

Aus dem Med. Zentrum für Innere Medizin / Aus der Klinik für Kardiologie

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

Titel der Dissertation:

Systolische und diastolische Funktion in Abhängigkeit des AV-Delays in Ruhe und unter Belastung bei Patienten mit AV-Block II/III und VAT Stimulation

Untersuchung elektrokardiographischer und echokardiographischer Funktionsparameter unter körperlicher Belastung sowie unter systematischer PV-Delay Variation.

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin
dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Eigk Grebe aus Bad Arolsen

Leipzig, 2010

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	2
1 Einleitung	5
1.1 Der Herzschrittmacher	6
1.1.1 Einleitung	6
1.1.2 Geschichte der Schrittmacherentwicklung	7
1.1.3 AV-adaptive und sequentielle Stimulation	12
1.2 AV/PV-Delay Optimierung	14
1.3 Systolische/Diastolische Funktion	16
1.4 Fragstellungen und Arbeitshypothesen, Methodenwahl, Abgrenzung zu anderen Arbeiten (Versuche der AV-Optimierung)	17
2 Methodik	19
2.1 Allgemeines	19
2.2 Patienten	19
2.2.1 Probanden	23
2.3 Verwendete Schrittmacher und Programmierung	24
2.3.1 Diamond II	26
2.3.2 Saphir II	26
2.3.3 Dromos DR	27
2.3.4 Trilogy DR+	27
2.3.5 Chorus RM 7034	27
2.4 Geräte und Aufbau	28
2.5 Untersuchung	29
2.5.1 Patientenuntersuchung	29
2.5.1.1 Ruheuntersuchung der Patienten	30
2.5.1.2 Belastungsuntersuchung der Patienten	32
2.5.2 Follow-Up Untersuchung	33
2.5.3 Probandenuntersuchung	33
2.6 Auswertung	34
2.7 Statistik	40
3 Ergebnisse	41

3.1	Allgemein	41
3.2	Patienten	42
3.2.1	2-D und M-Mode Parameter	42
3.2.2	Ruhe- und Belastungsuntersuchung	42
3.2.2.1	Variablen zur Beschreibung des evozierten ventrikulären Potentials (EVP) gemessen im EKG	43
3.2.2.2	Variablen zur Beschreibung der evozierten linksventrikulären Elektromechanik (ELVEM).	49
3.2.2.3	Variablen zur Beschreibung der evozierten linksventrikulären systolischen Funktion (ELVSF)	62
3.2.2.4	Variablen zur Beschreibung der evozierten linksventrikulären diastolischen Funktion (ELVDF)	72
4	Diskussion	117
4.1	Variablen zur Beschreibung des evozierten ventrikulären Potentials (EVP)	117
4.1.1	Intervall vom Stimulus bis zur Kammerhauptschwankung (IRI).....	118
4.1.2	Intervall vom ventrikulären Schrittmacherimpuls bis zum Peak der T-Welle (IPT) und Intervall vom Impuls bis zum Ende der T-Welle (IET).....	119
4.2	Variablen zur Beschreibung der evozierten linksventrikulären Elektromechanik (ELVEM)	121
4.2.1	Intervall vom ventrikulärem Stimulus bis zum Ende der A-Welle (IEAV)	121
4.2.2	Elektromechanische isovolumetrische Relaxationszeit (EIRT)	123
4.2.3	Intervall vom ventrikulären Stimulus bis zum Aortenklappenfluss (Pre-ejection-period, PEP).....	123
4.3	Variablen zur Beschreibung der evozierten linksventrikulären systolischen Funktion (ELVSF).....	126
4.3.1	Geschwindigkeitszeitintegral des aortalen Flussprofils (VTIAo) und maximale Geschwindigkeit des aortalen Flussprofils (AoMax)	127
4.4	Variablen zur Beschreibung der evozierten linksventrikulären diastolischen Funktion (ELVDF)	128
4.5	Zusammenschau und Ausblick.....	131
5	Zusammenfassung	136

6	Literaturverzeichnis	138
7	Abbildungsverzeichnis	154
8	Lebenslauf	155
9	Verzeichnis der akademischen Lehrer.....	157
10	Danksagungen	158
11	Ehrenwörtliche Erklärung.....	159

1 Einleitung

Die Herzschrittmachertherapie stellt seit den ersten Implantationen permanenter Aggregate durch Elmquist, Senning (32) und Fuhrmann (42) eine der effektivsten Behandlungsmethoden der modernen Kardiologie dar. Die bis dato nur unzureichend medikamentös therapierbaren bradykarden Herzrhythmusstörungen konnten mit Hilfe der elektrischen Stimulation einer hinsichtlich Lebensqualität und Überlebenszeit überlegenen Therapieform zugeführt werden (110, 128). Über die primäre Indikation der Prävention der Adam-Stokes-Symptomatik und der Verbesserung der Prognose bradykarder Herzrhythmusstörungen quoad vitam hinaus hat die Schrittmachertherapie im Laufe der Jahre eine deutliche Ausweitung der Indikationsstellung erfahren.

In der Bundesrepublik Deutschland lebten 1998 ca. 210.000 Herzschrittmacherpatienten und 2007 wurden ca. 66.000 Patienten erstmals mit einem Schrittmacher versorgt (27). Stand noch 1990 die Implantation frequenzstarrer Ventrikelsysteme (VVI) mit 88,5% deutlich im Vordergrund (114), so wurden im Zuge des technischen Fortschritts der Einsatz moderner frequenzadaptiver und AV-synchroner Zweikammerschrittmacher vorangetrieben. Diese Systeme kommen einer physiologischen Erregungsleitung, gekennzeichnet durch eine belastungsadäquate Frequenzsteigerung und ein intaktes Reizleitungssystem mit orthograder Erregungsleitung/-Ausbreitung, recht nahe. Die Nachahmung einer physiologischen Sequenz zwischen atrialer und ventrikulärer Kontraktion ist ein wesentlicher Bestandteil moderner Schrittmachertherapie. So wurden bereits 2007 68,7% der Patienten mit derartigen Schrittmachersystemen (DDD(R); VDD) versorgt (27). Häufigste Indikation war mit etwa 37,0% der AV-Block II/III°. Mit der Entwicklung moderner Schrittmachersysteme rückten neue Fragen in den Mittelpunkt, die die kompetente Nutzung dieser Technologie mit dem Ziel einer Optimierung aller therapeutischen Optionen beinhalteten.

Das AV-Intervall, definiert als Zeit zwischen atrialem Stimulus (AV-Delay) bzw. detektierter atrialer P-Welle (PV-Delay) und ventrikulärer Stimulation, ist seit Jahren Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen, da eine Optimierung der

Einleitung

Synchronisation zwischen atrialer und ventrikulärer Kontraktion Voraussetzung für eine hämodynamisch effiziente Herzarbeit in Ruhe und unter Belastungsbedingungen ist (75, 64, 66). Derzeit verwendete Herzschrittmacher nutzen meist ein werksseitig eingestelltes frequenzadaptives AV-Intervall, welches der erfahrungsgemäß hohen individuellen Variationsbreite (2, 124, 74) wenig Rechnung trägt. Auf der Basis zusätzlicher Diagnostik kann eine individuelle Optimierung der AV-Zeiten durch Umprogrammieren dieser Grundeinstellung erfolgen.

Einige Fragen sind seit jeher von besonderem Interesse: Welche AV-Zeiten sind hämodynamisch sinnvoll? Welches sind geeignete Parameter zur Festlegung eines hämodynamisch sinnvollen AV-Delays und mit welchen Untersuchungsmethoden kann eine solche Festlegung am besten erfolgen? Gibt es eine Untersuchungsmethode, die kostengünstig ist und trotzdem eine sichere Festlegung des optimalen AV-Delays erlaubt? Gibt es Patiententypen die aufgrund kardialer Zusatzerkrankungen neben der isolierten AV-Überleitungsstörung besonders von einem individuell angepassten AV-Delay profitieren? Steigert ein optimiertes AV-Delay die kardiale Leistungsfähigkeit, und bedeutet dies für den Patienten eine Verbesserung der Lebensqualität? Sind für die Ruhesituation optimierte AV-Intervalle auch unter Belastung als optimal anzusehen?

Im Rahmen dieser Arbeit wurden 13 Probanden und 16 Patienten, letztere mit permanentem AV-Block III° in Ruhe und unter Belastung, elektrokardiographisch und echokardiographisch untersucht. Dabei wurden die systolische und diastolische Funktion anhand entsprechender Parameter beurteilt und Veränderungen in Bezug auf unterschiedliche AV-Delays und Herzfrequenzen betrachtet. Die Ergebnisse der Belastungsuntersuchung wurden in zwei Follow-Up-Untersuchungen auf Konsistenz überprüft.

1.1 Der Herzschrittmacher

1.1.1 Einleitung

Das zentrale Element eines Herzschrittmachers besteht aus einem elektrischen Impulsgenerator, dem Aggregat, dessen Impulse über ein bzw. zwei meist transvenös implantierte Elektroden zur Elektrostimulation des Myokards dienen. Das

Schrittmacheraggregat wird in der Regel unterhalb des Schlüsselbeins subkutan oder unter den Musculus pectoralis major platziert.

Bei kammergesteuerten Herzschrittmachern erfolgt die Impulssteuerung durch das interne Kammer-EKG, das über die intrakardiale Reizelektrode an den Impulsgenerator weitergeleitet wird. Der übliche QRS-inhibierte Ventrikelschrittmacher (VVI) gibt nur dann einen Impuls ab, wenn keine natürliche Erregung stattfindet und der künstliche Reizimpuls „angefordert“ wird (Demand-Schrittmacher) (50). Vorhofgesteuerte Schrittmacher steuern die Impulsfolge mit einer zusätzlich im Atrium implantierten Elektrode (DDD) oder aber mit nur einer im Ventrikel verankerten Elektrode, deren proximaler Anteil durch eine kurzstreckige Aufhebung der Isolierung im Bereich des Vorhofs als frei flottierende Elektrode zur Wahrnehmung der Vorhofsignale fungiert, ohne aber im Vorhof selbst stimulieren zu können (VDD) (50, 95).

Bei frequenzadaptiven (Rate-Response-) Schrittmachern wird die Impulsrate abhängig von Parametern körperlicher Aktivität, wie z.B. Muskelbewegung, Atemexkursionen, O₂-Sättigung und anhand gemessener EKG Parameter (QT-Zeit) gesteuert (29).

Die Erregungsübertragung auf das Myokard erfolgt unipolar oder bipolar. Im Falle der unipolaren Konfiguration ist der 2. Leitungsweg ein unspezifischer Weg zurück über das Körpergewebe auf eine neutrale Flächenelektrode am Aggregat selbst. Die Endokardkammerelektrode wird transvenös durch den rechten Vorhof und die Trikuspidalklappe in das Trabekelwerk der rechtsventrikulären Spitze platziert, die Vorhofelektrode wird üblicherweise bogenförmig bis ins rechte Herzohr vorgeführt.

1.1.2 Geschichte der Schrittmacherentwicklung

Der Beginn der Schrittmachertherapie ist aus heutiger Sicht nicht eindeutig zu datieren. Sie ist auch weniger als Leistung einer Einzelperson sondern vielmehr als Ergebnis der Bemühungen von Generationen zu sehen, dem von Robert Adams (1791-1878) und William Stokes (1804-1878) beschriebenen Problem der kardialen Synkope entgegenzutreten. Diese Symptomatik der bradykarden Herzrhythmusstörungen war medikamentös nicht zu beherrschen und war zudem als Komplikation der im 20. Jahrhundert aufkommenden herzchirurgischen Operationen gefürchtet. So war vor Beginn der Schrittmacherära die Manifestation einer Adam-Stokes-Symptomatik bei

Einleitung

einer Letalität von 50% - 70% im ersten Jahr nach Auftreten mit einer sehr ernsten Prognose behaftet (32).

Bereits im 18. und 19. Jahrhundert war durch Luigi Galvani (1737-1798) und X.S. Bichat (1771-1802) der Einfluss externer elektrischer Stimuli auf den kardialen Rhythmus beschrieben worden (47). Dem Kliniker Hugo Ziemssen (127) gelang es 1882 bei einer Patientin mit krankheitsbedingt offenem Thorax eine Veränderung der Herzfrequenz durch Stromstöße an der Herzoberfläche herbeizuführen (77).

Doch dauerte es bis 1932 als der New Yorker Arzt Albert Hyman erstmals ein Gerät zur externen Elektrostimulation des Herzens therapeutisch einsetzte. Hyman hatte jedoch mit Anfeindungen seiner Kollegen zu kämpfen, die ihm „frevelhafte Einmischung in die göttliche Vorsehung“ vorwarfen und ihn vor Gericht stellen ließen (77, 79).

1952 gelingt es J. Callaghan erstmals mit zwei Plattenelektroden transthorakal zu stimulieren und 1956 steht der erste extrakorporale Schrittmacher für die Daueranwendung zur Verfügung. Allerdings waren die Nachteile einer transthorakalen Stimulation gekennzeichnet durch schmerzhafte Skelettmuskelkontraktionen offenkundig, so dass dem Patienten eine Stimulation unter diesen Umständen nur kurzzeitig zumutbar war (79,129).

Im Jahre 1958 wählte Furmann (42) erstmals den transvenösen Zugang für einen permanenten noch extrakorporalen Schrittmacher.

Für viele gilt der 8. Oktober 1958 als eigentliche Geburtsstunde der heutigen Schrittmachertherapie. A. Senning und R. Elmquist entschlossen sich am Karolinska-Hospital in Stockholm zur Implantation eines vollständig batteriegetriebenen Schrittmachers bei einem 43-jährigen Patienten mit bedrohlichen Adam-Stokes-Anfällen bei AV-Block III° nach Myokarditis. Das benutzte System entsprach in den Grundzügen den heutigen modernen Herzschrittmachern. Epikardiale Elektroden und ein in Epoxidharz gegossenes von Nickel-Cadmium-Batterien angetriebenes Aggregat kam zur Anwendung. Nach nur drei Stunden viel der erste Schrittmacher aus. Ein zweites Aggregat arbeitete immerhin neun Wochen zufrieden-stellend (33, 79).

In den Jahren nach 1958 wurden die Voraussetzungen für die weitere Verbreitung der Schrittmachertherapie geschaffen. Transvenöse intrakardiale Elektroden, subkutane Implantationstechnik (69) und Fortschritte der Energiebereitstellung ebneten der neuen

Behandlungsform den Weg (17,85). 1961 implantierte Sunder-Plassmann (116) die erste komplette Schrittmachereinheit in Deutschland.

Ein weiterer Meilenstein in der Herzschrittmachergeschichte war 1964 die Vorstellung eines Bedarfsschrittmachers (Demand Pacemaker im VVI-Modus) durch Castellanos (16), dessen Einsatz eine Erweiterung der therapeutischen Möglichkeiten bedeutete. Der erste Zweikammerschrittmacher im DVI-Modus wurde 1969 von B.U. Berkovits (10) vorgestellt. Dieser Schrittmachertyp basierte auf der Idee, eine Synchronisation von Kammer und Vorhof herbeizuführen und war somit Vorläufer für nachfolgende „AV-sequentielle-Systeme“. Durch je eine Elektrode im rechten Atrium und rechten Ventrikel war eine bifokale Stimulation möglich.

W. Greatbatch (46) gelang es 1972, ein zentrales Problem der bisherigen Schrittmachertechnologie zu lösen. Mit der Entwicklung der Lithium-Batterie steht erstmals eine Energiequelle zur Verfügung, die eine ausreichende Funktionsdauer und Sicherheit des Aggregats garantiert (47/72).

Neue Schrittmacher arbeiten mit Batterien, deren Anode aus Lithium besteht. Die Zusammensetzung der Kathode variiert. Die Vorzüge dieses Systems sind die hohe Energie, die hohe Batteriespannung, ein berechenbarer Spannungsverlauf, die gute Anpassung an jegliche Schrittmacherform sowie eine außerordentliche Zuverlässigkeit. Bei Implantationen von 1975-1978 trat bei 200.000 Implantationen nur ein einziger Batterieausfall auf (78).

Im Zuge der Neuerungen im Bereich der Elektrotechnik konnte eine stetige Reduzierung der Größe der Schrittmacheraggregate bei gleichzeitiger Zunahme der Leistungsfähigkeit erfolgen (47).

Seit Beginn der 90iger Jahre werden auch neue Indikationsfelder für die Schrittmacherimplantation erschlossen. Dazu gehörten unter anderem Versuche mittels spezieller Stimulationsformen (multisite Pacing, biaatriales Pacing) die Rezidivhäufigkeit von Vorhof-Tachyarrhythmien zu minimieren (6).

Seit 1995 steht als weitere Therapieoption bei linksventrikulärer Dysfunktion mit Linksschenkelblock die links- bzw. biventrikuläre Stimulation zur Verfügung. Die pathophysiologische Rationale dieser Stimulationsoption besteht in der Annahme, dass Patienten mit reduzierter Pumpfunktion (EF <35%), Linksschenkelblock (QRS >150 ms) und ausgeprägter sowie medikamentös therapierefraktärer Klinik (NYHA III-IV)

Einleitung

auf dem Boden einer verspäteten linksventrikulären Kontraktion mit entsprechend asynchroner Kontraktion aus hämodynamischer Sicht von einer Resynchronisation profitieren. Dabei stimuliert zusätzlich zur rechtsatrialen und rechtsventrikulären Elektrode eine dritte Elektrode, die über den Koronarvenensinus im Bereich des posterolateralen Areals des linken Ventrikels platziert wird, die freie Wand des linken Ventrikels. In bisherigen Studien (MUSTIC, MIRACLE, COMPANION (108, 22)) konnte neben der symptomatischen auch die prognostische Bedeutung dieser Therapieoption bei Herzinsuffizienz unterstrichen werden. Auf der Suche nach einer bestmöglichen Einstellung spielt insbesondere bei diesen Patienten die Optimierung des AV-Delays eine zentrale Rolle.

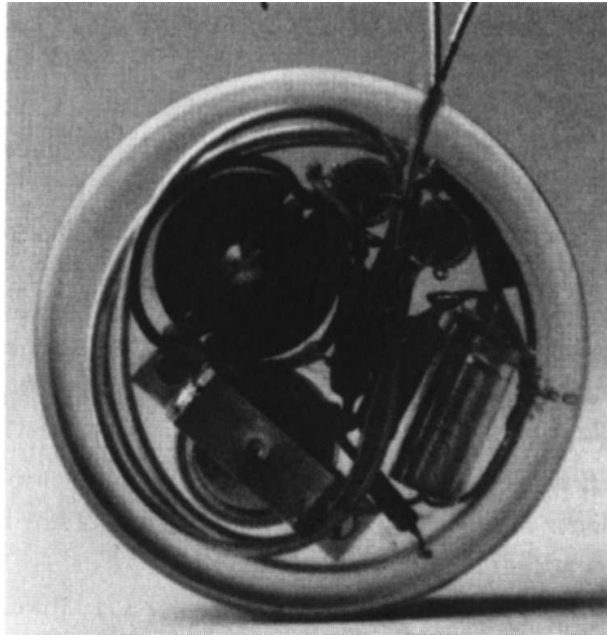


Abbildung 1 Erster vollimplantierbarer Herzschrittmacher (Senning, Elmquist 1958)

Geschichte des Herzschrittmachers

1746	Kardiale Reanimation durch elektrische Stimuli	Squires
1747	Beschreibung kreislaufbedingter Synkopen	Morgagni
1827/46	Syndrom der Bradykardie bedingten Synkope	Adam/Stokes
1932	Externe transthorakale Stimulation mit Hilfe einer Nadel	A. Hyman
1950	Externe transvenöse Stimulation mit Hilfe einer Elektrode im rechten Vorhof	I. C. Callaghan O. A. Hopps
1952	Externe transthorakale Stimulation mit Plattenelektroden	P. M. Zoll et al.
1958	Externe transvenöse Stimulation mit Hilfe einer Elektrode im rechten Ventrikel	S. Furmann et al.
1958	Implantierbarer, wieder aufladbarer Herzschrittmacher mit myokardialen Elektroden	A. Senning R. Elmquist
1960	Volltransistorisierter, batteriebetriebener fixfrequenter, implantierbarer Schrittmacher	W. Chardack W. Greatbatch
1963	Implantierbarer, vorhofgesteuerter Schrittmacher, transvenöser Zugang für implantierbare Aggregate	D.A. Nathan et al. Lagergren et al. Siddons et al.
1965	R-Wellen-getriggter Schrittmacher	Berkovits et al.
1969	Zweikammersysteme	Berkovits et al.
1972	Lithium-Batterien	Greatbatch
1974	Schrittmachercode	Parsonnet et al.
1976	Antitachykardie Systeme	Funke et al.
1980	Implantierbarer Cardioverter	Mirowski et al.
1983	QT-Schrittmacher frequenzadaptierend	Richards et al.
1983	Atemfrequenzgesteuerter frequenzadaptierender Schrittmacher	Rossi et al.
1994	Biventrikuläre Schrittmachersysteme	Bakker, Cazeau

1.1.3 AV-adaptive und sequentielle Stimulation

Vor der Einführung der Zweikammerschrittmachersysteme wurde ein großer Teil der Patienten mit VVI-Schrittmachern versorgt. Die hierbei unvermeidbare asynchrone Kontraktion von Vorhöfen und Ventrikel mit den Folgen hämodynamisch ungünstiger Wechsel der Ventrikelvolumina waren entscheidende Nachteile der Einkammerschrittmachertherapie (125). Patienten mit AV-Block sind bei intaktem Sinusknoten in der Lage, die Vorhoffrequenz entsprechend der körperlichen Belastung zu steigern. Aufgrund der atrioventrikulären Blockierung kann der Frequenzanstieg nicht auf die Ventrikel übertragen werden. Auch VVI-Schrittmacher sind nicht in der Lage, einen Kammerfrequenzanstieg durch Detektion der atrialen Erregung herbeizuführen, da eine Wahrnehmungsfunktion im Vorhof nicht vorhanden ist. Zwar sind heute die Probleme der Frequenzadaptation der Einkammerschrittmacher durch die Entwicklung frequenzadaptiver Systeme (VVIR) weitgehend überwunden, das Problem der asynchronen Kontraktion von Vorhof und Kammer besteht jedoch fort.

