV- und PV-Intervalle überprüfen. Weiterhin ist eine Veränderung der AV-Synchronisation unter Belastung zu untersuchen und in welchem Ausmaß eine Verkürzung des PV-Intervalls unter Belastung nötig ist. Sind die Formeln bestätigt, könnten sie leicht in die Software der Programmiergeräte für moderne Herzschrittmacher integriert werden. Nach Abfrage der notwendigen Variablen in einer geeigneten Maske würde die Software das optimale PV- und AV-Intervall automatisch berechnen, nach Bestätigung der so ermittelten Parameter durch den Untersucher könnte die Umprogrammierung des PV- bzw. AV-Delays erfolgen.

5. Zusammenfassung

Moderne Herzschrittmacher sind multiprogrammierbare Systeme, die durch den technischen Fortschritt der letzten Jahre neue diagnostische und therapeutische Funktionen bereitstellen. So wurden unter anderem Vorhofrhythmusstörungen bei Herzschrittmacherpatienten genauer untersucht. Es wurde postuliert, dass atriale Arrhythmien durch diverse Stimulationsalgorithmen verhindert werden können.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Häufigkeit und Dauer von Vorhofflimmern unter 5 verschiedenen Stimulationsstrategien untersucht. Dabei wurden 72 Patienten nach DDDR-Schrittmacherimplantation bei AV-Blockierungen (n = 26), Sinusknotendysfunktion (n = 45) sowie Karotissinussyndrom (n = 1) in die Studie eingeschlossen. Bei den untersuchten Schrittmacherprogrammierungen handelte es sich im Rahmen der PROVE-Studie um die PROVE-Programmierung I ohne präventive Stimulation sowie die PROVE-Programmierung II mit präventiver Stimulation (bei Patienten mit vorbekannten Herzrhythmusstörungen als sensorgesteuerte Overdrive-Stimulation mit Automatischer Ruhefrequenz, bei Patienten ohne vorbekannte Herzrhythmusstörungen als Stimulation mit erhöhter Basisfrequenz und Automatischer Ruhefrequenz). Im Rahmen der Marburger AV-Optimierungs-Untersuchung wurde die Arrhythmielast einer DDD/R-Routineprogrammierung mit einer DDD/R-Programmierung mit optimiertem PVD und einer DDDR-Programmierung mit optimiertem PVD und präventiver Stimulation verglichen. Jede der 5 Schrittmachereinstellungen wurde für 3 Monate belassen. Die unter den Einstellungen aufgezeichneten Ereignisspeicherdaten der Schrittmacher (Anzahl und Häufigkeit von Fallback-Mode-Switch-Episoden) wurden ausgewertet und verglichen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass bei Herzschrittmacherpatienten mit bekannten atrialen Arrhythmien die Erkrankung über einen längeren Zeitraum fortschritt und vor allem die Gesamtdauer von Vorhofflimmern zunahm. Die verschiedenen Stimulationsstategien wirkten sich in dieser Untersuchung nur unwesentlich auf die Arrhythmielast aus und bewirkten allenfalls eine minimale, nichtsignifikante Reduktion der Arrhythmielast. Bei Patienten ohne vorbekanntes Vorhofflimmern konnte durch eine Optimierung der Schrittmachereinstellungen das Neuauftreten von Rhythmusstörungen tendenziell verringert werden, zum Beispiel

durch eine erhöhte Schrittmacheraktivität bei Auftreten von supraventrikulären Extrasystolen oder durch die Optimierung der AV-Synchronisation. Umgekehrt schienen ungünstige Schrittmachereinstellungen bei diesen Patienten Vorhofflimmern tendenziell zu begünstigen.

Weiterhin war es Ziel dieser Arbeit, die individuelle Abstimmung von Diastole und Systole bei DDD/R-Schrittmacherpatienten durch eine einfach anzuwendende Formel zu ermöglichen. Zur Bestimmung des optimalen PV-Intervalls wurde bei jedem Patienten eine Herzultraschalluntersuchung durchgeführt und die linksventrikuläre Hämodynamik in Abhängigkeit des PV-Intervalls untersucht, wobei das PVD stufenweise von 63 ms bis auf 250 ms umprogrammiert wurde. Jede Schrittmachereinstellung wurde mit einem EKG dokumentiert. Somit ist es letztendlich gelungen, die Zeitpunkte der verschiedenen im Herzzyklus auftretenden mechanischen Ereignisse in die elektrischen Abläufe, dass heißt das Oberflächen-EKG zu projezieren.