Seit den neunziger Jahren wächst der Anteil implantierter Zweikammerschrittmacher (DDD(R)) stetig an (alte BL: 1988 10,9%, 2001 59,5 %) (27) und seit 1994 kommen in Deutschland VDD(R)-Schrittmacher zum Einsatz. Sie arbeiten mit nur einer ventrikulär positionierten Sonde, deren proximaler im Vorhof frei flottierender Anteil aber durch eine zusätzliche Sensing-Funktion die Detektion von Vorhofpotentialen ermöglicht. Diese Systeme sind bei der Stimulation oberhalb der programmierten unteren Grenzfrequenz auf einen funktionstüchtigen Sinusknoten angewiesen, da sie selbst nicht im Atrium stimulieren können. Bei dieser Voraussetzung agieren sie bei AV-blockierten Patienten im funktionellen VAT-Modus, d.h. nach Detektion einer Vorhoferregung wird ein Erwartungsintervall gestartet. Kommt es innerhalb dieses Erwartungsintervalls nicht zu einer ventrikulären Aktion, wird ein ventrikulärer Stimulus abgegeben. Einen gesunden Sinusknoten vorausgesetzt arbeiten auch DDD(R)-Systeme im Falle von AV-Blockierungen in diesem Modus. Zusätzlich sind sie aber in der Lage, bei chronotroper Inkompetenz die Sinusknotenfunktion durch eine im Vorhof lokalisierte Elektrode zu ersetzen. Beide Schrittmachertypen zeigen bei der Behandlung des hochgradigen AV-Blocks gegenüber Einkammerschrittmachern eindeutige Vorteile hinsichtlich systolischer und diastolischer Funktion (71, 120).

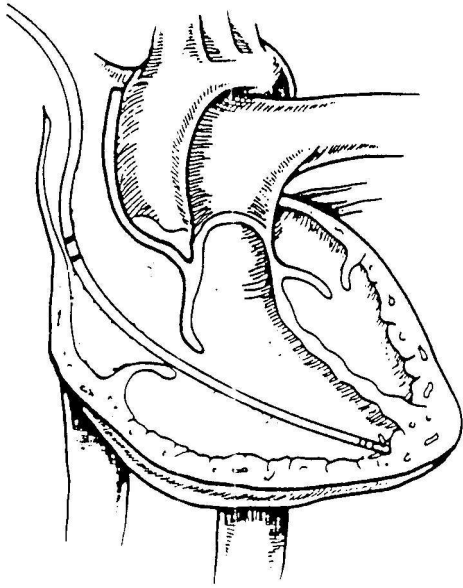


Abbildung 2 Elektrodenposition bei VDD-Schrittmacher

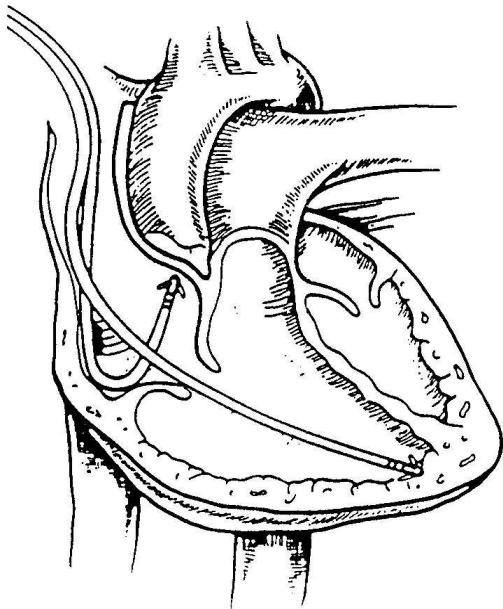


Abbildung 3 Elektrodenposition bei DDD-Schrittmacher

1.2 AV/PV-Delay Optimierung

Die Einführung der Zweikammerschrittmacher in den siebziger Jahren erfolgte unter dem Aspekt der hämodynamischen Verbesserung durch die AV-sequentielle Stimulation. Technisch umgesetzt wurde die Zweikammerstimulation zunächst in Form des DVI Modus. Diese Systeme waren jedoch nicht in der Lage, den Vorhof zu detektieren. Ein weiterer Nachteil dieser Stimulationsart war das fixe nicht programmierbare AV-Intervall von 150 ms, was technisch und durch Sicherheitsaspekte bedingt war. Erst mit der Einführung der DDD(R) Schrittmacher wurden auch die AV-Intervalle programmierbar (47).

Die hämodynamischen Vorteile der DDD Stimulation können nur dann voll genutzt werden, wenn das AV-Intervall den individuellen Gegebenheiten angepasst ist. Diese können mitunter interindividuell beträchtlich differieren (26, 91, 124).

In der täglichen Praxis wird häufig im einfachsten Fall die werkseitige Grundeinstellung des Schrittmachers mit dem werksseitig vorgegebenen AV-Intervall beibehalten, welches sich bei Herzfrequenzzunahme sukzessive bis zu einem Minimalwert verkürzt. Ob dieses technisch plausible Vorgehen sinnvoll ist, bleibt jedoch fraglich.

Eine Alternative besteht in der individuellen Anpassung des AV-Delays. Physiologisch gesehen ist die optimale AV-Überleitungszeit dann gegeben, wenn am Ende der atrialen Kontraktion (A-Welle des transmitralen/transtrikuspidalen Dopplerflusses) die Mitralklappe mit dem Beginn der isovolumetrischen Phase der Ventrikelkontraktion geschlossen wird. Zu kurze AV-Zeiten führen dazu, dass die Vorhöfe nach Beginn der LV Kontraktion gegen die bereits geschlossenen AV-Klappen (Mitralklappe und Trikuspidalklappe) kontrahieren („Vorhofpfröpfung“). Zu lange AV- Intervalle können eine prä systolische Mitralklappeninsuffizienz bedingen, zu einer Verkürzung der LV Füllungszeit und somit zu einem Abfall des Herzminutenvolumens führen (89, 90, 96, 125, 63, 24, 13, 12; 74).

Es gibt verschiedene Untersuchungsmethoden zur Erlangung eines optimalen AV-Intervalls unter Schrittmacherstimulation. Der Bogen spannt sich über die Radionukliduntersuchung, EKG-Analysen, die Echokardiographie bis zur Impedanz-echokardiographie (92, 93). Für die tägliche Arbeit sind einige dieser Methoden aufgrund des zeitlichen Mehraufwands kaum geeignet. Eine häufig in der täglichen Routine angewandte Methode ist die Bestimmung des optimierten AV-Intervalls über

die Dopplerechokardiographie. Ritter und Lemke einwickelten dazu eine Formel zur Berechnung des optimierten AV-Intervalls (101,123). Diese Methode wurde später von Dryander und Lemke modifiziert: Um ein optimiertes AV-Intervall zu berechnen wird ein langes AV-Intervall programmiert und per Doppleruntersuchung des transmitralen Flusses die Zeit zwischen dem ventrikulären Stimulus und dem Mitralklappenschluss bestimmt. Anschließend wird ein kurzes AV-Intervall (<150 ms) gewählt und wiederum die Zeit vom ventrikulären Stimulus bis zum Mitralklappenschluss bestimmt. Dieses Vorgehen ist bei der AV-sequentiellen Stimulation und der vorhofgesteuerten Stimulation gleich. Die Berechnung des optimierten AV-Intervalls erfolgt über die Formel:

$$AV_{\text{opt}} = AV_{\text{lang}} - AV_{\text{kurz}}$$

(AV_{opt} = optimiertes AV-Intervall; AV_{lang} = Zeit vom ventrikulären Stimulus bis zum Mitralklappenschluss bei der langen AV-Delay; AV_{kurz} = Zeit vom ventrikulären Stimulus bis zum Mitralklappenschluss bei der kurzen AV-Delay Einstellung) (31).

Das so erhaltene Delay soll der oben genannten Voraussetzung eines adäquaten Mitralklappenschlusses entsprechen. Entscheidender Nachteil dieser Methode ist die ausschließliche Anwendbarkeit bei Patienten mit hochgradigem AV-Block. Aus diesem Grund haben von Knorre und Ismer eine Methode entwickelt, bei der mittels transösophagealer EKG-Ableitung die intra- und interatrialen Leitungszeiten bestimmt werden (67). Aufgrund der schlechten Akzeptanz der Ösophaguselektrode und der damit verbundenen verminderten klinischen Anwendbarkeit ist an einen Routineeinsatz in der täglichen Praxis kaum zu denken.

Eine dritte Methode ist die "Approximierung" des AV-Delays nach Koglek und Suntinger, die allein mit Hilfe des Oberflächen EKGs auskommt (68). Bei dieser Methode kommt der Bestimmung der Strecke zwischen dem Ende der P-Welle und dem Beginn der isovolumetrischen Kontraktion, der mit dem Zeitpunkt der Kammerhauptschwankung gleichgesetzt wird, eine besondere Bedeutung zu. Durch Subtraktion einer empirisch gemessenen Konstante von 100 ms und erneuter Subtraktion des so gewonnenen Werts vom programmierten AV/PV-Delay erhält man

die zu programmierende AV-Zeit. Den Vergleichsstudien zufolge sollen die so ermittelten AV-Zeiten sehr gut mit der dopplersonographischen Methode nach Ritter übereinstimmen (68).

1.3 Systolische/Diastolische Funktion

Eine der häufigsten Ursachen für eine chronische kardiale Insuffizienz ist die Einschränkung der systolischen Funktion. Bei etwa einem Drittel der Patienten besteht allerdings eine rein diastolische Funktionsstörung (43). Ist die Überprüfung der systolischen Funktionsparameter anhand des „Cardiac outputs“ und der Ejektionsfraktion vergleichsweise einfach, so sind die Kriterien zur Beschreibung der linksventrikulären diastolischen Funktion nicht nur an ein oder zwei Parametern festzumachen. Charakterisiert ist die isolierte diastolische Dysfunktion durch ein normales enddiastolisches Füllungsvolumen, eine normale Auswurffraktion und ein normales oder vermindertes Schlagvolumen mit erhöhten enddiastolischen Füllungsdrücken (113). Die Ursache liegt dabei in einer Verminderung der Ventrikeldehnbarkeit. Dabei unterscheidet man Relaxationsstörungen, die zu einer Verlangsamung des frühdiastolischen Druckabfalls und damit zu einer Abnahme der frühdiastolischen Füllungsgeschwindigkeit führen, von Compliancestörungen, die eine Veränderung der druckpassiven, elastischen Eigenschaften des Herzmuskels aber auch einiger extrakardialer Größen (z.B. Perikard) beinhalten und sich vor allem gegen Ende der diastolischen Füllung nach Beendigung der aktiven Relaxationsphase bemerkbar machen (113).

Zur Differenzierung diastolischer und systolischer Funktionsstörungen sind eine Reihe von Untersuchungen möglich (84). Eine nicht invasive und häufig angewandte Methode ist die Echokardiographie. Anhand dopplerechokardiographischer Messungen des transmitralen Flusses ist auch eine Unterscheidung von frühdiastolischen Relaxationsstörungen und spät-diastolischen Compliancestörungen möglich (43).

1.4 Fragstellungen und Arbeitshypothesen, Methodenwahl, Abgrenzung zu anderen Arbeiten (Versuche der AV-Optimierung)

Im Rahmen der Arbeit wurden die durch Stimulation evozierten ventrikulären Potentiale, die Elektromechanik sowie die systolische und diastolische linksventrikuläre Funktion ermittelt.

Es wurden folgende Fragestellungen formuliert.

1. Welche Werte nehmen die Kenngrößen des evozierten Potentials, der evozierten Elektromechanik und der systolischen und diastolischen Funktion in Abhängigkeit des AV-Delays an ?
2. Wie verhalten sich die Kenngrößen des evozierten Potentials, der evozierten Elektromechanik bei fest eingestelltem AV-Delay unter Belastungsbedingungen?
3. Sind die Kenngrößen des evozierten Potentials, der evozierten Elektromechanik und der systolischen und diastolischen Funktion der Patientengruppe unter Belastung mit denen des Probandenkollektivs unter Belastung vergleichbar ?
4. Verändern sich die Parameter des evozierten Potentials, der evozierten Elektromechanik und der systolischen u. diastolischen Funktion bei Patienten während eines Beobachtungszeitraums von 6 Monaten nach Schrittmacher implantation?

Spezielle Fragestellungen:

1. Wie groß sind die individuellen Unterschiede der Preejektions-Periode (PEP) im interindividuellen Patientenkollektiv?
2. Wie groß sind die interindividuellen Unterschiede der PEP im Probandenkollektiv?

Die Ziele dieser Untersuchung bestanden darin, die oben genannten Parameter zunächst rein deskriptiv zu erfassen. Des Weiteren sollten die Ergebnisse mit den Ergebnissen bisheriger Studien verglichen werden. Eine Abgrenzung zu dem ganz überwiegenden Teil der bisherigen Studien besteht darin, dass eine dynamische Belastung unter annähernd physiologischen Bedingungen durchgeführt wurde (körperliche Belastung in halbaufrechter Position im Gegensatz zu pharmakologischen Belastungsuntersuchungen

Einleitung

bzw. Frequenzanstieg durch schrittweise Anhebung der Interventionsfrequenz des Schrittmachers).

Des Weiteren sind in bisherigen Studien nur selten Verlaufskontrollen durchgeführt worden und es bleibt fraglich, ob die Wahl des Untersuchungszeitpunkts nach Schrittmacherimplantation die Optimierung des AV-Delay beeinflusst.

Zudem stellt sich die Frage, ob heutige Schrittmachersysteme der physiologischen Dynamik der oben genannten kardialen Funktionsparameter ausreichend Rechnung tragen?

2 Methodik

2.1 Allgemeines

Im Rahmen der Untersuchung wurden Parameter des evozierten ventrikulären Potentials, Parameter der linksventrikulären evozierten Elektromechanik sowie der linksventrikulären systolischen und diastolischen Funktion erhoben. Die erhaltenen Ergebnisse wurden in der Patientengruppe auf Veränderungen bei unterschiedlichen PV-Delay Einstellungen, sowie im Vergleich zwischen Ruhe- und Belastungsbedingungen untersucht. Zudem wurde die Langzeitstabilität der Werte mittels Belastungsuntersuchungen kurz nach der Schrittmacherimplantation sowie nach 3 und 6 Monaten untersucht.

2.2 Patienten

Es wurden 16 Patienten und 13 Probanden einer echokardiographischen Untersuchung unterzogen.

Die Ein- und Ausschlusskriterien zur Aufnahme als Studienpatient waren wie folgt:

1. AV-Block III° oder AVB II° Typ Mobitz II entsprechend der Indikation zur Implantation eines Schrittmacheraggregates, nachgewiesen im präoperativ durchgeführten 12-Kanal EKG
2. mehr als 90% ventrikuläre Stimulation, belegt durch Holterdaten der entsprechenden Schrittmacher bei allen Kontrollen
3. Ausschluss chronotroper Inkompetenz, entsprechend der Definition des American College of Cardiology/American Heart Association (97):
Unfähigkeit unter maximaler körperlicher Belastung 85% der zu erwartenden altersabhängigen maximalen Herzfrequenz zu erreichen
4. ausreichenden körperlichen Verfassung zur Durchführung einer ergometrischen Belastung

Alle Patienten waren in einem Zeitraum von 08/1996-01/1998 erstmals mit einem Herzschrittmacher versorgt worden. Folgende Schrittmachertypen wurden implantiert:

Schrittmacher	Firma	Typ	Anzahl
Saphir II	Vitatron	VVDR	1
Diamond II	Vitatron	DDDR	9
Dromos DR	Medtronic	DDDR	3
Trilogy DR	St. Judes Medical	DDDR	1
Chorum RM	Ela-Medical	DDDR	1

Tabelle 1 verwendete Schrittmacheraggregate

Nach der ersten postoperativen Schrittmacherkontrolle zeigten alle Patienten normale Reizschwellen bei radiologisch korrekter Lage der atrialen und ventrikulären Elektroden. Eine Elektrodendislokation wurde bei einem Patienten mit VDD Schrittmacher ein Monat nach Implantation diagnostiziert. Die zuvor erhobenen Daten wurden verworfen und ein neues Follow-Up ab Elektrodenrevision begonnen. Bis zum Ende der jeweils 6 Monate dauernden Beobachtung sah das Studienprotokoll keine weiteren Umprogrammierungen der Schrittmacher vor.

Die Patienten setzten sich aus 6 Frauen und 10 Männern mit einem Durchschnittsalter von 64,8 Jahren (+/-11,85; Streubreite von 37 bis 85 Jahren) zusammen. Bei 15 Patienten bestand die Diagnose AV-Block III, bei einer Patientin die Diagnose eines AVB II Typ Mobitz II. Für 15 Patienten war es die erste Implantation eines Schrittmacheraggregates, eine Patientin war bereits vor der Versorgung mit einem Schrittmacheraggregat mit einem implantierbaren Cardioverter-Defibrillator (ICD) ausgestattet.

	Einheit	Ø	Stabw	Min	Max
Alter	Jahre	64,8	11,85	37	85
Gewicht	kg	75,2	11,7	60	103
Größe	cm	170,3	7,3	161	181
RR in Ruhe systol.	mmHg	131	20,9	104	169
RR in Ruhe diastol.	mmHg	86	12	72	112

Tabelle 2 Allgemeine Daten der Patientengruppe

Es wurden Parameter, die Einfluss auf die systolische und diastolische Funktion haben könnten, zur Beschreibung der untersuchten Personen herangezogen, um ggf. die Ergebnisse mit denen anderer Untersucher vergleichen zu können. Dazu gehören die genaue Analyse der verbliebenen intrinsischen atrioventrikulären (AV)-Überleitung und einer gegebenenfalls vorhandenen Mitralklappeninsuffizienz.

Klassifizierung der atrioventrikulären intrinsischen Überleitung:

1. permanenter AVB III , mit konstanten evozierten Kammerkomplexen im gesamten Spektrum der untersuchten AV-Intervalle (80-220 ms)
2. übergeleitete Kammereigenaktionen bei einer PV-Zeit zwischen 200-220ms
3. übergeleitete Kammereigenaktionen bereits ohne Verlängerung der PV-Zeit

11 von 16 Patienten zeigten danach im gesamten Spektrum der programmierten PV-Intervalle keine intrinsische Überleitung gemäß Punkt 1, 4 Patienten zeigten eine intrinsische Überleitung gemäß Punkt 2, und 1 Patient wies eine Überleitung gemäß Punkt 3 auf. Bei 3 Patienten ohne eigene Überleitung in Ruhe trat während der Belastungsuntersuchung eine Überleitung mit nachfolgenden Fusionsschlägen und ventrikulären Eigenaktionen auf. Beim Auftreten von Fusionsschlägen oder Eigenaktionen wurde die Untersuchung abgebrochen, so dass ausschließlich schrittmacherstimulierte Kammeraktionen ausgewertet wurden.

Semiquantifizierung der Mitralklappenregurgitation:

- 0 keine Regurgitation
- 1 minimale Regurgitation
- 2 geringe hämodynamisch nicht wirksame Regurgitation
- 3 deutliche hämodynamisch wirksame Mitralklappeninsuffizienz
- 4 hochgradige Mitralklappeninsuffizienz

Gemäß dieser Klassifikation zeigte sich bei 10 Patienten keine echokardiographisch darstellbare Regurgitation, bei zwei Patienten wurde eine minimale Regurgitation gemäß Punkt 1 und bei 4 Patienten eine geringe hämodynamisch nicht wirksame Regurgitation gemäß Punkt 2 nachgewiesen. Höhergradige Regurgitationen wie auch andere die Hämodynamik beeinflussende Klappenvitien fanden sich nicht.

Bei allen Patienten wurden zu Beginn der Untersuchung wesentliche strukturelle linksventrikuläre Parameter und die linksventrikuläre (LV) Pumpfunktion bestimmt.

	Einheit	Ø	Stabw	Min	Max
LA	mm	33,8	7,3	23,8	44,3
LVEDD	mm	54,9	10,4	41,1	71,5
LVEF	%	50,7	11,9	24	70
IVSD	mm	10,6	2,9	7,5	17,3
FS	%	28	8,2	17,9	46,4
Ruhe HF	Bpm	70,6	10,2	56,6	89,6

Tabelle 3 Echokardiographische Parameter der Patientengruppe (LA = Durchmesser des linken Atrium; LVEDD = Enddiastolischer Durchmesser des linken Ventrikels; LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; IVSD = diastolischer Durchmesser des Kammerseptums; FS = Fractional shortening, HF= Herzfrequenz)

Die linksventrikulären Parameter wurden im M-Mode erhoben und die Errechnung der LV-Pumpfunktion erfolgte basierend auf der Scheibchensummationsmethode nach Simpson (82).

Erkrankung	Anzahl der Patienten
Arterielle Hypertonie	6
COPD	1
Diabetes Mellitus	3
Herzinsuffizienz (NYHA I-II)	6
Kardiomyopathie	1
KHK	5
Z.n. Myokarditis	1

Tabelle 4 Begleiterkrankungen und Anzahl der betroffenen Patienten

Während der Untersuchungen waren einige Patienten wegen ihrer Begleit- und Grunderkrankungen medikamentös behandelt. Die Medikation wurde in allen Fällen nicht unterbrochen und war wie folgt verteilt.

Medikament	Anzahl der Patienten
β-Blocker	8
Biguanide	1
Ca-Kanal Blocker	3
Digitoxin/Digoxin	5
Diuretika	4
Inhalative β ₂ Sympathomimetika	1
Sulfonylharnstoffe	2
ASS	7

Tabelle 5 Medikation der Patientengruppe

2.2.1 Probanden

13 Probanden im Alter zwischen 24 und 54 Jahren (\bar{x} 28,5, \pm 7,8) mit überdurchschnittlicher körperlicher Leistungsfähigkeit wurden einmalig echokardiographisch und elektrokardiographisch sowohl in Ruhe als auch unter Belastung untersucht. Dabei wurden die gleichen Parameter wie bei den zuvor untersuchten Patienten erhoben. Diese Gruppe diente dazu, das Verhalten der untersuchten systolischen und diastolischen Funktionsparameter bei herzgesunden Menschen zu erheben. Ein direkter Vergleich zwischen Patienten und Probanden wurde aufgrund der erheblichen Unterschiede der Gruppen (Alter, körperliche Fitness, Grunderkrankungen) nicht angestrebt. Alle Probanden waren zum Zeitpunkt der Untersuchung ohne medikamentöse Therapie und berichteten, keine kardialen Grunderkrankungen zu haben.

	Einheit	Ø	Stabw	Min	Max
Alter	Jahre	28,5	7,8	24	54
Gewicht	Kg	76	11	57	103
Größe	cm	182	7,3	173	191
RR in Ruhe sys	mmHg	132	13	105	155
RR in Ruhe dias	mmHg	74	12	58	87

Tabelle 6 Allgemeine Daten der Probanden

Eine vor der Belastung durchgeführte Echokardiographie ergab folgende Werte:

	Einheit	Ø	Stabw	Min	Max
LA	mm	31,9	4,4	25	38
LVEDD	mm	50,7	4,4	43	56
LVEF	%	70,3	4,8	64	75
IVSD	mm	9	1,6	8	15
FS	%	34,2	6,2	24,3	45
Ruhe HF	Bpm	81	17	58	106

Tabelle 7 Echokardiographische Parameter der Probandengruppe

Die linksventrikulären Parameter wurden im M-Mode erhoben und die Errechnung der LV-Pumpfunktion erfolgte mittels der Scheibchensummationsmethode nach Simpson (82).