Im Rahmen dieser Auswertungen zeigte sich, dass es nach atrialer Stimulation zu einer deutlichen Zunahme der P-Wellendauer kam, dies aber interindividuell stark variierte. Ebenfalls variierte die Wahrnehmung der P-Welle durch den Schrittmacher interindividuell, sie lag durchschnittlich bei 25 ms. Es stellte sich weiterhin heraus, dass zum Ende der P-Welle im EKG die dopplerechokardiographisch bestimmte A-Welle des transmitralen Flussprofils begann, sowie der Endpunkt des QRS-Komplexes mit dem Beginn des Blutflusses aus dem linken Ventrikel in die Aorta zusammenfiel. Aus diesen Daten konnte eine Formel zur Berechnung des optimalen PV- sowie AV-Intervalls bei DDD/R-Schrittmachern entwickelt werden. Die notwendigen Variablen lassen sich in Oberflächen-EKGs ausmessen, lediglich die Dauer der im dopplerechokardiographisch darzustellenden transmitralen Flussprofile muß einmalig im Herzultraschall ermittelt werden. Alternativ kann mit einem Mittelwert von 160 ms für die A-Welle kalkuliert werden. Somit steht mit der in dieser Arbeit entwickelten Formel eine einfache Methode zur individuellen Optimierung des PV- sowie AV-Intervalls zur Verfügung. Letztendlich müssen in Folgestudien die Verträglichkeit, mögliche Effekte auf die Lebensqualität und das Auftreten von Herzrhythmusstörungen infolge der beschriebenen Optimierung untersucht werden, um sie dann gegebenfalls in die aktuellen Programmierrichtlinien für Herzschrittmacher aufzunehmen.

6. Literaturverzeichnis

1. Allessie MA. Atrial electrophysiologic remodeling: another vicious circle? J Cardiovasc Electrophysiol 1998; 9(12):1378-1393.

2. Allessie MA, Bonke FI, Schopman FJ. Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia. III. The "leading circle" concept: a new model of circus movement in cardiac tissue without the involvement of an anatomical obstacle. Circ Res 1977; 41(1):9-18.

3. Allessie MA, Kirchhof CJ, Konings KT. Unravelling the electrical mysteries of atrial fibrillation. Eur Heart J 1996; 17 Suppl C:2-9.

4. Allessie MA, Konings K, Kirchhof CJ, Wijffels M. Electrophysiologic mechanisms of perpetuation of atrial fibrillation. Am J Cardiol 1996; 77(3):10A-23A.

5. Alonso C, Ritter P, Leclercq C, Mabo P, Bailleul C, Daubert JC. Effects of cardiac resynchronization therapy on heart rate variability in patients with chronic systolic heart failure and intraventricular conduction delay. Am J Cardiol 2003; 91(9):1144-1147.

6. Andersen HR, Nielsen JC, Thomsen PE, Thuesen L, Mortensen PT, Vesterlund T, Pedersen AK. Long-term follow-up of patients from a randomised trial of atrial versus ventricular pacing for sick-sinus syndrome. Lancet 1997; 350(9086):1210-1216.

7. Andersen HR, Thuesen L, Bagger JP, Vesterlund T, Thomsen PE. Prospective randomised trial of atrial versus ventricular pacing in sick-sinus syndrome. Lancet 1994; 344(8936):1523-1528.

8. Anselme F, Saoudi N, Cribier A. Pacing in prevention of atrial fibrillation: the PIPAF studies. J Interv Card Electrophysiol 2000; 4 Suppl 1:177-84.

9. Ausma J, Wijffels M, Thone F, Wouters L, Allessie M, Borgers M. Structural changes of atrial myocardium due to sustained atrial fibrillation in the goat. Circulation 1997; 96(9):3157-3163.

10. Ausma J, Wijffels M, van Eys G, Koide M, Ramaekers F, Allessie M, Borgers M. Dedifferentiation of atrial cardiomyocytes as a result of chronic atrial fibrillation. Am J Pathol 1997; 151(4):985-997.

11. Behar S, Zahavi Z, Goldbourt U, Reicher-Reiss H. Long-term prognosis of patients with paroxysmal atrial fibrillation complicating acute myocardial infarction. SPRINT Study Group. Eur Heart J 1992; 13(1):45-50.

12. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. JAMA 1994; 271(11):840-844.

13. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. Circulation 1998; 98(10):946-952.

14. Calkins H, el Atassi R, Kalbfleisch S, Langberg J, Morady F. Effects of an acute increase in atrial pressure on atrial refractoriness in humans. Pacing Clin Electrophysiol 1992; 15:1674-1680.

15. Calkins H, el Atassi R, Leon A, Kalbfleisch S, Borganelli M, Langberg J, Morady F. Effect of the atrioventricular relationship on atrial refractoriness in humans. Pacing Clin Electrophysiol 1992; 15(5):771-778.

16. Camm AJ. Early results of the AFtherapy study: onset mechanisms. Arch Mal Coeur 1998; 91((Suppl.) III):59.

17. Capucci A, Romano S, Puglisi A, Santini M, Pagani M, Cazzin R, Zanuttini D, Mangiameli S, Moracchini PV, Neri R, De Ciuceis P, Circo A, Cavaglia S, de Seta F. Dual chamber pacing with optimal AV delay in congestive heart failure: a randomized study. Europace 1999; 1(3):174-178.