2.3 Verwendete Schrittmacher und Programmierung

Die Schrittmachersysteme, mit denen die Patienten unabhängig von dieser Untersuchung versorgt worden waren, stellten Zweikammerschrittmacher des DDD- und des VDD Typs dar. In allen Fällen wurde eine PV-Delay Grundeinstellung wie in 2.5.1.1. beschrieben (s. dort) vorgenommen und nicht frequenzadaptiert programmiert. Zusätzlich wurde im Rahmen der 2. und 3. Kontrolle eine Anpassung der Reizschwelle durchgeführt. Sonstige Parameter entsprachen der Grundeinstellung der Geräte.

Methodik

	Einheit	Diamond II	Saphir II	Dromos DR	Trilogy DR+	Chorus RM
Betriebsart		DDDR	VDDR	DDDR	DDDR	DDDR
Obere Grenzfrequenz	/min	140	140	160	120	120
Untere Grenzfrequenz	/min	60	60	60	60	60
Impulsamplitude Atrium	V	3,8	3,8	4,8	4	3,5
Impulsdauer Atrium	ms	0,4	-----	0,5	0,4	0,37
Stimulationspolarität Atrium		unipolar	-----	unipolar	bipolar	unipolar
Empfindlichkeit Atrium	mV	1	0,25	1,5	0,5	1
Sensing-Polarität Atrium		unipolar	bipolar	unipolar	bipolar	unipolar
Impulsamplitude Ventrikel	V	3,8	3,8	4,8	5	3,5
Impulsdauer Ventrikel	ms	0,4	1,4	0,5	0,4	0,37
Stimulationspolarität Ventrikel		unipolar	unipolar	unipolar	bipolar	unipolar
Empfindlichkeit Ventrikel	mV	2	2	2,5	2	2,2
Sensing-Polarität Ventrikel		unipolar	unipolar	unipolar	bipolar	unipolar
maximales AV-Delay	ms	180	-	160	160	156
minimales AV-Delay	ms	90	-	75	80	56
maximales PV-Delay	ms	140	140			
minimales PV-Delay	ms	50	50			

Tabelle 8 Grundeinstellung der verwendeten Schrittmacher

2.3.1 Diamond II

Beim Schrittmachertyp Diamond II handelt es sich um einen frequenzadaptiven Zweikammerschrittmacher mit zwei Elektroden, die im Atrium und Ventrikel positioniert sind (siehe Abb.3).

Hinsichtlich der Programmierung des AV-Delays sind mehrere Optionen möglich. Die werksseitige Grundeinstellung beinhaltet ein frequenzadaptives AV-Delay. Unter der Vorstellung eines sich bei gesunden Herzen unter zunehmender Belastung stetig verkürzenden P-R Intervall, geht man hier von einem variabel einstellbaren maximalen AV-Delay (Grundeinstellung 180 ms bei HF von 60/min) in Ruhe aus, welches sich entsprechend der gesteigerten Herzfrequenz vermindert.

Daneben ist eine Einstellung des AV-Zeiten auf „fest“ möglich, so dass keine frequenzadaptive Verkürzung stattfindet. Diese Einstellung wurde bei unseren Patienten vorgenommen, um zum einen die Abhängigkeit der Variablen von unterschiedlichen fest eingestellten AV-Delays unabhängig von der Herzfrequenz (Ruheuntersuchung; 2.5.1.1.) zu untersuchen und um zum anderen eine mögliche Veränderung der Variablen unter Belastung (Belastungsuntersuchung 2.5.1.2.) unabhängig von variierenden AV-Delays zu betrachten.

Die grundsätzliche Möglichkeit einer AV-Hysterese wurde bei allen Geräten deaktiviert.

2.3.2 Saphir II

Der Saphir II ist ein Zweikammerschrittmacher mit einer VDD-Elektrode (s. Abb. 2). Durch die fehlende Stimulationsmöglichkeit im Atrium ist keine sequentielle atrioventrikuläre Stimulation möglich. Alle ventrikulären Stimulationen oberhalb der programmierten Grundfrequenz sind somit bei intakter Wahrnehmung von P-Wellen getriggert. Die sonstige Funktionsweise entspricht im Wesentlichen dem Modell Diamond II.

2.3.3 Dromos DR

Der Herzschrittmacher Dromos DR ist ebenfalls ein Zweikammerschrittmacher mit zwei Elektroden und frequenzadaptiver Funktion. Hinsichtlich der werksseitigen Grundeinstellung unterscheidet sich das AV-Delay von den zuvor genannten Modellen. Sechs Herzfrequenzbereichen werden ein festes individuell programmierbares AV-Intervall zugeordnet, um eine unabhängige Optimierung der AV-Zeit für sechs Frequenzbereiche zu ermöglichen.

Ein Aussetzen dieser frequenzadaptiven Programmierung und die Festsetzung eine für alle Frequenzen konstanten AV-Intervall ist möglich und wurde in allen Fällen durchgeführt.

2.3.4 Trilogy DR+

Beim Modell Trilogy DR handelt es sich um einen Zweikammerschrittmacher mit zwei Elektroden. Hinsichtlich der werksseitigen Grundeinstellung der AV-Intervalle gibt es einige Unterschiede zu den oben genannten Modellen. Dieser Schrittmacher ermöglicht eine getrennte Programmierung von stimulierter (AV-Intervall) und wahrgenommener (PV-Intervall) maximaler AV-Zeit, ohne dass eine feste Differenz zwischen beiden Werten besteht. Die Funktionen „AV-Hysterese“ und „frequenzadaptives AV-Intervall“ wurden nicht aktiviert.

2.3.5 Chorus RM 7034

Dieser Schrittmacher ist ein Zweikammerschrittmacher mit zwei Elektroden.

Im DDD-Modus kann ein maximales und minimales AV-Intervall programmiert werden. Bei Frequenzen unterhalb von 78 bpm gilt das maximale AV-Delay, im Bereich oberhalb einer Frequenz von 142 gilt das minimale AV-Delay. Im dazwischen liegenden Frequenzbereich wird das AV-Delay anhand des angegebenen maximalen und minimalen Werts extrapoliert. Zudem ist eine frei programmierbare AV-Intervall-Verlängerung zu einzustellen, die im Falle einer atrialen Stimulation zur berechneten AV-Zeit addiert wird, um die unterschiedlichen elektromechanischen Latenzen bei spontaner und schrittmacherstimulierter atrialer Depolarisation zu kompensieren.

Insgesamt ist einschließlich „AV-Verlängerung“ eine maximale AV-Zeit von 250ms programmierbar. Auch bei diesem Aggregat wurde die AV-Zeit auf fixe Werte programmiert.

2.4 Geräte und Aufbau

Für alle echokardiographischen Untersuchungen wurde ein Ultraschallgerät der Firma Vingmed, Modell CFM 750, benutzt. Der Schallkopf mit einer Frequenz von 2,5 MHz stand zur kombinierten Doppler- und 2D-echokardiographischen Untersuchung zur Verfügung. Zudem war eine farbcodierte Duplexsonographie in R-Wellen-getriggelter „Cine-Loop“ Darstellung möglich. Die analogen Bilder konnten nach Sichtung auf dem Monitor des Ultraschallgerätes mittels eines Fußpedals auf eine digitale Einheit bestehend aus einem Apple-Macintosh-System übertragen werden. Die Bilder wurden dort mit Hilfe eines Optical-Disc-Laufwerks auf austauschbare Speichermedien mit einer Kapazität von 2,6 Gigabyte aufgezeichnet. Zur Verwaltung der Daten und zur späteren Auswertung der Bilder diente die „EchoPac©“ Software Version 5.4.4. der Firma GE Vingmed Ultrasound. Auf diesem Wege war eine Darstellung im „Quadscreen“ Format mit bis zu 4 Standbildern oder bis zu 4 simultan und synchronisiert laufenden Bildschleifen auf einem Monitor möglich.

Zur EKG-Registrierung wurde ein 12-Kanal-EKG eingesetzt, welches die simultane Darstellung von 6 Ableitungen auf einem Monitor ermöglichte und die aktuelle Herzfrequenz anzeigte. Zudem wurden zu jedem Echobild simultan die Extremitäten- und Brustwandableitungen auf Papier mit einem Vorschub von 50mm/s aufgezeichnet.

Zur körperlichen Belastung diente eine Stress-Echo-Liege des Typs Ergoline 900 EL. Dieses Gerät bestand aus einer programmierbaren Steuereinheit, einer auf die individuelle Körpergröße anpassbaren Liege mit eingebautem Echofenster und anliegenden Haltegriffen sowie einer integrierten vollautomatischen Blutdruckmessung.

In einem Bereich von 30 bis 130 Umdrehungen/Minute konnte eine konstante Belastung gewährleistet werden. Die Belastungsstufen und -intervalle waren frei programmierbar und wurden wie weiter unten beschrieben eingestellt. Ebenso konnten obere und untere Grenzwerte für den systolischen und diastolischen Blutdruck sowie für die Herzfrequenz eingegeben werden, die entsprechend der Abbruchkriterien programmiert wurden.

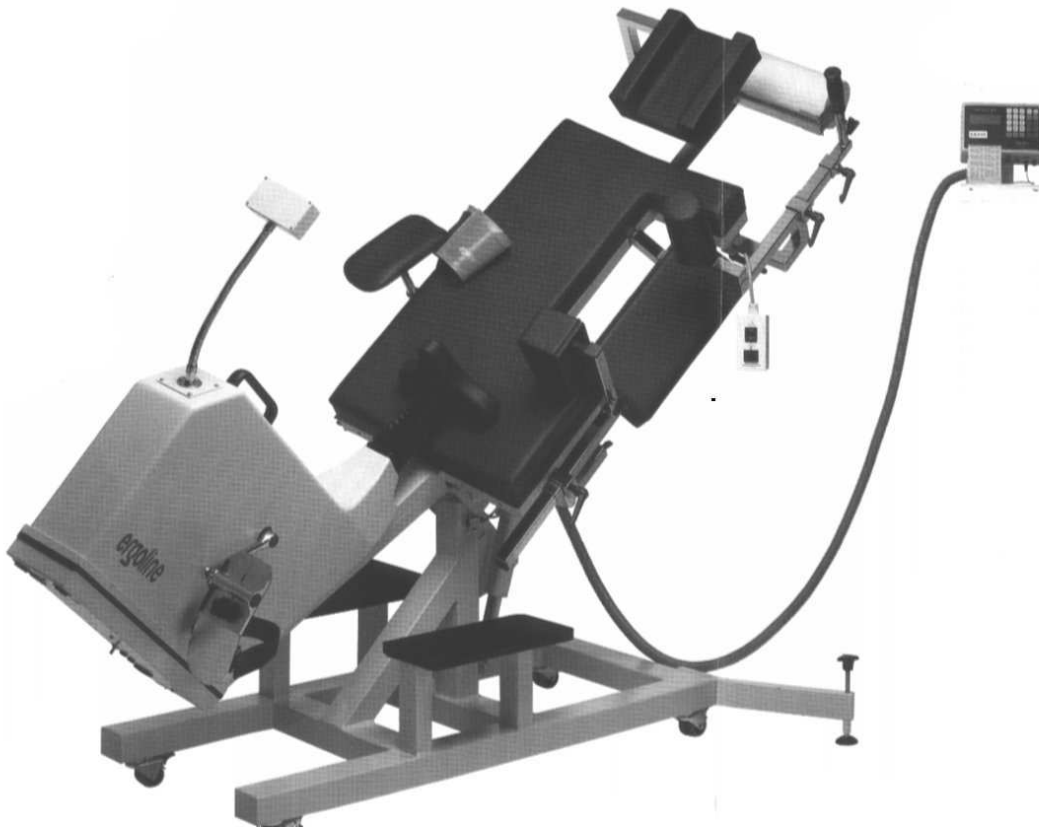


Abbildung 4 verwendete Stress-Echo-Liege

2.5 Untersuchung

2.5.1 Patientenuntersuchung

Im Rahmen dieser Studie wurden die Patienten an drei Terminen jeweils im Abstand von drei Monaten beginnend mit dem ersten Termin nach der ersten postoperativen Schrittmacherkontrolle untersucht. Vor der eigentlichen Testung wurden die Einschlusskriterien überprüft und die teilnehmenden Personen mündlich über Ziele und Ablauf der anschließenden Untersuchungen aufgeklärt. Eine kurze Anamnese mit einem Schwerpunkt auf kardiale Grunderkrankungen und kardiospezifische Pharmakotherapie wurde durchgeführt und in einigen Fällen retrospektiv durch Nachfrage beim behandelnden Hausarzt sowie durch Einblick in Patientenakten ergänzt.

Nachfolgend wurde mit der echokardiographischen Untersuchung in Ruhe zwecks Bestimmung der echokardiographischen Parameter sowie zwecks Ermittlung eines optimierten PV-Delays begonnen (siehe 2.5.1.1). Anschließend wurde die erste Belastungsuntersuchung durchgeführt. Nach 3 bzw. 6 Monaten wurden nochmals die echokardiographischen Parameter bestimmt und jeweils eine weitere Belastungsuntersuchung durchgeführt.

2.5.1.1 Ruheuntersuchung der Patienten

Insgesamt nahmen 16 Patienten an der Ruheuntersuchung teil. Der erste Teil der Untersuchung bestand in der Eruiierung der Messung der kardialen 2D und M-Mode-Parameter (LA = Durchmesser des linken Atrium; Ao = Durchmesser der Aortenwuzel; AoSep = Aortenklappenseparation; LVEDD = Enddiastolischer Durchmesser des linken Ventrikels; LVESD = Endsystolischer Durchmesser des linken Ventrikels; LVPWD = Diastolischer Durchmesser der posterioren Wand des linken Ventrikels; LVPWS = Systolischer Durchmesser der posterioren Wand des linken Ventrikels; IVSD = Diastolischer Durchmesser des Kammerseptums; IVSS = Systolischer Durchmesser des Kammerseptums; FS= Fractional shortening). Dazu wurden in der parasternalen langen Achse je ein M-Mode-Bild auf Höhe der Aortenklappe, der Mitralklappe und des linken Ventrikels abgeleitet entsprechend den Richtlinien der American Society of Echocardiography (107). Die apikale zweidimensionale Darstellung erfolgte ebenfalls gemäß den Empfehlungen der American Society of Echocardiography im 4-Kammerblick, 2-Kammerblick und im 3-Kammerblick (RAO-Äquivalent). In jeder Ebene wurde ein R-Wellen getriggert Herzzyklus in „Cine-Loop“- Technik (Endlosschleife) aufgezeichnet und anschließend mit Hilfe rechnergestützter planimetrischer Verfahren in der 4-Kammer-Ebene durch Ermittlung des endsystolischen und des enddiastolischen linksventrikulären Volumens die linksventrikuläre Ejektionsfraktionen bestimmt (35). Optional wurden bei vorhandenen Klappenvitien Farbdoppler-Untersuchungen durchgeführt und gegebenenfalls der Grad der Regurgitation entsprechend den oben genannten Kriterien quantifiziert (siehe 2.2). Alle diese Untersuchungen wurden beim 2. und 3. Termin wiederholt.

In einem zweiten Teil wurden bei allen Schrittmachern das PV-Delay von der Einstellung „frequenzadaptiv“ (Grundeinstellung) auf „fest“ verändert und das niedrigste einstellbare PV-Delay (50-80 ms) ausgewählt. Ein parallel laufendes 12-Kanal-EKG mit Monitor und Papieraufzeichnung ermöglichte den eindeutigen Ausschluss von nicht schrittmacherevozierten Potentialen und vorhofstimulierten Aktionen. Mit dem niedrigsten PV-Delay beginnend wurde das PV-Delay schrittweise um 20 ms bis zu einer Gesamtdauer von 180-220ms (abhängig vom Schrittmachertyp) verlängert. Für jedes so eingestellte PV-Delay wurde jeweils ein Dopplerbild des transaortalen und des transmitralen Flussprofils aufgezeichnet. In beiden Fällen wurden die Klappenebenen senkrecht von apikal angelotet und entsprachen hinsichtlich Schallkopfposition und Platzierung des „Sample Volumes“ im Falle der „pulsed-wave“ Technik den Empfehlungen der Gesellschaft für Herz- und Kreislaufforschung e.V. (82). Nach Zusammenschau aller so ermittelten Dopplerbilder wurde das für den Patienten günstigste PV-Delay ausgewählt. Hauptkriterium war dabei ein möglichst kurzes AV-Delay jedoch ohne Kompromittierung der A-Welle durch eine vorzeitige Kammeraktion zu programmieren und damit möglichst lange diastolische Füllungszeiten zu erzielen. Dieses individuell angepasste PV-Delay sowie die Programmierung des PV-Delays auf „fest“ wurden während der gesamten Studiendauer beibehalten.

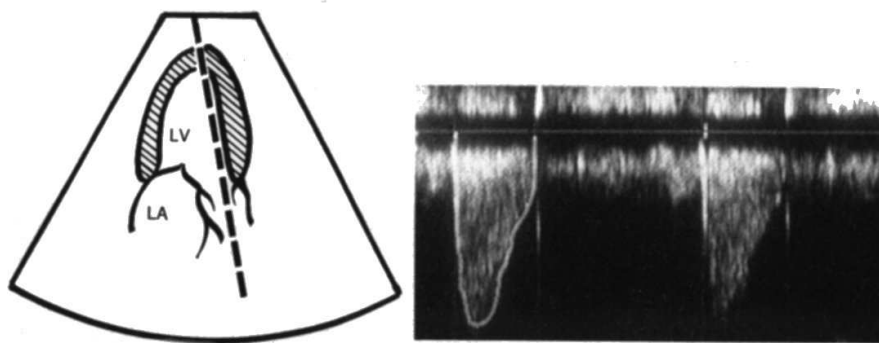


Abbildung 5 CW-Doppler des transaortalen Flussprofils

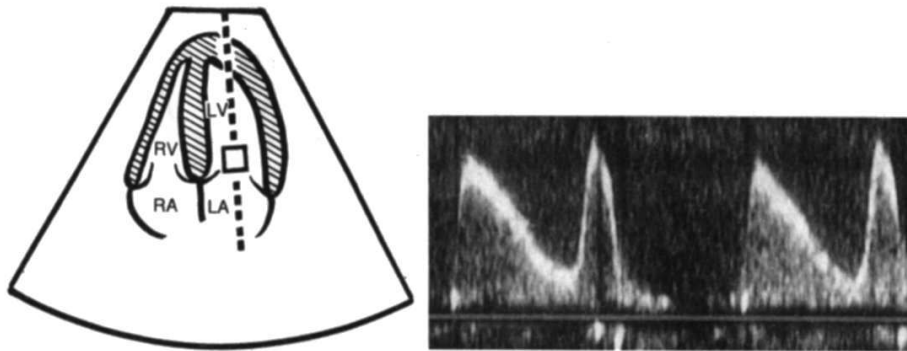


Abbildung 6 PW-Doppler des transmitralen Flussprofils

2.5.1.2 Belastungsuntersuchung der Patienten

Im anschließenden dritten Teil der Belastungsuntersuchung nahmen die Patienten auf einer Stress-Echo-Liege Platz, die es erlaubte, sie während der Belastung in variabler halbsitzender und linksgelagerter Position zu untersuchen, um somit eine optimierte Schallbarkeit zu erreichen. Zusätzlich zum simultan gemessenen EKG des Echogerätes wurde ein 12-Kanal-EKG mit der Möglichkeit einer Online-Monitordarstellung und einer Papierregistrierung angelegt. Noch vor Beginn der Belastung wurden in Ruhe Dopplerbilder des transaortalen und transmitralen Flussprofils aufgezeichnet sowie der Blutdruck und die Herzfrequenz registriert. Mit Beginn der Belastung wurde bei jeder Steigerung der Herzfrequenz um 20, 40, 60 und 80 bpm die oben genannte Untersuchungssequenz wiederholt. Die Liege konnte in zwei Ebenen durch eine Kabelfernsteuerung auch während der Belastung justiert werden. Zu den Untersuchungen wurde der Patient aus seiner Rückenlageposition in eine Linkslageposition gekippt, ohne dass eine Unterbrechung der Belastung notwendig wurde. Nach der Echokardiographie wurden die Patienten bis zum Erreichen des nächsten Intervalls zurück in die Rückenlage gefahren, da die Belastung mit zunehmender Dauer in Linkslageposition als unangenehm empfunden wurde. Die Belastung wurde jeweils im Abstand von 2 Min. um 15 Watt gesteigert, wobei mit 20 Watt als erster Belastungsstufe begonnen wurde. Bei jeder Steigerung wurden die aktuellen Blutdruckwerte und Herzfrequenzen registriert.

Folgende Abbruchkriterien wurden festgelegt:

1. Erreichen der vom Schrittmacher programmierten oberen Grenzfrequenz und der damit verbundenen schrittmacherbedingten Überführung in einen 2:1 Wenckebach-Block
2. Erreichen der submaximalen Herzfrequenz (200-Alter)
3. Angina Pectoris
4. Körperliche Erschöpfung
5. ST-Streckensenkungen $> 0,1$ mV
6. Hypotension mit RR-Abfall von 20 mmHg
7. Hypertension mit RR systolisch >220 mmHg oder RR diastolisch >110 mmHg

In der Nachbelastungsphase wurden die Patienten gebeten, für weitere 2 min bei minimaler Belastung die Ergometrie fortzusetzen, um Muskelverspannungen vorzubeugen. Während dieser Zeit wurde das EKG Monitoring beibehalten, aber keine weiteren echokardiographischen Daten akquiriert.

2.5.2 Follow-Up Untersuchung

Unter Beibehaltung der Schrittmacherparameter wurden zwei weitere Untersuchungstermine jeweils drei bzw. sechs Monate nach Implantation anberaumt. Sie beinhalteten wiederum die Erhebung der Routineparameter wie oben beschrieben wie auch eine erneute Belastung mit identischen Bedingungen wie zuvor. Eine Echokardiographie unter Ruhebedingungen bei unterschiedlichen PV-Delay-Einstellungen wurde nicht mehr vorgenommen.

2.5.3 Probandenuntersuchung

13 Probanden wurden im Rahmen dieser Untersuchung einmalig einer Belastungsuntersuchung unterzogen. Die Diagnostik entsprach im Wesentlichen der Belastungsuntersuchung der Patienten. Unterschiede gab es hinsichtlich der Belastungsstufen, die mit 30 Watt begannen und danach alle zwei Minuten um jeweils 30 Watt gesteigert wurden. Die echo- und elektrokardiographische Dokumentation entsprach der Patientengruppe.

2.6 Auswertung

Die Auswertung erfolgte mit Hilfe der EchoPac Software rechnerunterstützt. Die 2-dimensionalen Bilder wurden entsprechend den Empfehlungen der American Society of Echocardiography ausgewertet (82). Die Berechnung der linksventrikulären endsystolischen und enddiastolischen Volumina erfolgte auf der Basis der Scheibchensummationsmethode nach Simpson. Daraus wurde die jeweilige Ejektionsfraktion berechnet. Die Echobilder wurden nur ausgewertet, wenn im simultan registrierten EKG ausschließlich schrittmacherevozierte Aktionen vorlagen. Dies wurde sowohl anhand der Morphologie der Kammerhauptschwankung als auch anhand der Erregungsrückbildung verifiziert.

Folgende tabellarisch aufgeführten Variablen wurden ausgewertet.

Variable	Erklärung	Einheit
I(Q)RI	Intervall vom Impuls des Schrittmachers resp. des Q des nativen QRS-Komplexes bis zur Kammerhauptschwankung	ms
I(Q)ET	Intervall vom Impuls des Schrittmachers resp. des Q des nativen QRS-Komplexes bis zum Ende der T-Welle	ms
I(Q)PT	Intervall vom Impuls des Schrittmachers resp. des Q des nativen QRS-Komplexes bis zum Peak der T-Welle	ms

Tabelle 9 Variablen zur Beschreibung des evozierten ventrikulären Potentials (EVP) gemessen im EKG

IRI wurde jeweils in der Extremitätenableitung gemessen, die der elektrischen Herzachse am nächsten kam. Die Messung erfolgte mittels eines Messschiebers mit Digitaler Anzeige.



Abbildung 7 Messschieber

IPT und IET wurden in der Extremitätenableitung bestimmt, die in Richtung des Hauptsummenvektors der Erregungsrückbildung lagen.

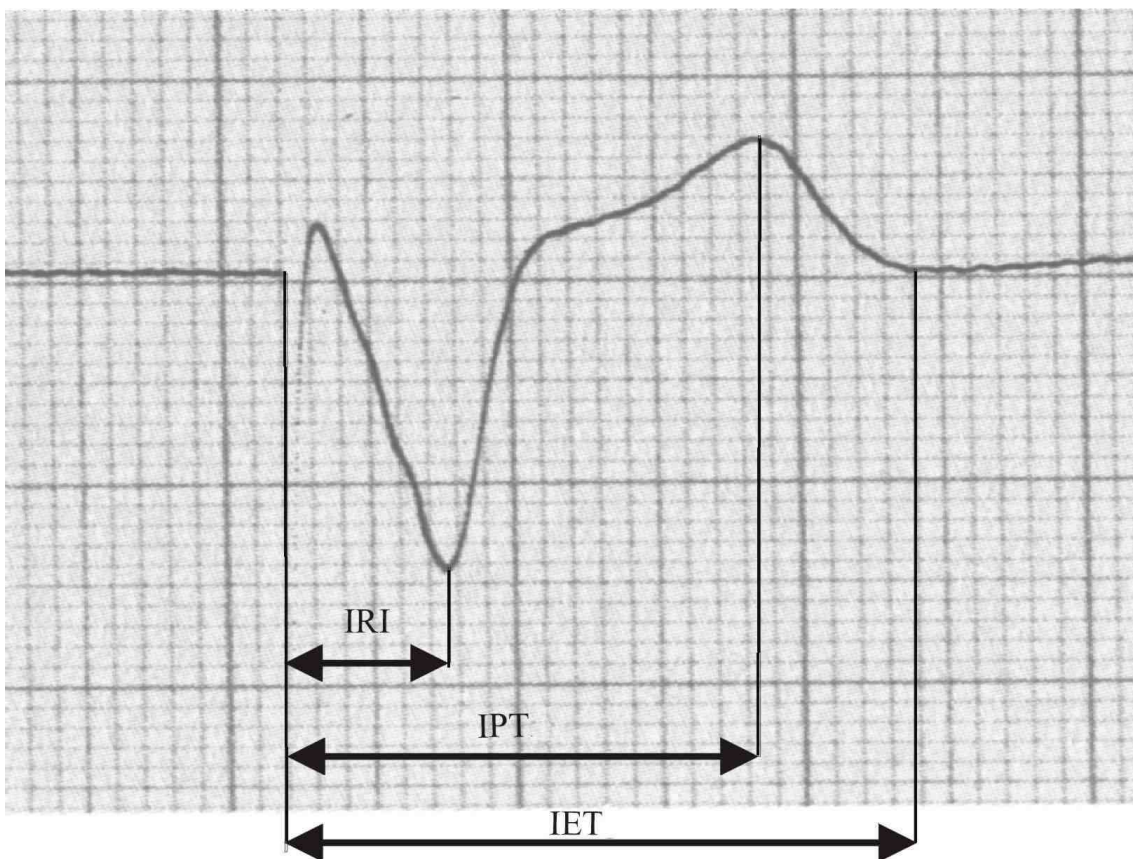


Abbildung 8 Schrittmacher-EKG-Beispiel zur Veranschaulichung der Variablen der evozierten ventrikulären Potentiale

Variable	Erklärung	Einheit
PEP	Intervall vom Stimulus bis zum Aortenklappenfluss	ms
IEAV	Intervall vom Stimulus (resp. von der Q-Zacke des nativen QRS-Komplexes) bis zum Ende der A-Welle des transmitralen Einstromprofils	ms
EIRT	Elektromechanische isovolumetrische Relaxationszeit (Intervall vom Ende der T-Welle bis zur Mitralklappenöffnung)	ms

Tabelle 10 Variablen zur Beschreibung der evozierten linksventrikulären Elektro-Mechanik (ELVEM) gemessen in transaortalen und transmitralen Flussbildern

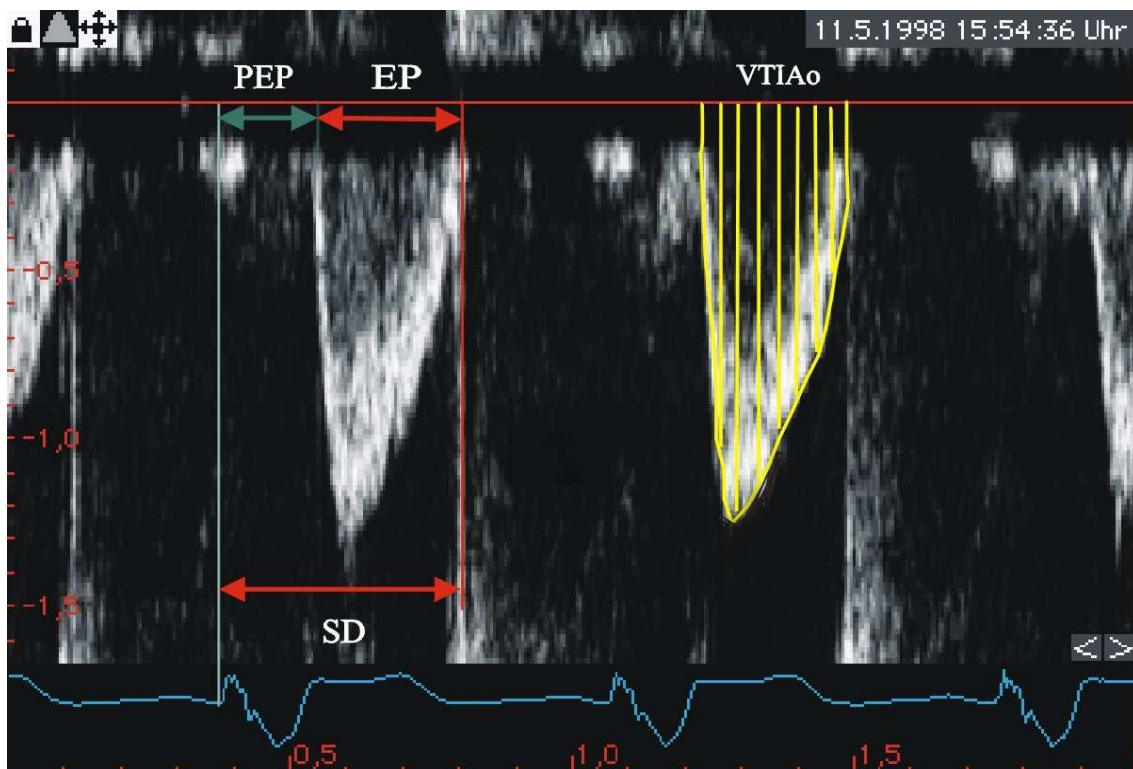


Abbildung 9 Transaortale Flusskurve mit gemessenen Variablen

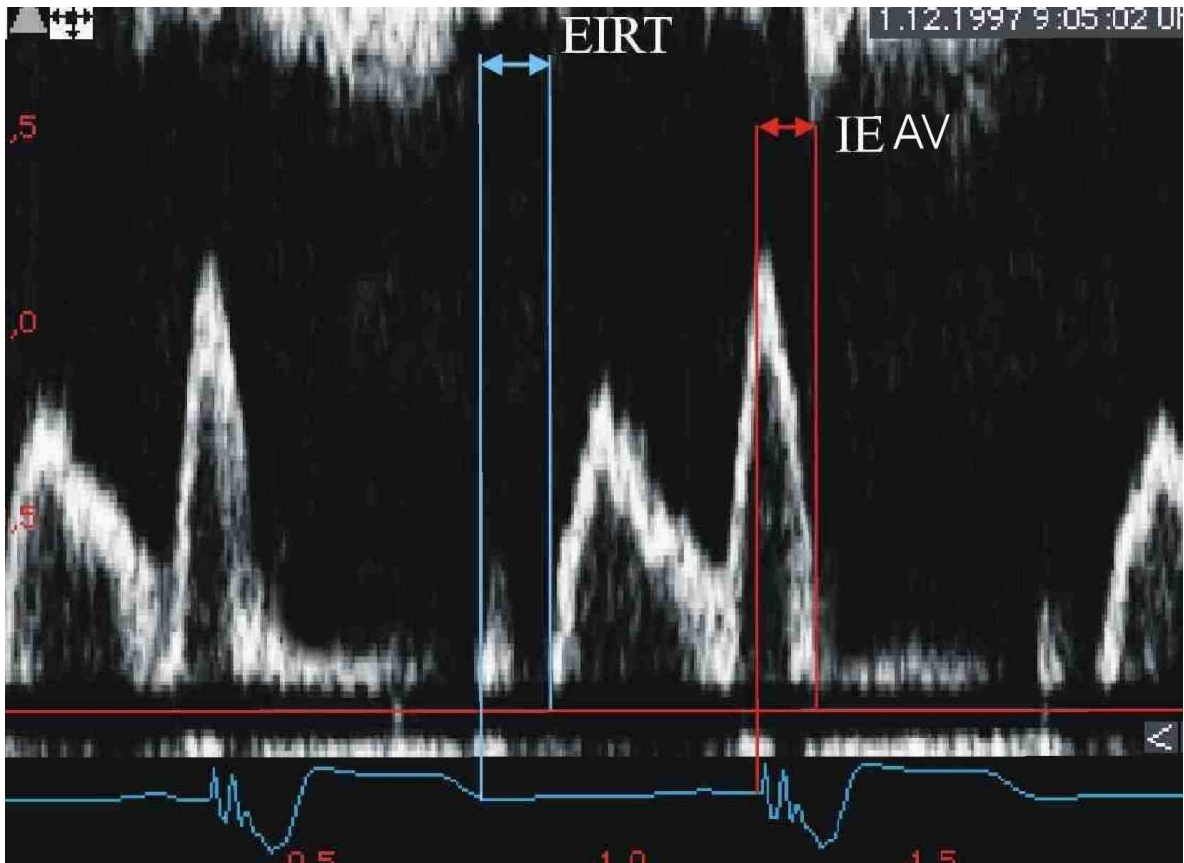


Abbildung 10 Transmittale Flusskurve mit gemessenen Variablen

Variable	Erklärung	Einheit
AoVTI	Geschwindigkeitszeitintegral des aortalen Flussprofils	cm
Aomax	maximale Geschwindigkeit des systolischen aortalen Flussprofils	m/s
EP	Linksventrikuläre Austreibungszeit	ms
SD	Intervall vom Spike bis Aortenklappenschluss	ms

Tabelle 11 a Variablen zur Beschreibung der evozierten linksventrikulären systolischen Funktion (ELVSF)

Variable	Erklärung	Einheit
DFP	Diastolische Füllungszeit	ms
DD	Intervall vom Aortenklappenschluss bis zum Stimulus	ms
VTIMK	Geschwindigkeitszeitintegral des gesamten transmitralen Flusses	cm
EVTI	Geschwindigkeitszeitintegral der E-Welle	cm
AVTI	Geschwindigkeitszeitintegral der A-Welle	cm
E _{max}	Maximale Geschwindigkeit der E-Welle	m/s ²
EAT	Akzelerationszeit der E-Welle	ms
EAV	Akzelerationsgeschwindigkeit der E-Welle	m/s ²
EDT	Dezelerationszeit der E-Welle	ms
EDV	Dezelerationsgeschwindigkeit der E-Welle	m/s ²
ED	Dauer der E-Welle	ms
A _{max}	Maximale Geschwindigkeit der A-Welle	m/sec
AAT	Akzelerationszeit der A-Welle	ms
AAV	Akzelerationsgeschwindigkeit der A-Welle	m/sec ²
ADT	Dezelerationszeit der A-Welle	ms
ADV	Dezelerationsgeschwindigkeit der A-Welle	m/s ²
E/VTIGES	Quotient aus EVTI und VTIMK	
A/VTIGES	Quotient aus AVTI und VTIMK	
E/AVTI	Quotient aus EVTI und AVTI	

Tabelle 11 b Variablen zur Beschreibung der evozierten linksventrikulären diastolischen Funktion (ELVDF)

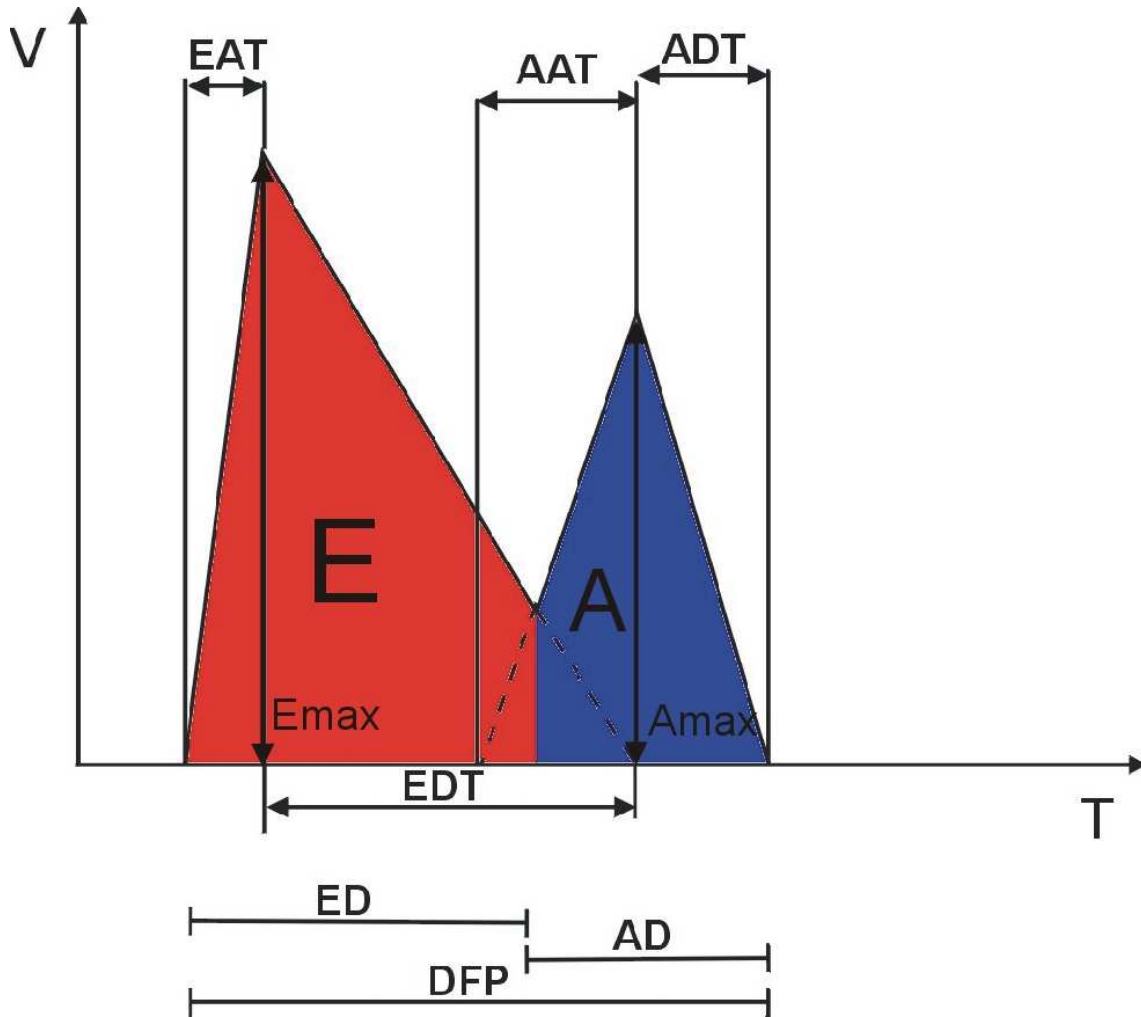


Abbildung 11 schematische Darstellung eines transmitralen Flussprofils mit einigen gemessenen Variablen

2.7 Statistik

Im Rahmen der deskriptiven Statistik wurden Mittelwerte, Median, Standardabweichung und der Standardfehler ermittelt.

Diese sind in den Ergebnistabellen zu den jeweiligen Variablen aufgeführt und wurden in jeweils 3 Diagrammen pro Variable graphisch dargestellt (Diagramm 1: Graphen für Belastungsuntersuchung 1-3, Diagramm 2: Belastungsuntersuchung der Probanden, Diagramm 3: Ruheuntersuchung in Abhängigkeit des AV-Delays). Zu den Variablen der evozierten ventrikulären Potentiale (3.2.2.1) sind keine Ruheuntersuchungen (Parameter in Abhängigkeit des AV-Delays) durchgeführt worden. Daher werden unter diesem Punkt nur die beiden ersten Diagramme aufgeführt.

Auf eine Darstellung der Standardabweichungen innerhalb der Diagramme wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit verzichtet. Insgesamt wurden ca. 13000 Rohdaten aus dem akquirierten Bildmaterial ermittelt.

3 Ergebnisse

3.1 Allgemein

Insgesamt wurden 16 Patienten und 13 Probanden untersucht. Bei allen Patienten konnte eine Untersuchung in körperlicher Ruhe und bei 15 von Ihnen die Untersuchung unter Belastung durchgeführt werden. Ein Patient wies unter Belastung wider Erwarten durchgängig eine intakte intrinsische AV-Überleitung auf und wurde somit von der weiteren Untersuchung ausgeschlossen.

An der zweiten Belastungsuntersuchung drei Monate später nahmen 13 Patienten teil, wobei 1 Patient aufgrund eines zwischenzeitlich aufgetretenen Vorhofflimmerns und des damit verbundenen Mode-Switches (DDI-Stimulation) nicht weiter beobachtet wurde. Ein weiterer Patient schied auf eigenen Wunsch aus der Untersuchung aus. 11 Patienten absolvierten die komplette Untersuchungsreihe mit drei Terminen und inklusive drei Untersuchungen unter körperlicher Belastung.

Insgesamt wurden somit 16 Untersuchungen in Ruhe und 41 unter Belastung durchgeführt.

Die durchschnittlichen Intervalle zwischen erster und zweiter Untersuchung betragen 93 Tage (Streuung 77-118 Tage) und zwischen zweiter und dritter Untersuchung 104 Tage (Streuung 84-134 Tage).

3.2 Patienten

3.2.1 2-D und M-Mode Parameter

	Einheit	1.Untersuchung n=15		2.Untersuchung n=13		3.Untersuchung n =13	
		Ø	Streubreite	Ø	Streubreite	Ø	Streubreite
LA	mm	34,2	23,8-44,3	34,4	24,8-41,8	34,7	28,4-44,3
LVEDD	mm	54,9	41,1-71,5	56,7	42-71,5	55,7	45,6-72
LVEDS	mm	39,7	24,3-54,7	43,4	26,5-61,5	39,1	29,9-60
LPWDD	mm	9,8	5,5-17,3	9,2	5,5-11,2	11	8,1-15,2
LPWDS	mm	12,4	5,9-24,3	11,3	5,5-15,6	12,7	8,6-15,2
IVSD	mm	10,6	7,5-17,3	10,3	6,5-14,4	10,9	10,8-16,5
IVSS	mm	14,1	8,6-29,1	13	8,6-17,8	13,4	11,8-20,8
LVEF	%	50,7	24-70	50,2	25-73,3	51,85	33,3-72
FS	%	28	17,9-46,4	23,5	21,1-39,7	29,8	32,9-38,14
Ruhe HF	bpm	70,6	56,6-89,6	68,1	47,6-96,8	64,84	53,1-87

Tabelle 12 linksventrikuläre echokardiographische 2D und M-Mode Parameter (LA= Durchmesser linkes Atrium; LVEDD= linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser; LVEDS= linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser; LPWDD= linksventrikulärer enddiastolischer posteriorer Wanddurchmesser; LPWDS= linksventrikulärer endsystolischer posteriorer Wanddurchmesser; IVSD= enddiastolischer Durchmesser des Interventrikularseptums; IVSS= endsystolischer Durchmesser des Interventrikularseptums; LVEF= linksventrikuläre Ejektionsfraktion)

3.2.2 Ruhe- und Belastungsuntersuchung

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Untersuchungen beschrieben. Dabei werden aus Gründen der Veranschaulichung die Resultate in den verschiedenen Untersuchungen (Ruhe und Belastung) für jede Variable im Zusammenhang dargestellt.