18. Carlson MD, Ip J, Messenger J, Beau S, Kalbfleisch S, Gervais P, Cameron DA, Duran A, Val-Mejias J, Mackall J, Gold M. A new pacemaker algorithm for the treatment of atrial fibrillation: results of the Atrial Dynamic Overdrive Pacing Trial (ADOPT). J Am Coll Cardiol 2003; 42(4):627-633.

19. 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.

20. Chevalier S, Basta M, Leitch JW. The importance of the left atrioventricular interval during atrioventricular sequential pacing. Pacing Clin Electrophysiol 1997; 20:2958-2966.

21. Connolly SJ, Kerr CR, Gent M, Roberts RS, Yusuf S, Gillis AM, Sami MH, Talajic M, Tang AS, Klein GJ, Lau C, Newman DM. Effects of physiologic pacing versus ventricular pacing on the risk of stroke and death due to cardiovascular causes. Canadian Trial of Physiologic Pacing Investigators. N Engl J Med 2000; 342(19):1385-1391.

22. Coumel P. Autonomic influences in atrial tachyarrhythmias. J Cardiovasc Electrophysiol 1996; 7(10):999-1007.

23. Coumel P, Attuel P, Lavallee J, Flammang D, Leclercq JF, Slama R. [The atrial arrhythmia syndrome of vagal origin]. Arch Mal Coeur Vaiss 1978; 71(6):645-656.

24. Coumel P, Friocourt P, Mugica J, Attuel P, Leclercq JF. Long-term prevention of vagal atrial arrhythmias by atrial pacing at 90/minute: experience with 6 cases. Pacing Clin Electrophysiol 1983; 6:552-560.

25. Crystal E, Ovsyshcher IE. Cardiac output-based versus empirically programmed AV interval-how different are they? Europace 1999; 1(2):121-125.

26. Defaye P, Dournaux F, Mouton E. Prevalence of supraventricular arrhythmias from the automated analysis of data stored in the DDD pacemakers of 617 patients: the AIDA study. The AIDA Multicenter Study Group. Automatic Interpretation for Diagnosis Assistance. Pacing Clin Electrophysiol 1998; 21:250-255.

27. Efremidis M, Sideris A, Prappa E, Fillipatos G, Athanasias D, Kardara D, Sioras I, Kardaras F. Effect of atrial pressure increase on effective refractory period and vulnerability to atrial fibrillation in patients with lone atrial fibrillation. J Interv Card Electrophysiol 1999; 3(4):307-310.

28. Elmquist R, Senning A. An implantable pacemaker for the heart. Medical Electronics: Proceedings of the second international conference on medical electronics 1959;(Smyth CN (Ed.) - Iliffe & Sons, London).

29. Fareh S, Villemaire C, Nattel S. Importance of refractoriness heterogeneity in the enhanced vulnerability to atrial fibrillation induction caused by tachycardia-induced atrial electrical remodeling. Circulation 1998; 98(20):2202-2209.

30. Funck RC, Adamec R, Lurje L, Capucci A, Ritter P, Shekan D, Slegers LC, Tavernier R, Ishikawa T. Atrial overdriving is beneficial in patients with atrial arrhythmias: first results of the PROVE Study. Pacing Clin Electrophysiol 2000; 23:1891-1893.

31. Funck RC, Pomsel K, Grimm W, Hufnagel G, Maisch B. [Prevention of atrial arrhythmias by pacing]. Herz 2001; 26(1):18-29.

32. Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, Gardin JM, Smith VE, Rautaharju PM. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). Am J Cardiol 1994; 74(3):236-241.

33. Gallagher MM, Camm J. Classification of atrial fibrillation. Am J Cardiol 1998; 82(8A):18N-28N.

34. Garrigue S, Barold SS, Cazeau S, Gencel L, Jais P, Haissaguerre M, Clementy J. Prevention of atrial arrhythmias during DDD pacing by atrial overdrive. Pacing Clin Electrophysiol 1998; 21(9):1751-1759.

35. Garrigue S, Barold SS, Cazeau S, Hocini M, Jais P, Haissaguerre M, Clementy J. Is there a synergic effect of propafenone associated with atrial overdrive pacing for atrial arrhythmia prevention? A randomised crossover study. Heart 2000; 83(2):172-177.

36. Géroux L, Limousin M, Cazeau S. Clinical performance of a new mode switch function based on a statistical analysis of the atrial rhythm. Herzschr Elektrophys 1999; 10(Suppl 1:l):15-21.

37. Gillis AM, Wyse DG, Connolly SJ, Dubuc M, Philippon F, Yee R, Lacombe P, Rose MS, Kerr CD. Atrial pacing periablation for prevention of paroxysmal atrial fibrillation. Circulation 1999; 99(19):2553-2558.

38. Goette A, Honeycutt C, Geller JC, Langberg JJ, Klein HU. Einfluß des atrialen Drucks auf elektrisches Remodeling bei Vorhofflimmern. Herzschr Elektrophys 1999; 10:51-58 (1999).