3.2.2.1 Variablen zur Beschreibung des evozierten ventrikulären Potentials (EVP) gemessen im EKG

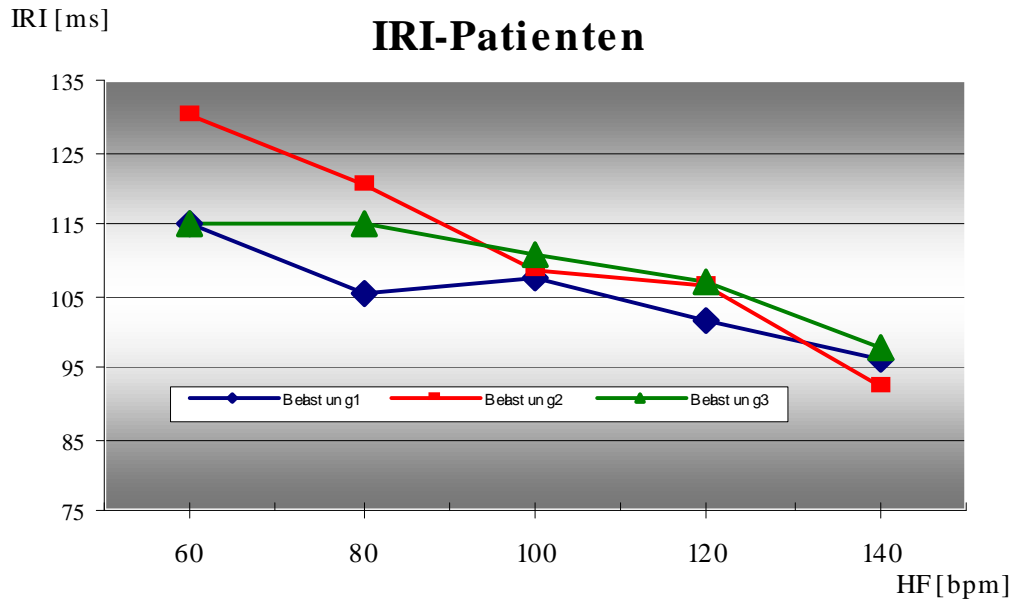


Abbildung 12 IRI (Zeit vom Stimulus bis Kammerhauptschwankung) der drei Belastungsuntersuchungen in Abhängigkeit von der Herzfrequenz (Patientengruppe)

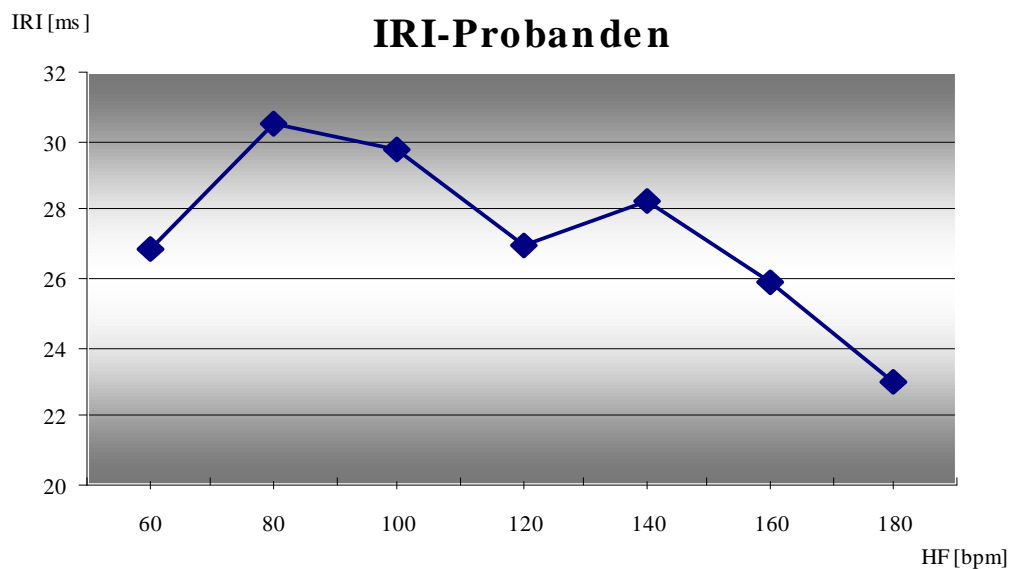


Abbildung 13 IRI (Zeit von Beginn QRS bis Kammerhauptschwankung) der Belastungsuntersuchung in Abhängigkeit von der Herzfrequenz (Probandengruppe)

Ergebnisse

		60 bpm	80 bpm	100 bpm	120 bpm	140 bpm	160 bpm	180 bpm
Belastung 1 Patienten	Mittelwert [ms]	115,0	105,3	107,3	101,7	96,3		
	Median [ms]	116	105	110	97	93		
	IRI	17,6	14,0	23,2	14,4	9,5		
	SE	5,6	4,0	6,0	4,8	4,7		
	Anzahl	10	12	15	9	4		
Belastung 2 Patienten	Mittelwert [ms]	130,1	120,4	108,5	106,1	92,5		
	Median [ms]	134	123	110	100	92		
	IRI	29,9	27,0	23,7	13,7	10,8		
	SE	11	9	7	5	5		
	Anzahl	12	6	12	6	12		
Belastung 3 Patienten	Mittelwert [ms]	115,2	115,0	110,8	107,0	97,5		
	Median [ms]	113	111	110	97	98		
	IRI	26,3	21,4	20,1	32,1	6,4		
	SE	8,3	6,8	6,7	16,1	4,5		
	Anzahl	10	10	9	4	2		
Belastung Probanden	Mittelwert [ms]	26,9	30,5	29,8	27,0	28,2	25,9	23,0
	Median [ms]	28	32	29	27	28	27	23
	QRI	8,3	8,0	7,6	6,7	6,5	5,9	
	SE	10,2	9,6	8,3	8,5	7,8	8,2	
	Anzahl	7	10	13	10	13	10	1

Tabelle 13 IRI/QRI Ergebnisse in Abhängigkeit von der Herzfrequenz für die Belastungen 1, 2, 3 der Patienten/ Belastungsuntersuchung der Probandengruppe

Die IRI in den Belastungsuntersuchungen der Patienten zeigt die längsten Intervalle für den Bereich niedriger Herzfrequenzen. In den Belastungsuntersuchungen 1.-3. kommt es unter körperlicher Belastung zu einem deutlichen Abfall der Mittelwerte von 115 ms auf 96 ms, von 130 ms auf 92 ms und von 115 ms auf 97 ms. Betrachtet man die Werte aller 3 Belastungsuntersuchungen gemeinsam, so findet eine Reduktion der Mittelwerte des IRI von 120 ms (bei einer HF von 60/min) auf 95 ms (bei den maximalen HF 140/min) statt. Dies bedeutet eine Gesamtreduktion der Mittelwerte in diesem Frequenzbereich um etwa 21%. Zu erwähnen ist, dass die hohen Herzfrequenzen nicht von allen Patienten erreicht werden.

Die Probandengruppe zeigt ein ähnliches Verhalten. Die relativ niedrigen Werte bei Herzfrequenzen von 60 +/- 10 pro Minute (26,9 ms) sind durch ein sehr niedriges QR Intervall eines Patienten bedingt, welches im ersten Frequenzbereich nur durch 6 zusätzliche Probandendaten kompensiert wird. Im Frequenzbereich von 80-160/min findet eine Reduktion des QR Intervalls von 30,5ms auf 25,9 ms statt (15%).

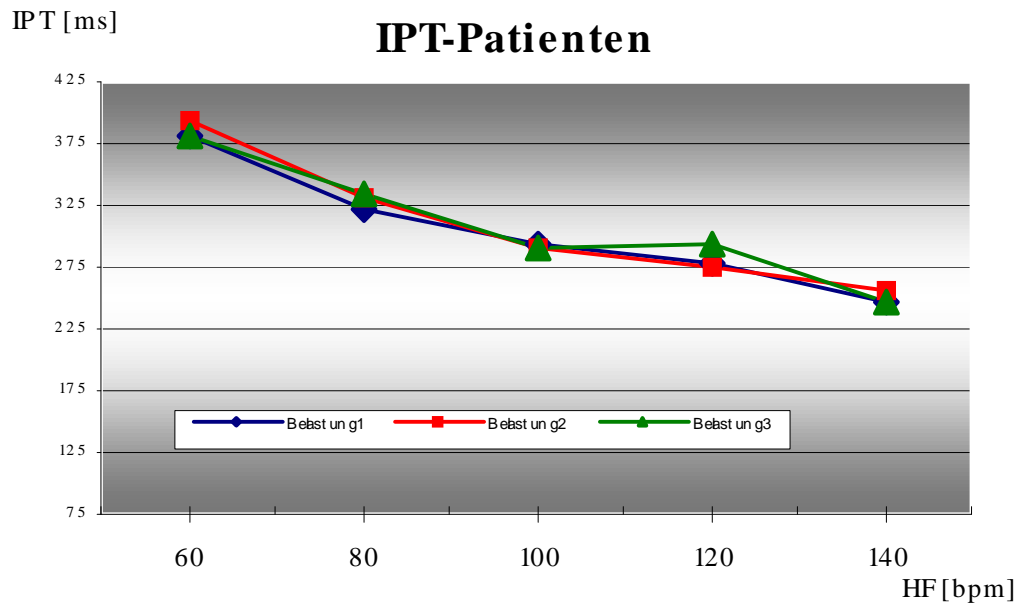


Abbildung 14 IPT (Zeit vom Stimulus bis Spitze der T-Welle) der drei Belastungsuntersuchungen in Abhängigkeit von der Herzfrequenz (Patientengruppe)

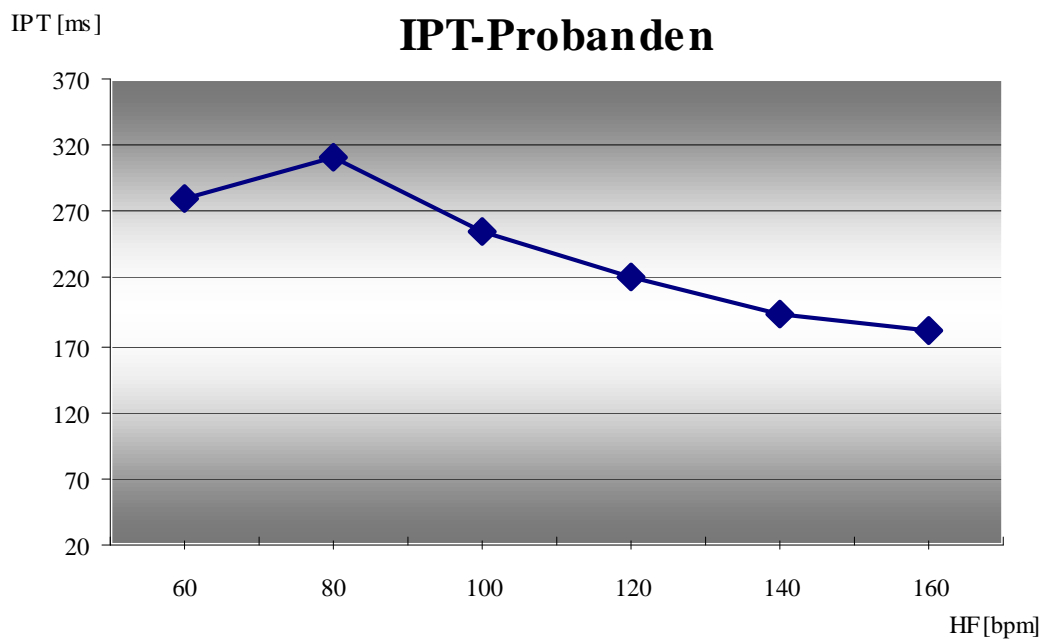


Abbildung 15 IPT (Zeit von Beginn QRS bis Spitze der T-Welle) der Belastungsuntersuchung in Abhängigkeit von der Herzfrequenz (Probandengruppe)

Ergebnisse

		60 bpm	80 bpm	100 bpm	120 bpm	140 bpm	160 bpm
Belastung 1 Patienten	Mittelwert [ms]	381,1	322,2	292,7	276,7	247,5	
	Median [ms]	363	328	300	280	250	
	IPT	62,2	29,5	36,9	7,1	5,0	
	SE	19,7	8,5	9,5	2,4	2,5	
	Anzahl	10	12	15	9	4	
Belastung 2 Patienten	Mittelwert [ms]	392,9	330,9	290,8	275,0	256,7	
	Median [ms]	390	340	305	280	260	
	IPT	35,9	35,1	50,7	18,5	15,3	
	SE	13,6	10,6	14,6	6,5	8,8	
	Anzahl	7	11	12	8	3	
Belastung 3 Patienten	Mittelwert [ms]	380,0	334,0	291,1	293,3	246,7	
	Median [ms]	380	345	310	280	250	
	IPT	33,0	49,3	64,9	41,6	15,3	
	SE	10,4	15,6	21,6	24,0	8,8	
	Anzahl	10	10	9	3	3	
Belastung Probanden	Mittelwert [ms]	280,0	311,1	255,8	222,8	193,1	180,0
	Median [ms]	270	270	250	215	197	175
	IPT	30,6	87,5	42,9	21,4	28,4	49,7
	SE	105,8	103,7	73,9	74,3	68,3	90,0
	Anzahl	7	9	12	9	8	4

Tabelle 14 IPT Ergebnisse in Abhängigkeit von der Herzfrequenz für die Belastungsuntersuchungen 1 bis 3 der Patientengruppe und Belastungsuntersuchung der Probandengruppe

Die Belastungsuntersuchungen der Patienten zeigen die längsten Intervalle für IPT im Bereich niedriger Herzfrequenzen. Die Kurven für die drei Follow-Up Untersuchungen verlaufen nahezu parallel. Betrachtet man die Werte aller 3 Belastungsuntersuchungen gemeinsam, so ist eine Reduktion der Mittelwerte des IPT von 384 ms (bei einer HF von 60/min) auf Werte um 250 ms bei den maximal erreichten Herzfrequenzen (HF 140/min) zu beobachten. Dies bedeutet eine Gesamtreduktion in diesem Frequenzbereich um etwa 35%.

Auch die IPT-Werte der Probanden zeigen ein ähnliches Verhalten. Im Frequenzbereich von 80 bis 160/min findet eine Reduktion der IPT-Mittelwerte von 311 ms auf 188 ms statt (41%).

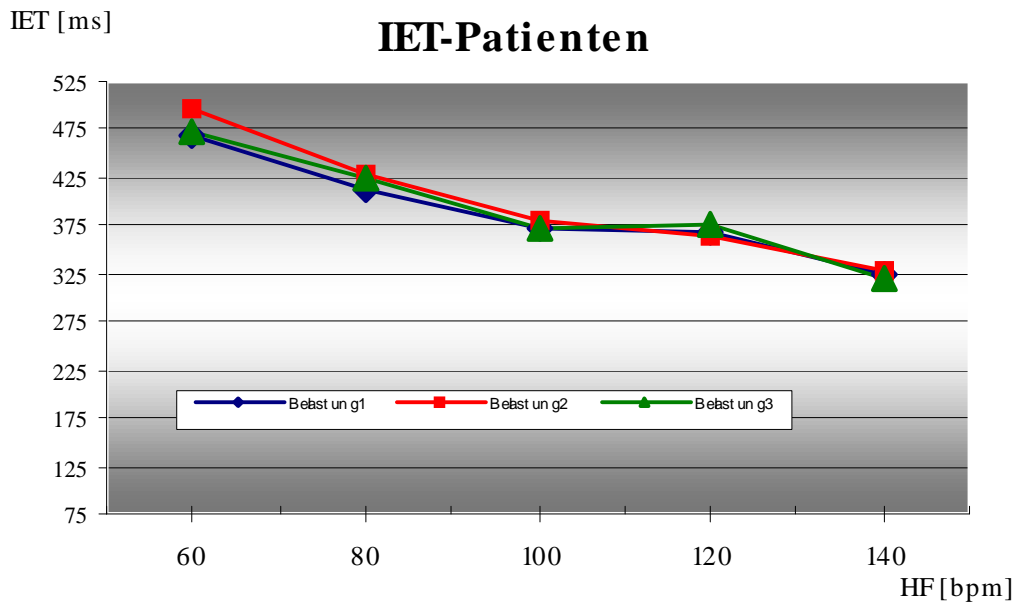


Abbildung 16 IET (Zeit vom Stimulus bis zum Ende der T-Welle) der drei Belastungsuntersuchungen in Abhängigkeit von der Herzfrequenz (Patientengruppe)

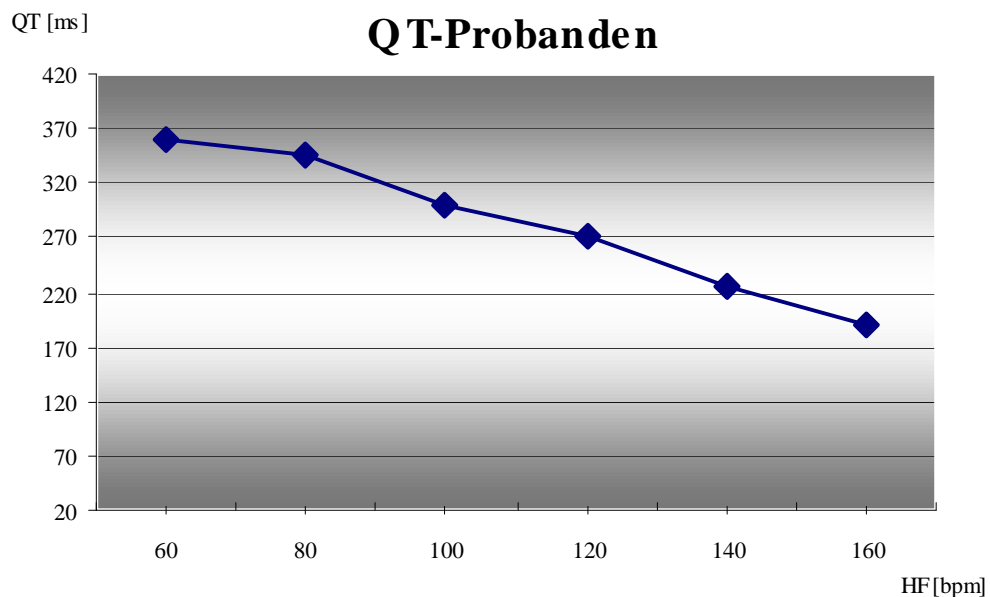


Abbildung 17 QT (Zeit von Beginn QRS bis Ende der T-Welle) der Belastungsuntersuchung in Abhängigkeit von der Herzfrequenz (Probandengruppe)

		60 bpm	80 bpm	100 bpm	120 bpm	140 bpm	160 bpm
Belastung 1	Mittelwert [ms]	469,2	413,5	370,4	368,9	325,0	
Patienten	Median [ms]	440	420	380	360	325	
IET	Stabw	70,2	35,3	36,5	24,2	5,8	
	SE	22,2	9,8	9,8	8,1	2,9	
	Anzahl	10	13	14	9	4	
Belastung 2	Mittelwert [ms]	498,6	427,0	381,7	362,5	330,0	
Patienten	Median [ms]	500	425	395	360	325	
IET	Stabw	37,6	35,3	53,9	13,9	14,1	
	SE	14,2	11,2	15,6	4,9	7,1	
	Anzahl	7	10	12	8	4	
Belastung 3	Mittelwert [ms]	471,0	424,0	372,2	376,7	320,0	
Patienten	Median [ms]	475	420	380	360	320	
IET	Stabw	39,0	44,3	67,0	47,3	10,0	
	SE	12,3	14,0	22,3	27,3	5,8	
	Anzahl	10	10	9	3	3	
Belastung	Mittelwert [ms]	361,4	344,0	300,4	270,0	224,0	188,9
Probanden	Median [ms]	360	320	300	280	235	200
QT	Stabw	26,1	45,5	41,6	38,1	51,7	62,5
	SE	23,0	136,6	108,8	86,7	90,0	70,8
	Anzahl	7	10	12	9	10	7

Tabelle 15 IET/QT-Ergebnisse in Abhängigkeit von der Herzfrequenz für Belastungen 1 bis 3 der Patienten und Belastungsuntersuchung der Probandengruppe

Die Belastungsuntersuchungen der Patientengruppen zeigen die längsten Intervalle für IET im Bereich niedriger Herzfrequenzen. Die Werte aus den drei Follow-Up Untersuchungen entsprechen einander und die Kurven verlaufen nahezu parallel. Betrachtet man die Werte aller 3 Belastungsuntersuchungen gemeinsam, so ist eine Reduktion der Mittelwerte der IET von 479 ms (bei einer HF von 60/min) auf 325 ms (bei einer HF 140 +/-10 pro Minute) zu beobachten. Dies bedeutet eine Gesamtreduktion in diesem Frequenzbereich um etwa 32%. Auch die Probandengruppe zeigt ein ähnliches Verhalten. Im Frequenzbereich von 60 bis 180/min findet eine Reduktion der Mittelwerte der QT-Zeit von 361 ms auf 189 ms statt (48%).