39. Gold MR, Feliciano Z, Gottlieb SS, Fisher ML. Dual-chamber pacing with a short atrioventricular delay in congestive heart failure: a randomized study. J Am Coll Cardiol 1995; 26(4):967-973.

40. Gras D, Leclercq C, Tang AS, Bucknall C, Luttikhuis HO, Kirstein-Pedersen A. Cardiac resynchronization therapy in advanced heart failure the multicenter InSync clinical study. Eur J Heart Fail 2002; 4(3):311-320.

41. Guardigli G, Ansani L, Percoco GF, Toselli T, Spisani P, Braggion G, Antonioli GE. AV delay optimization and management of DDD paced patients with dilated cardiomyopathy. Pacing Clin Electrophysiol 1994; 17:1984-1988.

42. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Metayer P, Clementy J. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. N Engl J Med 1998; 339(10):659-666.

43. Hermida JS, Carpentier C, Kubala M, Otmani A, Delonca J, Jarry G, Rey JL. Atrial septal versus atrial appendage pacing: feasibility and effects on atrial conduction, interatrial synchronization, and atrioventricular sequence. Pacing Clin Electrophysiol 2003; 26:26-35.

44. Hess M. Ein neues Stimulationssystem zur Therapie von Vorhoftachyarrhythmien: Der AT500 (Medtronic inc.). Herzschrittmacher 2000; 20(1):59-67.

45. Hügl B, Lauer B. Antitachykarde Stimulation während Episoden atrialer Tachyarrhythmien. Herzschr Elektrophys 2002; 13(1):44-48.

46. Iliev II, Yamachika S, Muta K, Hayano M, Ishimatsu T, Nakao K, Komiya N, Hirata T, Ueyama C, Yano K. Preserving normal ventricular activation versus atrioventricular delay optimization during pacing: the role of intrinsic atrioventricular conduction and pacing rate. Pacing Clin Electrophysiol 2000; 23(1):74-83.

47. Ishikawa T, Sumita S, Kimura K, Kikuchi M, Kosuge M, Kuji N, Endo T, Sugano T, Sigemasa T, Kobayashi I, Tochikubo O, Usui T. Prediction of optimal atrioventricular delay in patients with implanted DDD pacemakers. Pacing Clin Electrophysiol 1999; 22(9):1365-1371.

48. Ishikawa T, Sumita S, Kosuge M, Kobayashi I, Sugano T, Shigemasa T, Endo T, Kimura K, Usui T, Umemura S. Optimization of atrioventricular delay and follow-up in a patient with congestive heart failure with an implanted DDD pacemaker: case report. Jpn Circ J 2001; 65(1):46-49.

49. Ismer B, von Knorre GH, Voss W, Grille W, Klenke G, Pulya K, Koglek W, Suntinger A, Luessow H. Exercise induced sympathetic influences do not change interatrial conduction times in VDD and DDD pacing. Pacing Clin Electrophysiol 1996; 19:1786-1790.

50. Ismer B, von Knorre GH, Voß W, Grille W. Nutzung von Programmiergeräten zur Messung interatrialer Leitungszeiten und zur individuellen Programmierung des AV-Delay bei DDD-Schrittmacherträgern. Herzschr Elektrophys 1998; 9(4):260-269.

51. Israel CW, Gronefeld G, Ehrlich JR, Li YG, Hohnloser SH. Prevention of immediate reinitiation of atrial tachyarrhythmias by high-rate overdrive pacing: results from a prospective randomized trial. J Cardiovasc Electrophysiol 2003; 14(9):954-959.

52. Israel CW, Hugl B, Unterberg C, Lawo T, Kennis I, Hettrick D, Hohnloser SH. Pace-termination and pacing for prevention of atrial tachyarrhythmias: results from a multicenter study with an implantable device for atrial therapy. J Cardiovasc Electrophysiol 2001; 12(10):1121-1128.

53. Jorgensen HS, Nakayama H, Reith J, Raaschou HO, Olsen TS. Acute stroke with atrial fibrillation. The Copenhagen Stroke Study. Stroke 1996; 27(10):1765-1769.

54. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. N Engl J Med 1982; 306(17):1018-1022.

55. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. Am J Cardiol 1998; 82(8A):2N-9N.

56. Kerr CR, Boone J, Connolly S, Greene M, Klein G, Sheldon R, Talajic M. Follow-up of atrial fibrillation: the initial experience of the Canadian Registry of Atrial Fibrillation. Eur Heart J 1996; 17 Suppl C:48-51.

57. Kerr CR, Connolly SJ, Abdollah H, Roberts RS, Gent M, Yusuf S, Gillis AM, Tang AS, Talajic M, Klein GJ, Newman DM. Canadian Trial of Physiological Pacing: effects of physiological pacing during long-term follow-up. Circulation 2004; 109(3):357-362.

58. Kerr CR, Humphries KH, Talajic M, Klein GJ, Connolly SJ, Green M, Boone J, Sheldon R, Dorian P, Newman D. Progression to chronic atrial fibrillation after the initial diagnosis of paroxysmal atrial fibrillation: results from the Canadian Registry of Atrial Fibrillation. Am Heart J 2005; 149(3):489-496.

59. Kindermann M, Frohlig G, Doerr T, Schieffer H. Optimizing the AV delay in DDD pacemaker patients with high degree AV block: mitral valve Doppler versus impedance cardiography. Pacing Clin Electrophysiol 1997; 20:2453-2462.

60. Kindermann M, Schwaab B, Berg M, Frohlig G. The influence of right atrial septal pacing on the interatrial contraction sequence. Pacing Clin Electrophysiol 2000; 23:1752-1757.

61. Knight BP, Gersh BJ, Carlson MD, Friedman PA, McNamara RL, Strickberger SA, Tse HF, Waldo AL. Role of permanent pacing to prevent atrial fibrillation: science advisory from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Electrocardiography and Arrhythmias) and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group, in collaboration with the Heart Rhythm Society. Circulation 2005; 111(2):240-243.

62. Koenig A, Theolade R, Chauvin M, Brechenmacher C. [Embolic complications of chronic atrial fibrillation]. Arch Mal Coeur Vaiss 1992; 85(3):315-323.

63. Koglek W, Kranig W, Kowalski M, Kronski D, Brandl J, Oberbichler A, Suntinger A, Wutte M, Grimm G, Grove R, Lüdorff G. Eine einfache Methode zur Bestimmung des AV-Intervalls bei Zweikammerschrittmachern. Herzschr Elektrophys 2000; 11(4):244-253.

64. Kristensen L, Nielsen JC, Mortensen PT, Pedersen OL, Pedersen AK, Andersen HR. Incidence of atrial fibrillation and thromboembolism in a randomised trial of atrial versus dual chamber pacing in 177 patients with sick sinus syndrome. Heart 2004; 90(6):661-666.

65. Kristensen L, Nielsen JC, Pedersen AK, Mortensen PT, Andersen HR. AV block and changes in pacing mode during long-term follow-up of 399 consecutive patients with sick sinus syndrome treated with an AAI/AAIR pacemaker. Pacing Clin Electrophysiol 2001; 24(3):358-365.

66. Kumagai K, Yasuda T, Tojo H, Noguchi H, Matsumoto N, Nakashima H, Gondo N, Saku K. Role of rapid focal activation in the maintenance of atrial fibrillation originating from the pulmonary veins. Pacing Clin Electrophysiol 2000; 23:1823-1827.

67. Lam CT, Lau CP, Leung SK, Tse HF, Lee KL, Tang MO, Tsang V. Efficacy and tolerability of continuous overdrive atrial pacing in atrial fibrillation. Europace 2000; 2(4):286-291.

68. Leclercq C, Gras D, Le Helloco A, Nicol L, Mabo P, Daubert C. Hemodynamic importance of preserving the normal sequence of ventricular activation in permanent cardiac pacing. Am Heart J 1995; 129(6):1133-1141.

69. Lee MA, Weachter R, Pollak S, Kremers MS, Naik AM, Silverman R, Tuzi J, Wang W, Johnson LJ, Euler DE. The effect of atrial pacing therapies on atrial tachyarrhythmia burden and frequency: results of a randomized trial in patients with bradycardia and atrial tachyarrhythmias. J Am Coll Cardiol 2003; 41(11):1926-1932.

70. Levy S. Epidemiology and classification of atrial fibrillation. J Cardiovasc Electrophysiol 1998; 9(8 Suppl):S78-S82.

71. Levy S, Breithardt G, Campbell RW, Camm AJ, Daubert JC, Allessie M, Aliot E, Capucci A, Cosio F, Crijns H, Jordaens L, Hauer RN, Lombardi F, Luderitz B. Atrial fibrillation: current knowledge and recommendations for management. Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 1998; 19(9):1294-1320.

72. Levy S, Camm AJ, Saksena S, Aliot E, Breithardt G, Crijns H, Davies W, Kay N, Prystowsky E, Sutton R, Waldo A, Wyse DG. International consensus on nomenclature and classification of atrial fibrillation; a collaborative project of the Working Group on Arrhythmias and the Working Group on Cardiac Pacing of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Europace 2003; 5(2):119-122.

73. Levy S, Novella P, Ricard P, Paganelli F. Paroxysmal atrial fibrillation: a need for classification. J Cardiovasc Electrophysiol 1995; 6(1):69-74.

74. Levy T, Walker S, Rex S, Paul V. Does atrial overdrive pacing prevent paroxysmal atrial fibrillation in paced patients? Int J Cardiol 2000; 75(1):91-97.

75. Lewalter T, Jung F, Lickfett L, Schimpf R, Wolpert C, Luderitz B. Pace prevention of atrial fibrillation: what can we expect from new algorithms? Herzschr Elektrophys 2000; 11(Suppl 2):II/58-II/62.

76. Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, Beiser AS, Kase CS, Benjamin EJ, D'Agostino RB. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. Stroke 1996; 27(10):1760-1764.

77. Linde C, Gadler F, Edner M, Nordlander R, Rosenqvist M, Ryden L. Results of atrioventricular synchronous pacing with optimized delay in patients with severe congestive heart failure. Am J Cardiol 1995; 75(14):919-923.

78. Liu L, Nattel S. Differing sympathetic and vagal effects on atrial fibrillation in dogs: role of refractoriness heterogeneity. Am J Physiol 1997; 273:H805-H816.

79. Lokshyn S, Mewis C, Kuhlkamp V. Atrial fibrillation in coronary artery disease. Int J Cardiol 2000; 72(2):133-136.

80. Luisada AA, MacCanon DM. The phases of the cardiac cycle. Am Heart J 1972; 83(5):705-711.

81. 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.

82. Murgatroyd FD, Nitzsche R, Slade AK, Limousin M, Rosset N, Camm AJ, Ritter P. A new pacing algorithm for overdrive suppression of atrial fibrillation. Chorus Multicentre Study Group. Pacing Clin Electrophysiol 1994; 17:1966-1973.

83. Nielsen JC, Kristensen L, Andersen HR, Mortensen PT, Pedersen OL, Pedersen AK. A randomized comparison of atrial and dual-chamber pacing in 177 consecutive patients with sick sinus syndrome: echocardiographic and clinical outcome. J Am Coll Cardiol 2003; 42(4):614-623.

84. Nielsen JC, Pedersen AK, Mortensen PT, Andersen HR. Programming a fixed long atrioventricular delay is not effective in preventing ventricular pacing in patients with sick sinus syndrome. Europace 1999; 1(2):113-120.

85. Padeletti L, Purerfellner H, Adler SW, Waller TJ, Harvey M, Horvitz L, Holbrook R, Kempen K, Mugglin A, Hettrick DA. Combined efficacy of atrial septal lead placement and atrial pacing algorithms for prevention of paroxysmal atrial tachyarrhythmia. J Cardiovasc Electrophysiol 2003; 14(11):1189-1195.

86. Pai SM, Jacobson AK, Pai RG. Effect of programmed atrioventricular delay on the patterns of mitral and pulmonary vein flow profiles and their durations in patients with dual-chamber pacemakers. Echocardiography 1999; 16(3):231-238.

87. Ravelli F, Allessie M. Effects of atrial dilatation on refractory period and vulnerability to atrial fibrillation in the isolated Langendorff-perfused rabbit heart. Circulation 1997; 96(5):1686-1695.

88. Ricci R, Santini M, Puglisi A, Azzolini P, Capucci A, Pignalberi C, Boriani G, Botto GL, Spampinato A, Bellocci F, Proclemer A, Grammatico A, de Seta F. Impact of consistent atrial pacing algorithm on premature atrial complexe number and paroxysmal atrial fibrillation recurrences in brady-tachy syndrome: a randomized prospective cross over study. J Interv Card Electrophysiol 2001; 5(1):33-44.

89. Ritter P, Dib JC, Lelievre T, et al. Quick determination of the optimal AV delay at rest in patients paced in DDD mode for complete AV block. Eur J CPE 1994; 4(2):A163.

90. Rosenqvist M, Brandt J, Schuller H. Long-term pacing in sinus node disease: effects of stimulation mode on cardiovascular morbidity and mortality. Am Heart J 1988; 116:16-22.

91. Rosenqvist M, Isaaz K, Botvinick EH, Dae MW, Cockrell J, Abbott JA, Schiller NB, Griffin JC. Relative importance of activation sequence compared to atrioventricular synchrony in left ventricular function. Am J Cardiol 1991; 67(2):148-156.

92. Rosenqvist M, Obel IW. Atrial pacing and the risk for AV block: is there a time for change in attitude? Pacing Clin Electrophysiol 1989; 12:97-101.

93. Saksena S. The role of multisite atrial pacing in rhythm control in AF: insights from sub-analyses of the Dual Site Atrial Pacing for Prevention of Atrial Fibrillation Study. Pacing Clin Electrophysiol 2003; 26:1565.

94. Sasaki Y, Shimotori M, Akahane K, Yonekura H, Hirano K, Endoh R, Koike S, Kawa S, Furuta S, Homma T. Long-term follow-up of patients with sick sinus syndrome: a comparison of clinical aspects among unpaced, ventricular inhibited paced, and physiologically paced groups. Pacing Clin Electrophysiol 1988; 11:1575-1583.

95. Sassone B, De Simone N, Parlangeli G, Tortorici R, Biancoli S, Di Pasquale G. Pacemaker-induced mitral regurgitation: prominent role of abnormal ventricular activation sequence versus altered atrioventricular synchrony. Ital Heart J 2001; 2(6):441-448.