3.2.2.2 Variablen zur Beschreibung der evozierten linksventrikulären Elektromechanik (ELVEM).

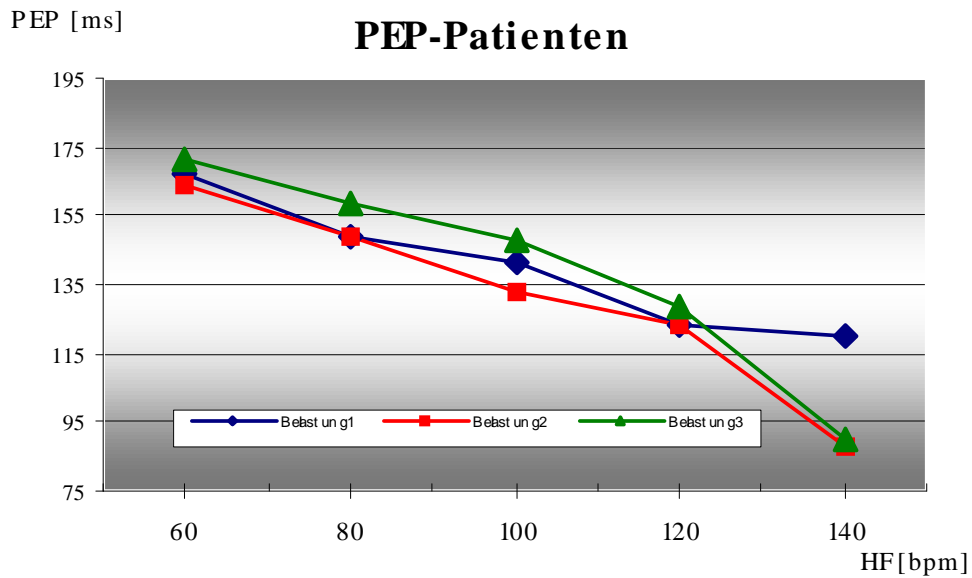


Abbildung 18 PEP (Zeit vom Schrittmacherstimulus bis zur Öffnung der Aortenklappe) der drei Belastungsuntersuchungen in Abhängigkeit von der Herzfrequenz (Mittelwerte der Patientengruppe)

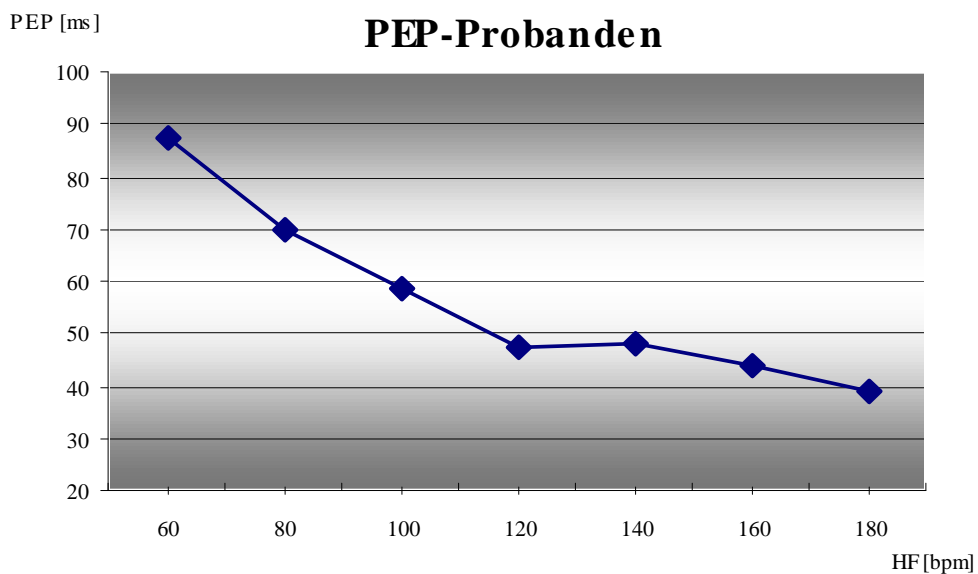


Abbildung 19 PEP (Zeit von Beginn QRS bis Aortenklappenöffnung) der Belastungsuntersuchung in Abhängigkeit von der HF (Mittelwerte der Probandengruppe)

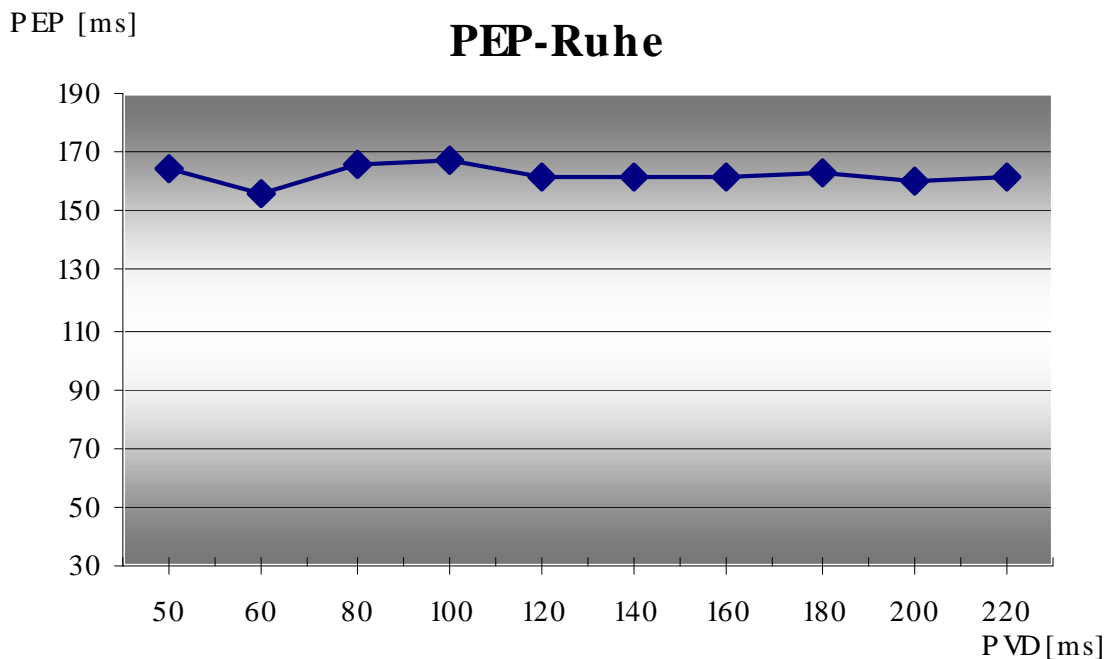


Abbildung 20 PEP (Intervall vom Stimulus bis Aortenklappenöffnung) der Ruheuntersuchung in Abhängigkeit vom PV-Delay (Mittelwerte der Patientengruppe)

		60 bpm	80 bpm	100 bpm	120 bpm	140 bpm	160 bpm	180 bpm
Belastung 1	Patienten Mittelwert [ms]	167,5	149,1	141,7	122,9	120,0		
	Median [ms]	170	160	140	120	130		
	PEP Stabw	31,5	25,1	25,2	23,6	17,3		
	SE	31,5	25,1	25,2	23,6	17,3		
	Anzahl	8	11	12	7	3		
Belastung 2	Patienten Mittelwert [ms]	164,4	148,9	133,3	123,3	87,5		
	Median [ms]	170	160	140	120	95		
	PEP Stabw	38,8	27,6	27,8	27,8	18,9		
	SE	12,9	9,2	9,3	9,3	9,5		
	Anzahl	9	9	9	9	4		
Belastung 3	Patienten Mittelwert [ms]	171,1	158,3	147,5	128,6	90,0		
	Median [ms]	160	160	155	120	90		
	PEP Stabw	32,2	37,6	38,1	36,7	10,0		
	SE	10,7	15,4	13,5	13,9	5,8		
	Anzahl	9	6	8	7	3		
Belastung Probanden	Patienten Mittelwert [ms]	87,1	70,0	58,5	47,5	48,0	43,8	39,0
	Median [ms]	90	70	50	50	50	45	40
	PEP Stabw	11,1	16,7	15,2	7,1	11,4	10,6	8,9
	SE	32,9	21,1	16,2	16,8	15,2	15,5	17,4
	Anzahl	7	11	13	8	10	8	5

Tabelle 16 PEP in Abhängigkeit von der Herzfrequenz für die Belastungen 1, 2, 3 der Patienten und für die Untersuchung der Probandengruppe

Die Belastungsuntersuchung der Patientengruppe zeigt die längsten Intervalle für die PEP im Bereich niedriger Herzfrequenzen. Die Werte für die drei Follow-Up Untersuchungen sind identisch und die Kurven zeigen alle dieselbe Tendenz. Betrachtet man die Werte aller 3 Belastungsuntersuchungen gemeinsam, so findet sich eine Reduktion der Mittelwerte der PEP von 167 ms (bei einer HF von 60/min) auf Werte um 99 ms unter körperlicher Belastung (HF 140/min). Dies bedeutet eine Gesamtreduktion in diesem Frequenzbereich um etwa 40 %.

Die Mittelwerte der PEP in Ruhe liegen bei unterschiedlichen PV-Delays zwischen 157ms und 168 ms und sind damit nahezu konstant.

Auch die Probandengruppe zeigt ein ähnliches Verhalten. Im Frequenzbereich von 60 bis 180 /min findet eine Reduktion der PEP von 87 ms auf 39 ms statt (55 %).

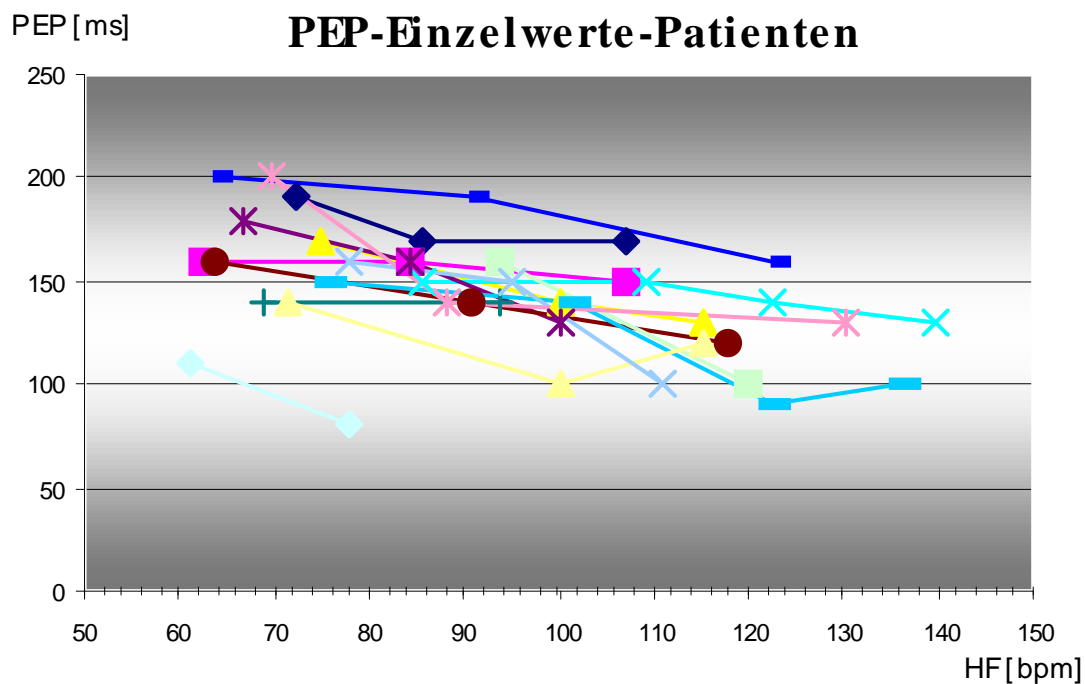


Abbildung 21 Einzelverteilung der PEP von insgesamt 15 Patienten in Abhängigkeit von der Herzfrequenz beispielhaft dargestellt für die Belastung 1

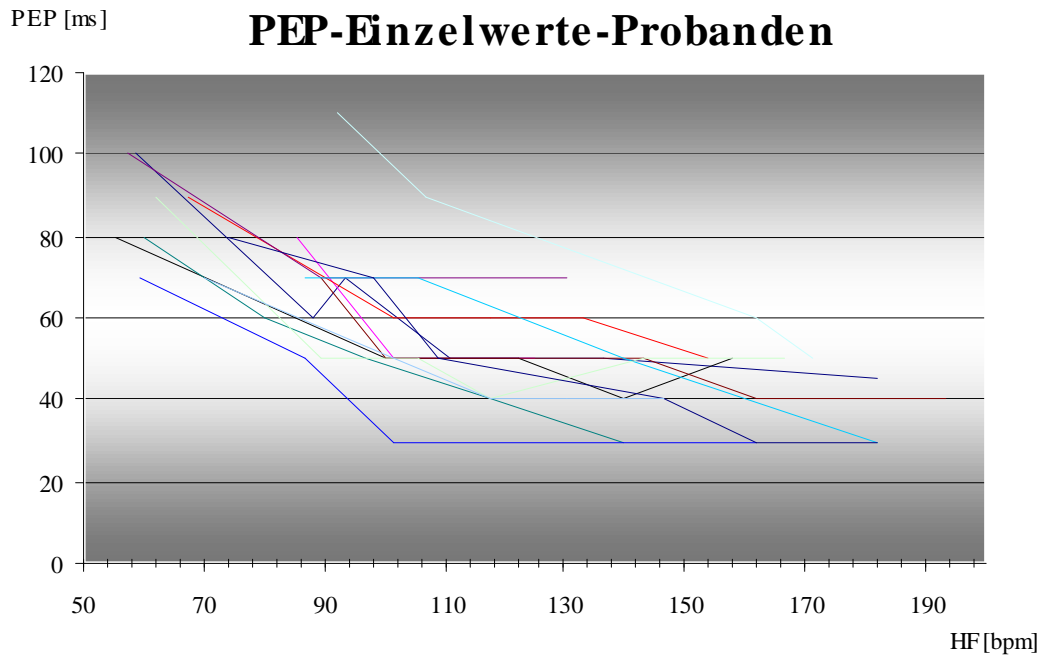


Abbildung 22 Einzelverteilung der PEP von insgesamt 13 Probanden in Abhängigkeit von der Herzfrequenz

In den beiden obigen Abbildungen sind die Prä-Ejektions-Intervalle (PEP) aller Patienten am Beispiel der ersten Belastungsuntersuchung einzeln dargestellt. Allen gemeinsam ist eine Reduktion der PEP in Abhängigkeit der Herzfrequenz bei konstantem (d.h. nicht frequenzadaptiv programmiertem) individuell angepasstem PV-Delay. Deutlich werden auch die individuellen Unterschiede der PEP, die bei niedrigen Herzfrequenzen bis zu 100 ms betragen. Werden die Prä-Ejektions-Intervalle der Probandengruppe in gleicher Weise aufgeführt, so sind auch hier große interindividuelle Unterschiede sichtbar.

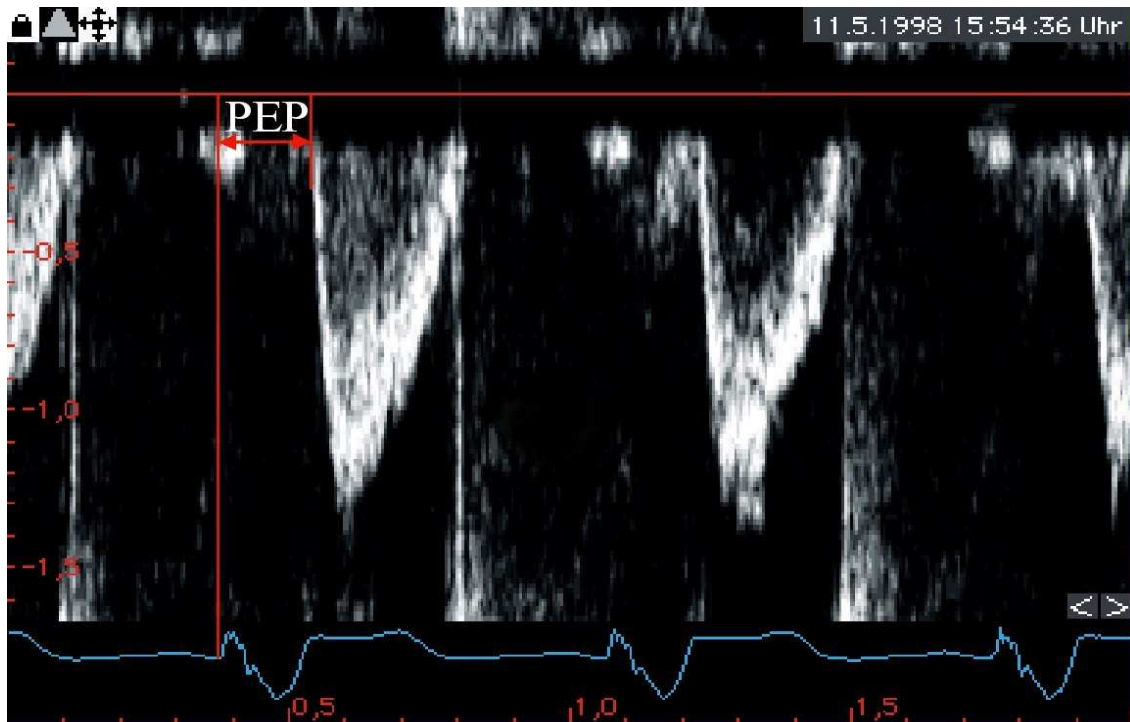


Abbildung 23 Aortenflussprofil eines Patienten bei einer Frequenz von 87 bpm und eingezeichneter PEP von 160 ms

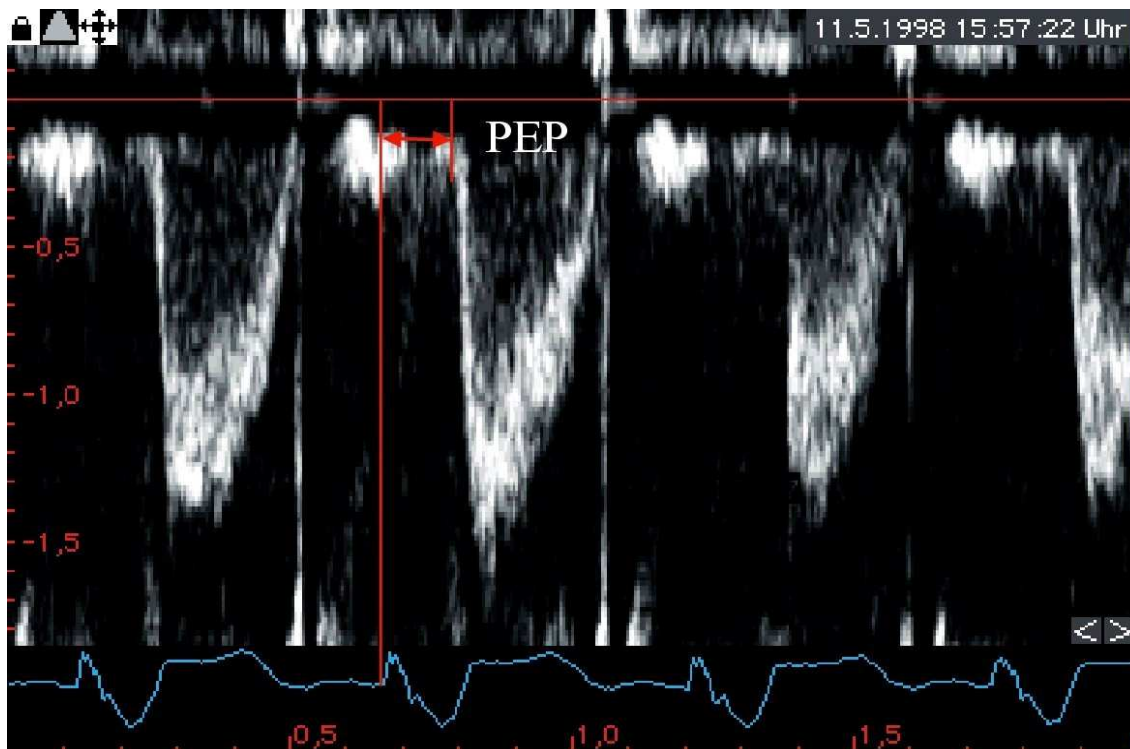


Abbildung 24 Aortenflussprofil desselben Patienten mit eine Frequenz von 109 bpm und einer eingezeichneten PEP von 130 ms

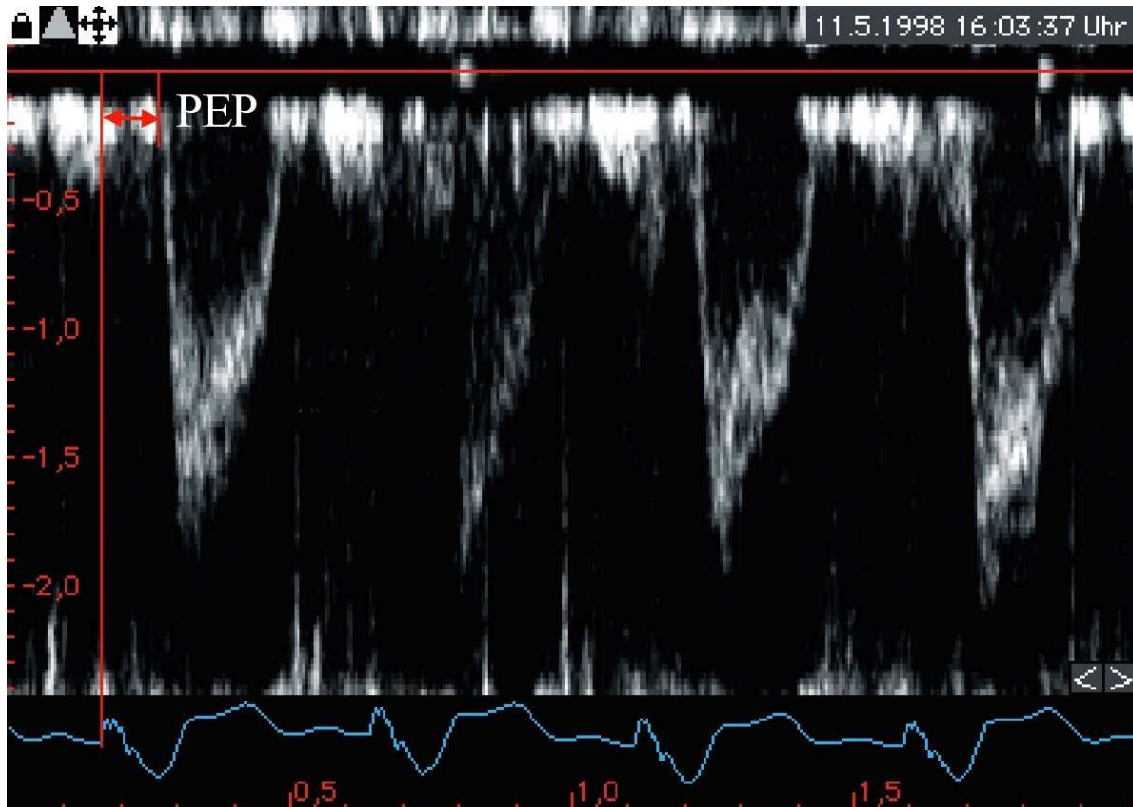


Abbildung 25 Aortenflussprofil des obigen Patienten bei einer Frequenz von 131 bpm und einer eingezeichneten PEP von 100 ms.

In den drei obigen Abbildungen ist exemplarisch die PEP eines Patienten im Frequenzbereich von 87 bis 131 pro Minuten aufgeführt. Eindrucksvoll ist die Verkürzung der PEP um 60 ms unter körperlicher Belastung trotz fix programmiertem PV-Intervall sichtbar.

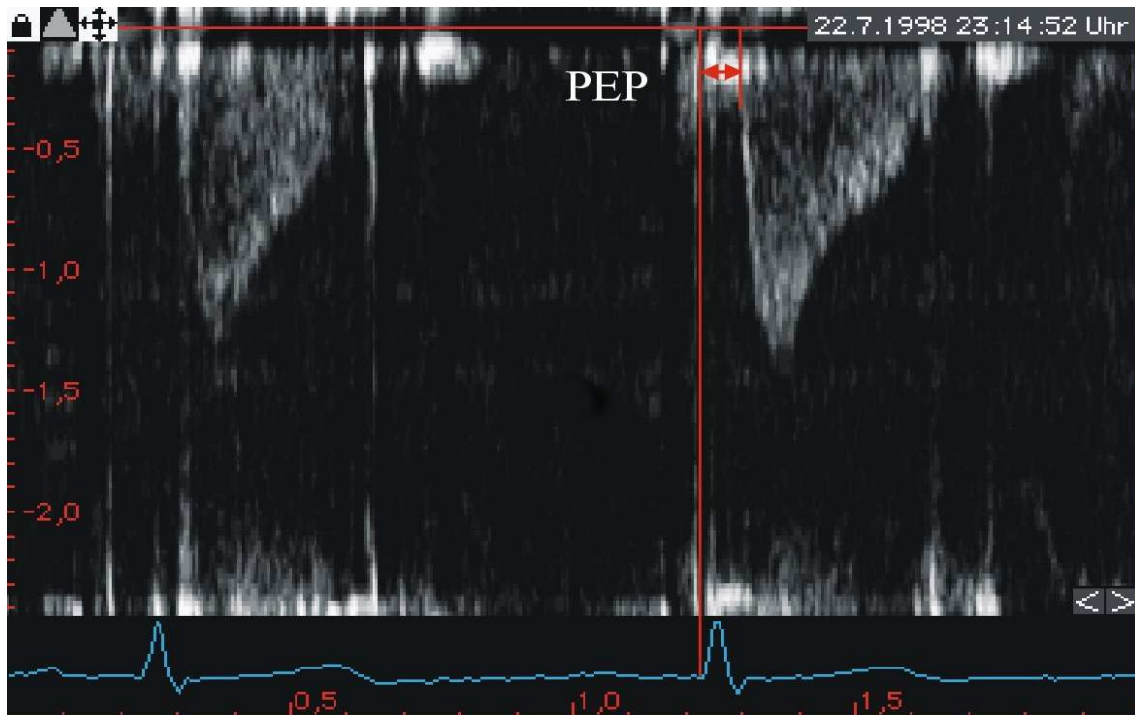


Abbildung 26 Aortenflussprofil eines Probanden bei einer Frequenz von 60 bpm und einer eingezeichneten PEP von 80 ms.

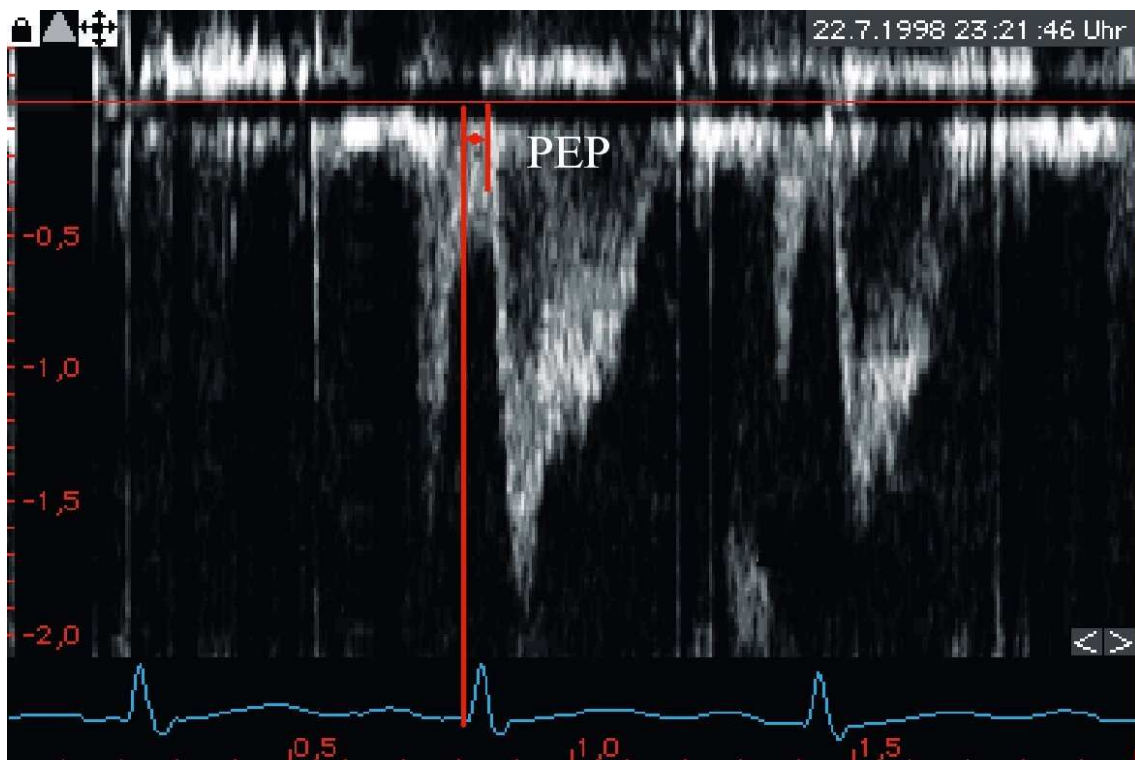


Abbildung 27 Aortenflussprofil eines Probanden bei einer Frequenz von 97 bpm und einer eingezeichneten PEP von 50 ms

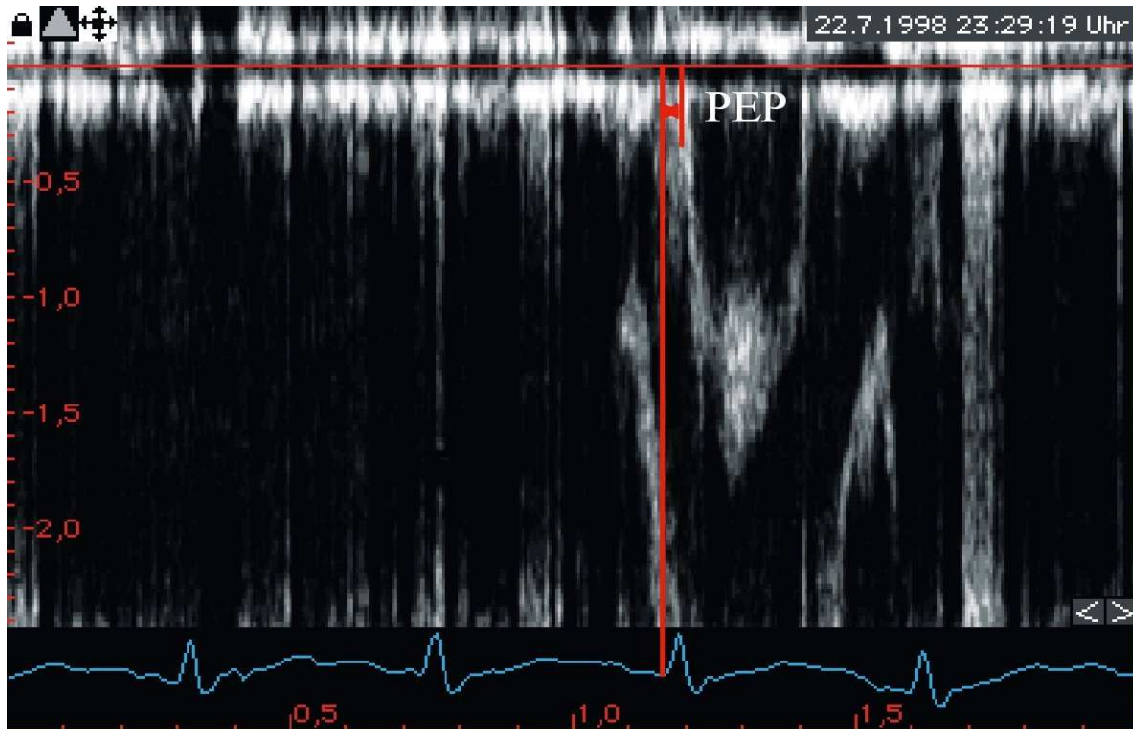


Abbildung 28 Aortenflussprofil eines Probanden bei einer Frequenz von 139 bpm und einer PEP von 30 ms.

In den drei obigen Abbildungen ist exemplarisch die PEP eines Probanden im Frequenzbereich von 60 bis 140 pro Minuten aufgeführt. Auch hier ist eine Verkürzung der PEP um 50 ms unter körperlicher Belastung auszumachen.

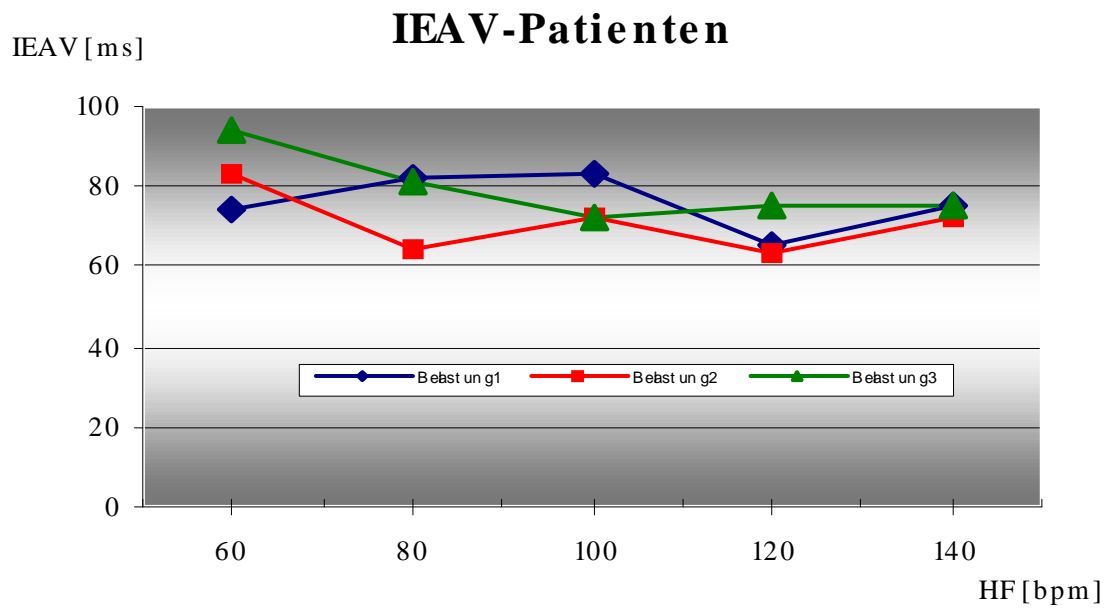


Abbildung 29 IEAV (Zeit vom Stimulus bis Ende der A-Welle) der drei Belastungen in Abhängigkeit von der HF (Mittelwerte der Patientengruppe)

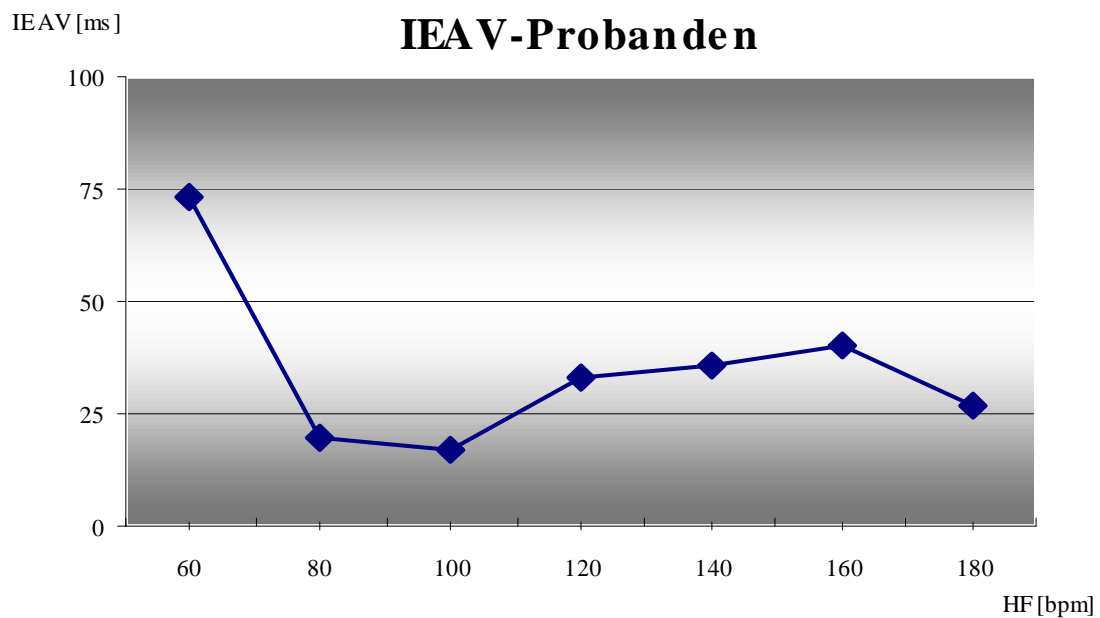


Abbildung 30 IEAV (Zeit von Beginn QRS bis Ende der A-Welle) der Belastungsuntersuchung in Abhängigkeit von der Herzfrequenz (Mittelwerte der Probandengruppe)

Ergebnisse

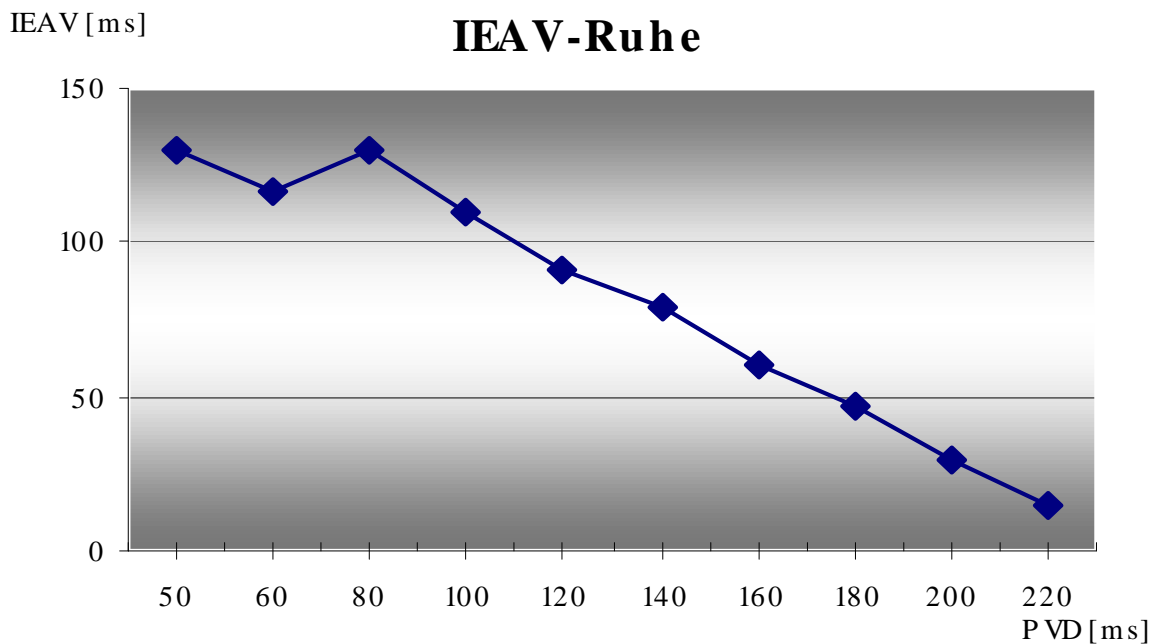


Abbildung 31 IEAV (Intervall vom Stimulus bis Ende der A-Welle) der Ruheuntersuchung in Abhängigkeit vom PV-Delay (Mittelwerte der Patientengruppe)

		60	80	100	120	140	160	180
		bpm	bpm	bpm	bpm	bpm	bpm	bpm
Belastung 1	Mittelwert [ms]	74,4	82,3	83,6	65,0	75,0		
Patienten	Median [ms]	90	90	100	80	80		
IEAV	Stabw	44,5	38,5	35,9	48,1	34,2		
	SE	14,8	10,7	10,8	17,0	17,1		
	Anzahl	9	13	11	8	4		
Belastung 2	Mittelwert [ms]	83,3	64,4	72,2	63,3	72,5		
Patienten	Median [ms]	90	70	90	80	75		
IEAV	Stabw	43,6	41,3	42,4	44,7	25,0		
	SE	14,5	13,8	14,1	14,9	12,5		
	Anzahl	9	9	9	9,0	4,0		
Belastung 3	Mittelwert [ms]	94,0	81,1	72,0	58,6	60,0		
Patienten	Median [ms]	100	80	60	50	50		
IEAV	Stabw	53,2	30,2	58,3	38,9	17,3		
	SE	23,8	10,1	18,4	14,7	10,0		
	Anzahl	5	9	10	7	3		
Belastung Probanden	Mittelwert [ms]	71,7	20,0	17,3	33,0	36,0	40,0	26,7
	Median [ms]	40	20	20	25	30	45	30
IEAV	Stabw	109,1	16,9	21,0	40,8	39,8	18,5	5,8
	SE	29,3	7,1	5,2	10,4	11,4	14,1	15,4
	Anzahl	6	8	11	10	10	8	3

Tabelle 17 IEAV Ergebnisse in Abhängigkeit von der Herzfrequenz für die Belastungen 1, 2, 3 der Patienten und für die Belastungsuntersuchung der Probandengruppe

Die Belastungsuntersuchung der Patienten zeigt individuell betrachtet (Verlauf des Graphen beim jeweiligen Patienten) eine Tendenz zu kürzeren IEAV-Zeiten unter Belastung. Dies spiegelt sich jedoch nur in den Mittelwerten und Medianen der 3. Belastungsuntersuchung wider. Die beiden anderen Belastungsuntersuchungen zeigen keine eindeutige Tendenz. Auffällig ist in der Probandengruppe ein rapider Abfall mit anschließendem Anstieg der IEAV unter intensiverer körperlicher Belastung. Im Gegensatz zur Patientengruppe kommt es damit im Verlauf zu einem Anstieg der IEAV mit steigender Herzfrequenz. Eindeutiger ist die Untersuchung bei unterschiedlichen PV-Delays in Ruhe, die zeigen, dass die IEAV-Werte mit zunehmendem PV-Delay abfallen.

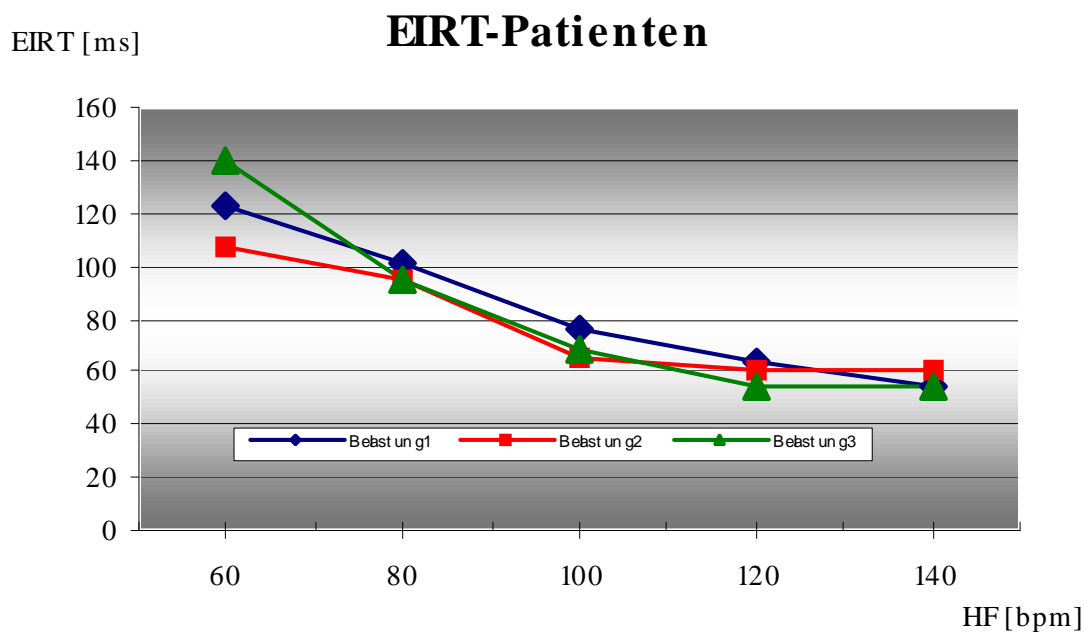


Abbildung 32 EIRT (Zeit vom Ende der T-Welle bis zur Mitralklappenöffnung) der drei Belastungen in Abhängigkeit von der HF (Mittelwerte der Patientengruppe)

Ergebnisse

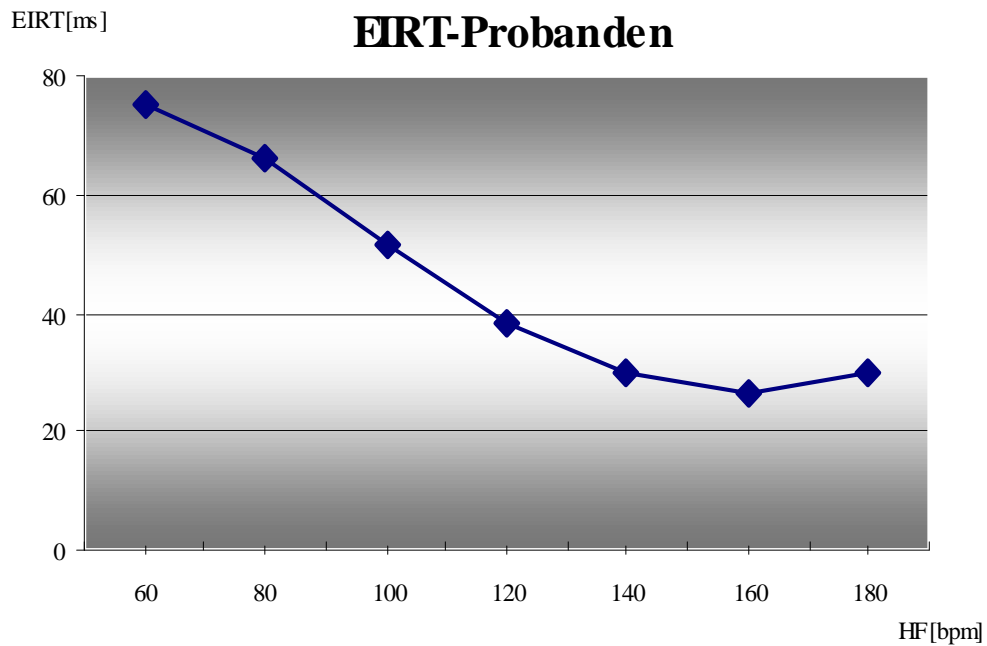


Abbildung 33 EIRT (Zeit vom Ende der T-Welle bis zur Mitralklappenöffnung) der Belastungsuntersuchung in Abhängigkeit von der Herzfrequenz (Mittelwerte der Probandengruppe)