96. Savelieva I, Camm AJ. Clinical relevance of silent atrial fibrillation: prevalence, prognosis, quality of life, and management. J Interv Card Electrophysiol 2000; 4(2):369-382.

97. Schwaab B, Kindermann M, Schatzer-Klotz D, Berg M, Franow H, Frohlig G, Schieffer H. AAIR versus DDDR pacing in the bradycardia tachycardia syndrome: a prospective, randomized, double-blind, crossover trial. Pacing Clin Electrophysiol 2001; 24(11):1585-1595.

98. Skanes AC, Krahn AD, Yee R, Klein GJ, Connolly SJ, Kerr CR, Gent M, Thorpe KE, Roberts RS. Progression to chronic atrial fibrillation after pacing: the Canadian Trial of Physiologic Pacing. CTOPP Investigators. J Am Coll Cardiol 2001; 38(1):167-172.

99. Sutton R, Kenny RA. The natural history of sick sinus syndrome. Pacing Clin Electrophysiol 1986; 9:1110-1114.

100. Thijssen VL, Ausma J, Liu GS, Allessie MA, van Eys GJ, Borgers M. Structural changes of atrial myocardium during chronic atrial fibrillation. Cardiovasc Pathol 2000; 9(1):17-28.

101. Tse HF, Lau CP, Ayers GM. Atrial pacing for suppression of early reinitiation of atrial fibrillation after successful internal cardioversion. Eur Heart J 2000; 21(14):1167-1176.

102. von Knorre GH, Ismer B, Petzsch M, Voß W, Placke J. Optimale Platzierung der Vorhofelektrode. Herzschr Elektrophys 2004; 15(Supplement 1):i61-i66.

103. Wiberg S, Lonnerholm S, Jensen SM, Blomstrom P, Ringqvist I, Blomstrom-Lundqvist C. Effect of right atrial overdrive pacing in the prevention of symptomatic paroxysmal atrial fibrillation. Pacing Clin Electrophysiol 2003; 26(9):1841-1848.

104. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allessie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. Circulation 1995; 92(7):1954-1968.

105. Wish M, Fletcher RD, Gottdiener JS, Cohen AI. Importance of left atrial timing in the programming of dual-chamber pacemakers. Am J Cardiol 1987; 60(7):566-571.

106. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. Stroke 1991; 22(8):983-988.

107. Yang A, Luderitz B, Lewalter T. Atrial fibrillation: profit from cardiac pacing? Z Kardiol 2005; 94(3):141-151.

7. Abkürzungsverzeichnis

71%QRS	71 % der ORS-Komplexdauer
90%PWdur	90 % der spontanen P-Wellendauer
90%stimPWdur	90 % der stimulierten P-Wellendauer
A	A-Welle im transmitralen Dopplerechokardiogramm
AA	Absolute Arrhythmie
AAI	Herzschrittmacher-Stimulationsmodus
ACE-Hemmer	Hemmstoffe des Angiotensin converting enzyme
ADOPT-Studie	Atrial Dynamic Overdrive Pacing Trial
Adur	Dauer der transmitralen A-Welle
AF-Burden	Produkt aus Gesamtdauer im FMS und FMS-Episodenanzahl pro 30 Tage
AF-Index	Wurzel der Summe der Quadrate von FMS-Gesamtdauer und FMS-Episodenanzahl pro 30 Tage
AIDA	Automatische Interpretation und Diagnose Assistent
Ao	Aortaler Fluss im transmitralen Dopplerechokardiogramm
ATP	Antitachycardia Pacing
ATTEST-Studie	Atrial Therapy Efficacy and Safety Trial
AVB	Atrioventrikulärer Block
AV-Block	Atrioventrikulärer Block
AVD	Atriovenrikuläres Intervall nach atrialer Stimulation
AV-Delay	Atriovenrikuläres Intervall nach atrialer Stimulation
AV-Intervall	Atriovenrikuläres Intervall nach atrialer Stimulation
AV-Knoten	Atrioventrikulärer Knoten
AV-Überleitung	Atrioventrikuläre Überleitung
AWE	Intervall von ventrikulärem Stimulus bis Ende der transmitralen A-Welle
BF	Basisfrequenz
BMI	Body-Mass-Index

CCS	Canadian Cardiovascular Society
diff(PWB-PVD)	Intervall von P-Wellenbeginn bis zur Wahrnehmung der P-Welle durch den Schrittmacher
diff(PWE-AWB)	Intervall von P-Wellenende bis Beginn der transmitralen A-Welle
diff(QRS-PEP)	Intervall von Beginn des transaortalen Blutflusses bis Ende des QRS-Komplexes
DOO	Herzschrittmacher-Stimulationsmodus
DDD	Herzschrittmacher-Stimulationsmodus
DDDR	Herzschrittmacher-Stimulationsmodus mit Frequenzadaptation
DDI	Herzschrittmacher-Stimulationsmodus
E	E-Welle im transmitralen Dopplerechokardiogramm
EKG	Elektrokardiogramm
FMS	Fallback-Mode-Switch
IVCT	Isovolumetrische Kontraktionszeit
IVRT	Isovolumetrische Relaxationszeit
KHK	Koronare Herzerkrankung
MHF	Mittlere Herzfrequenz
Mittelw	Mittelwert
MVC	mitral valve closure, Mitralklappenschluss
NYHA	New York Heart Association
P1	PROVE-Programmierung I ohne präventive Stimulation
P2	PROVE-Programmierung II mit präventiver Stimulation
P3	DDD/R-Routineprogrammierung

P4	DDD/R-Programmierung mit optimiertem PVD
P5	DDDR-Programmierung mit optimiertem PVD und präventiver Stimulation
PEP	Präejektionsperiode
PIRAT-Studie	Prevention of Immediate Reinitiation of Atrial Tachyarrhythmia
PQ-Zeit	Intervall von P-Welle bis Q-Zacke im EKG
Pre-MVC-Intervall	Intervall von ventrikulärem Stimulus bis zum MVC
PROVE	Prävention von Vorhofarrhythmien durch Overdrive in Kombination mit Automatischer Ruhefrequenz
Pspont	Dauer der spontanen P-Welle
Pstim	Dauer der stimulierten P-Welle
PWB	P-Wellenbeginn vor ventrikulärem Stimulus, enspricht PQ-Zeit
PWE	Intervall von P-Wellenende bis ventrikulärem Stimulus
PVD	Atrioventrikuläres Intervall nach atrialer Eigenaktion
PV-Delay	Atrioventrikuläres Intervall nach atrialer Eigenaktion
PVDopt	echokardiographisch optimiertes PV-Intervall
PV-Intervall	Atrioventrikuläres Intervall nach atrialer Eigenaktion
QRS-Komplex	Kammerkomplex im EKG
RF	Ruhefrequenz
RRauto	Frequenzadaptation der Herzschrittmacher aktiv
RRlearn	Frequenzadaptation der Herzschrittmacher im Lernmodus
SA-Block	Sinuatrialer Block
SensPW	Intervall von Beginn der P-Welle bis zur Wahrnehmung durch den Schrittmacher
StAbw	Standardabweichung
SyncF	Synchronisationsfehler
VTI	Geschwindigkeitszeitintegral
VVI	Herzschrittmacher-Stimulationsmodus

8. Verzeichnis akademischer Lehrer

Meine akademischen Lehrer an der Philipps-Universität Marburg waren:

Arnold, Aumüller, Barth, Basler, Baum, Beato, Berchem, Cavin, Çetin, Christiansen, Czubayko, Daut, Dicato, Donner-Banzhoff, Doss, Duhem, Engel, Feuser, Fritz, Fruhsdorfer, Gemsa, Geus, Göke, Gotzen, Gressner, Grimm, Griss, Gressner, Grzeschik, Gudermann, Habermehl, Happle, Hasilik, Hebebrand, Hoffmann, Jungclas, Kalbfleisch, Kann, Kern, Klenk, Klose, Koch, Koolman, Krause, Kretschmer, Krieg, Kroll, Lang, Lange, Lennarz, Leonhardt, Leppek, Lill, Lippert, Maisch, Mallmann, Mennel, Milliez, Moll, Moosdorf, Müller, Neubauer, Oertel, Peter, Remschmidt, Richter, Ries, Röhm, Rothmund, Schachtschabel, Schäfer, Schneider, Schneyer, Schüffel, Schulz, Seifart, Seitz, Seybert, Slenczka, Sommer, Steiniger, Vohland, Voigt, Wagner, Weihe, Werner, Westermann, von Wichert, Wulf.

9. Danksagung

Folgenden Personen möchte ich im Zusammenhang mit meiner Doktorarbeit danken:

Herrn Prof. Dr. Bernhard Maisch für die freundliche Überlassung des Themas und die Möglichkeit, in seiner Klinik wissenschaftlich zu arbeiten und zu promovieren.

Herrn Dr. Reinhard Funck für die freundschaftliche Betreuung, die interessante und lehrreiche Zeit an seiner Seite, sowie die durch ihn vermittelte klinische und wissenschaftliche Erfahrung.

Der Firma Ela Medical, insbesondere Herrn Alexander Polauck für die tatkräftige Unterstützung im Rahmen der PROVE-Studie.

Herrn Helge Prinz, Mitarbeiter des Koordinationszentrums für klinische Studien in Marburg für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Meinen ehemaligen Mitbewohnern, Kommilitonen und guten Freunden Jürgen Apel und Andre Raum, mit denen die Hochs und Tiefs des Promovierens in der gemeinsamen Küche ausgiebig diskutiert werden konnten.

Und meinen lieben Eltern, Christine und Dr. Frank Pomsel, die mich in meinem Tun immer unterstützt haben und mir nicht nur finanziell den Rücken freigehalten haben.

Und schließlich Heike, die mich motiviert und immer begleitet hat.