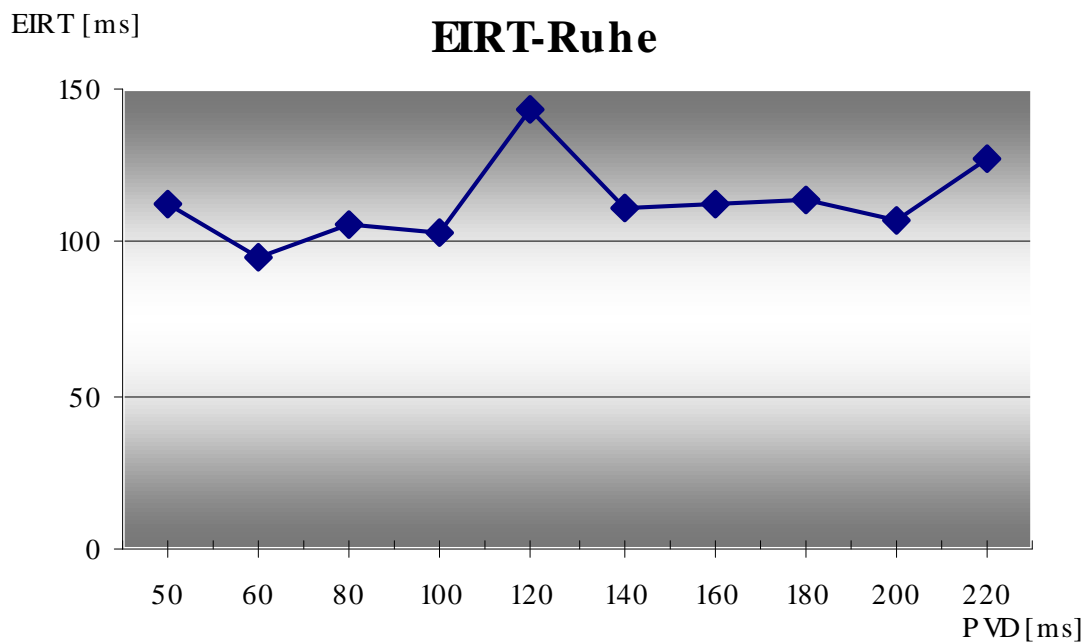


Abbildung 34 EIRT der Ruheuntersuchung in Abhängigkeit vom PV-Delay (Mittelwerte der Patientengruppe)

		60 bpm	80 bpm	100 bpm	120 bpm	140 bpm	160 bpm	180 bpm
Belastung 1	Mittelwert [ms]	122,5	100,8	75,6	64,0	55,0		
	Patienten Median [ms]	105	105	70	60	55		
	EIRT Stabw	47,1	35,3	18,1	5,5	7,1		
	SE	16,7	10,2	6,0	2,4	5,0		
	Anzahl	8	12	9	5	2		
Belastung 2	Mittelwert [ms]	107,1	95,0	66,0	60,0	60,0		
	Patienten Median [ms]	110	105	50	60	60		
	EIRT Stabw	24,3	37,8	31,3	11,5	28,3		
	SE	9,2	15,4	14,0	5,8	20,0		
	Anzahl	7	6	5	4	2		
Belastung 3	Mittelwert [ms]	140,0	94,3	68,8	55,0	55,0		
	Patienten Median [ms]	145	100	65	55	55		
	EIRT Stabw	14,1	27,6	17,3	5,5	7,1		
	SE	7,1	10,4	6,1	2,2	5,0		
	Anzahl	4	7	8	6	2		
Belastung Probanden	Mittelwert [ms]	75,0	66,1	51,8	38,3	30,0	26,7	30
	Median [ms]	75	60	40	35	30	30	30
	EIRT Stabw	16,0	25,7	20,4	18,3	11,5	5,8	
	SE	26,5	22,0	15,6	15,6	11,3	15,4	
	Anzahl	8	9	11	6	7	3	1

Tabelle 18 EIRT Ergebnisse in Abhängigkeit von der Herzfrequenz für die Belastungen 1, 2, 3 der Patienten und für die Belastungsuntersuchung der Probandengruppe

Die Belastungsuntersuchungen der Patientengruppen zeigen die längsten Intervalle für EIRT im Bereich niedriger Herzfrequenzen. Die Kurven für die drei Follow-Up Untersuchungen verdeutlichen die über den untersuchten Zeitraum praktisch identischen Werte und verlaufen nahezu parallel. Betrachtet man die Werte aller 3 Belastungsuntersuchungen gemeinsam, so findet eine Reduktion der EIRT (elektromechanische isovolumetrische Relaxationszeit) von 123 ms (HF von 60/min) auf 57 ms (HF 140/min). Dies bedeutet eine Gesamtreduktion in diesem Frequenzbereich um etwa 54 %. Zu erwähnen ist, dass die hohen Herzfrequenzwerte nicht von allen Patienten erreicht wurden.

In der Ruheuntersuchung ist keine eindeutige Abhängigkeit der EIRT von der Dauer des PV-Delays auszumachen.

Die Probandengruppe weist deutlich niedrigere EIRT-Werte als die Patientengruppe auf und unter Belastung eine ähnliche Abnahme der EIRT wie die Patientengruppe. Im Frequenzbereich von 60 bis 180 /min findet eine Reduktion der EIRT von 75 ms auf 30 ms statt, was einer Abnahme um etwa 60 % entspricht.

Ergebnisse

3.2.2.3 Variablen zur Beschreibung der evozierten linksventrikulären systolischen Funktion (ELVSF)

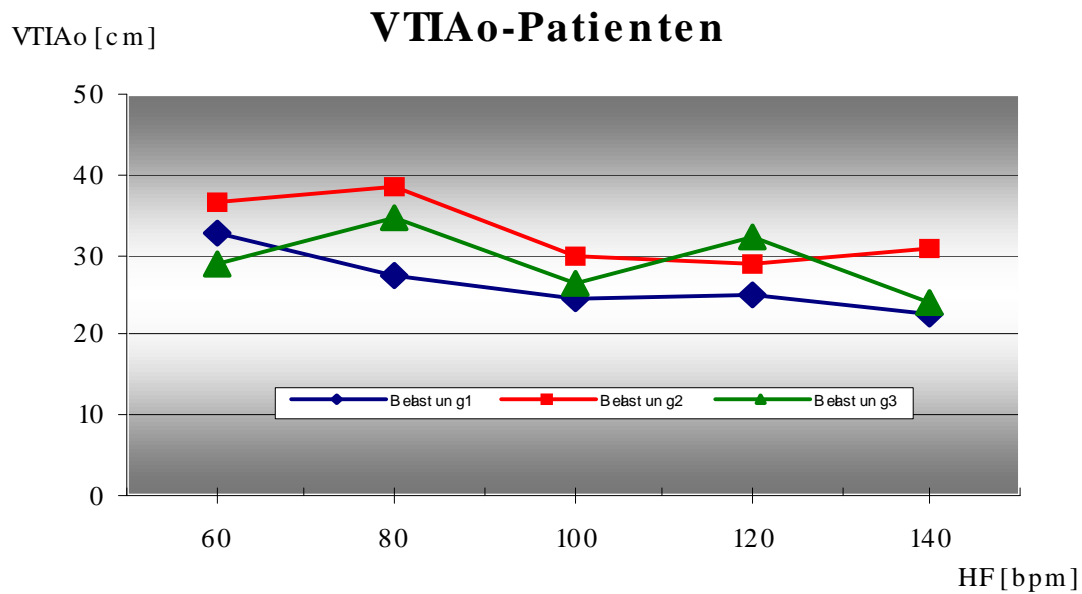


Abbildung 35 VTIAo (Geschwindigkeits-Zeit-Integral der Aortenflusskurve) der drei Belastungen in Abhängigkeit von der HF (Mittelwerte der Patientengruppe)

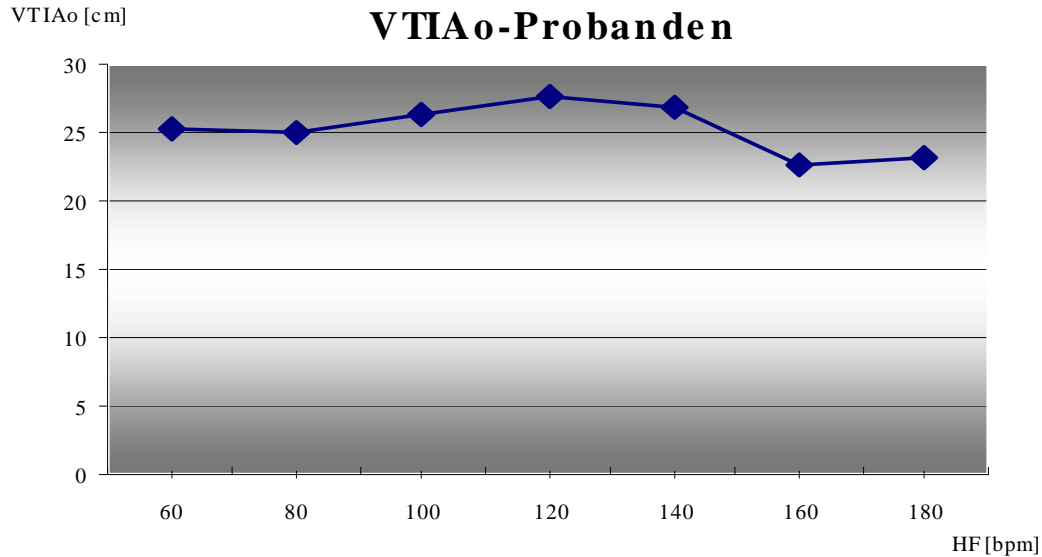


Abbildung 36 VTIAo der Belastungsuntersuchung in Abhängigkeit von der Herzfrequenz (Mittelwerte der Probandengruppe)

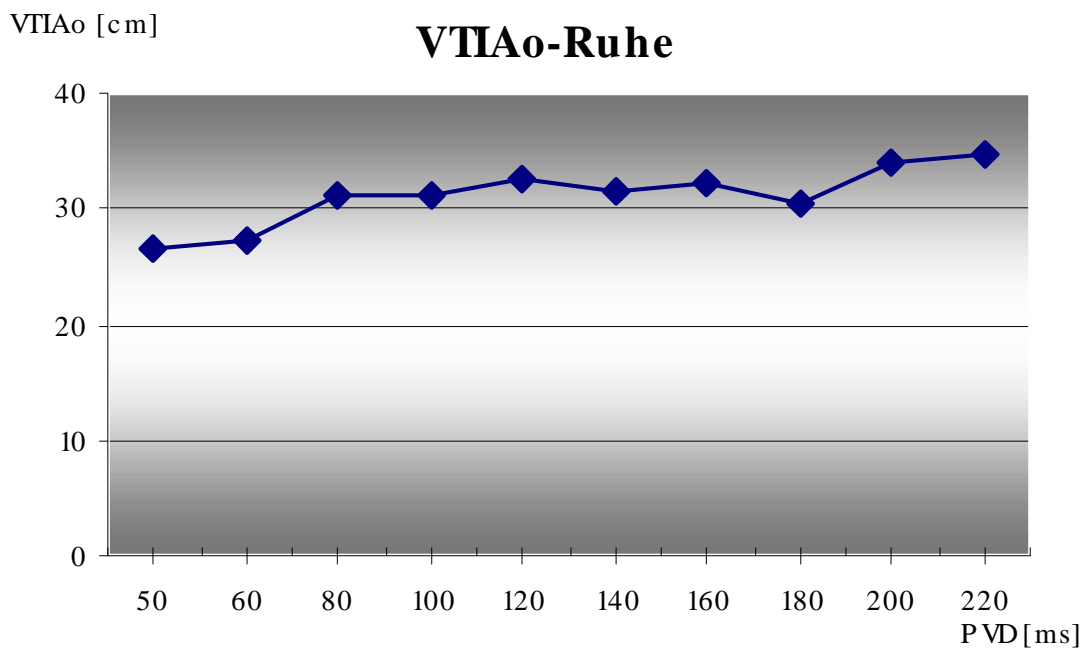


Abbildung 37 VTIAo der Ruheuntersuchung in Abhängigkeit vom PV-Delay (Mittelwerte der Patientengruppe)

		60	80	100	120	140	160	180
		bpm	bpm	bpm	bpm	bpm	bpm	bpm
Belastung 1	Patienten Mittelwert [cm]	32,5	27,4	24,6	24,8	22,6		
	Median [cm]	26,1	25,3	23,4	24,4	22,5		
	VTIAo Stabw	12,6	10,1	5,4	5,3	0,2		
	SE	4,47	3,03	1,62	2,16	0,14		
	Anzahl	8	11	11	6	3		
Belastung 2	Patienten Mittelwert [cm]	36,5	38,4	29,7	28,8	30,8		
	Median [cm]	30,1	30,8	25,7	26,7	25,9		
	VTIAo Stabw	17,4	19,0	11,0	10,9	14,4		
	SE	5,81	6,35	3,88	3,63	7,21		
	Anzahl	9	9	8	9	4		
Belastung 3	Patienten Mittelwert [cm]	28,9	34,7	26,6	32,4	24,2		
	Median [cm]	27,1	27,7	27,6	30,5	24,2		
	VTIAo Stabw	13,0	17,5	4,5	12,4	6,5		
	SE	4,32	7,15	1,71	4,69	4,61		
	Anzahl	9	6	7	7	2		
Belastung Probanden	Mittelwert [cm]	25,3	25,1	26,4	27,7	26,9	22,7	23,1
	Median [cm]	25,2	24,5	26,4	26,1	26,2	21,7	23,7
	VTIAo Stabw	1,6	5,1	4,5	4,2	4,6	3,7	2,0
	SE	9,6	7,6	7,6	9,2	9,5	8,6	13,3
	Anzahl	7	11	12	9	8	7	3

Tabelle 19 VTIAo Ergebnisse in Abhängigkeit von der Herzfrequenz für die Belastungen 1, 2, 3 der Patientengruppe und für die Belastungsuntersuchung der Probandengruppe

Ergebnisse

Das Geschwindigkeits-Zeit-Integral des transaortalen Flussprofils bewegt sich während der Belastungsuntersuchung zwischen 22,6 cm und 36,5 cm und in der Probandengruppe zwischen 23,1 und 27,7 cm. In der Ruheuntersuchung ist mit zunehmender AV-Zeit eine sukzessive Zunahme des VTIAo zu verzeichnen.

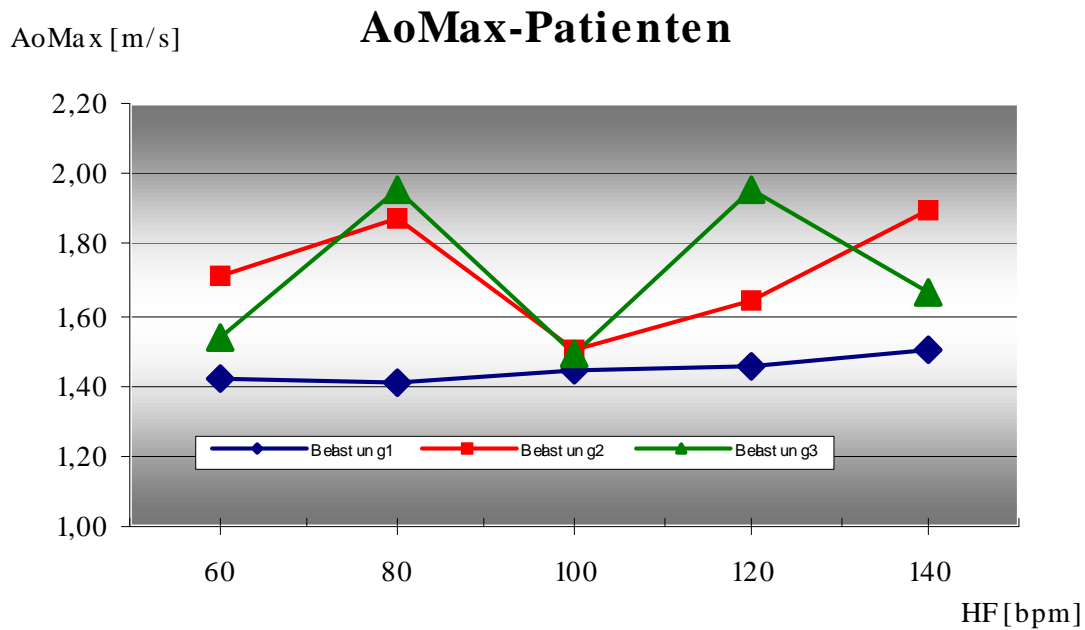


Abbildung 38 AoMax (Maximale Geschwindigkeit des Aortenflusses) der drei Belastungsuntersuchungen in Abhängigkeit von der Herzfrequenz (Mittelwerte der Patientengruppe)

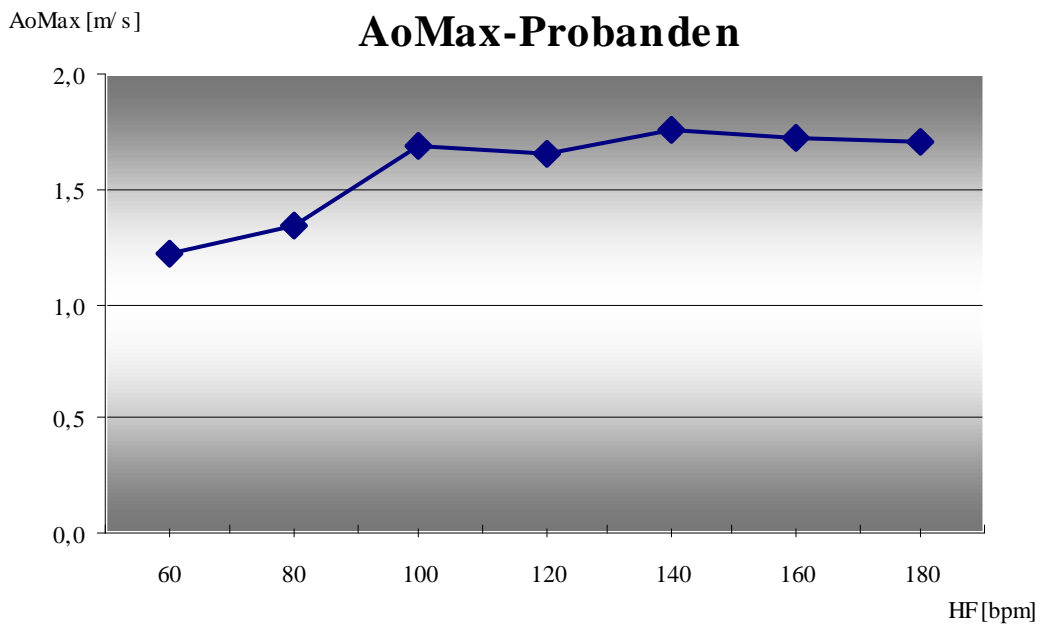


Abbildung 39 AoMax der Belastungsuntersuchung in Abhängigkeit von der Herzfrequenz (Mittelwerte der Probandengruppe)

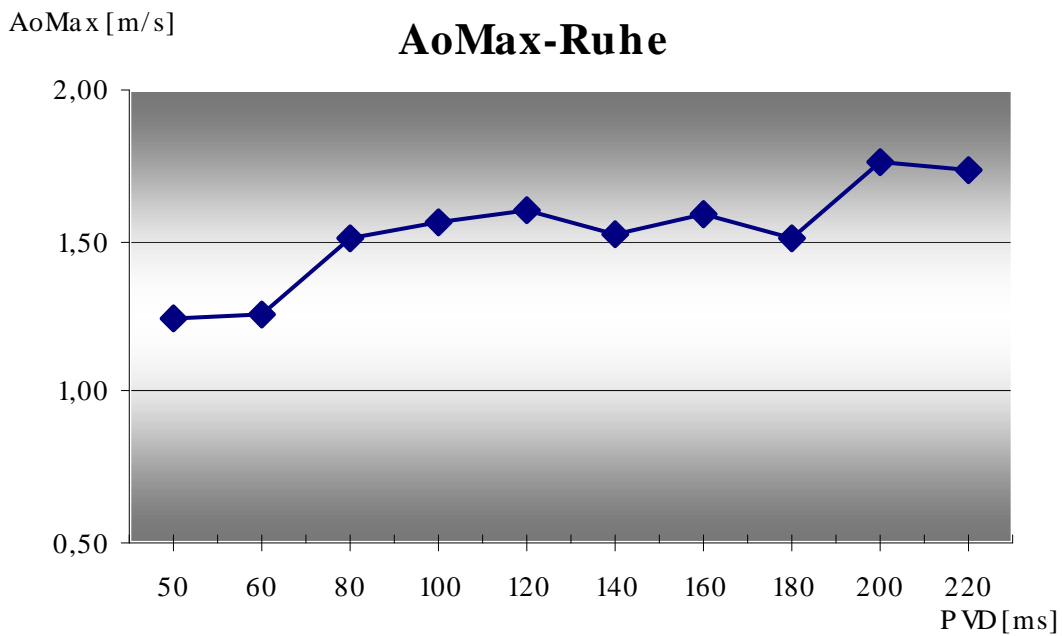


Abbildung 40 AoMax der Ruheuntersuchung in Abhängigkeit vom PV-Delay (Mittelwerte der Patientengruppe)

Ergebnisse

		60	80	100	120	140	160	180
		bpm	bpm	bpm	bpm	bpm	bpm	bpm
Belastung 1 Patienten	Mittelwert [m/s]	1,42	1,40	1,45	1,46	1,50		
	Median [m/s]	1,30	1,24	1,35	1,45	1,50		
	AoMax	0,4	0,4	0,3	0,2	0,0		
	SE	0,16	0,13	0,09	0,08	0,02		
	Anzahl	8	11	11	6	3		
Belastung 2 Patienten	Mittelwert [m/s]	1,72	1,87	1,50	1,64	1,90		
	Median [m/s]	1,44	1,46	1,40	1,46	1,59		
	AoMax	0,7	0,8	0,5	0,6	0,9		
	SE	0,24	0,27	0,15	0,21	0,45		
	Anzahl	9	9	9	9	4		
Belastung 3 Patienten	Mittelwert [m/s]	1,53	1,95	1,49	1,95	1,67		
	Median [m/s]	1,40	1,70	1,64	1,88	1,67		
	AoMax	0,5	0,7	0,3	0,7	0,5		
	SE	0,16	0,28	0,12	0,25	0,33		
	Anzahl	9	6	7	7	2		
Belastung Probanden	Mittelwert [m/s]	1,22	1,33	1,68	1,65	1,76	1,71	1,71
	Median [m/s]	1,21	1,27	1,60	1,68	1,80	1,71	1,73
	AoMax	0,1	0,2	0,5	0,2	0,2	0,1	0,1
	SE	0,5	0,4	0,5	0,6	0,6	0,7	1,0
	Anzahl	7	11	12	9	9	6	3

Tabelle 20 AoMax Ergebnisse in Abhängigkeit von der Herzfrequenz für die Belastungen 1, 2, 3 der Patientengruppe und für die Belastungsuntersuchung der Probandengruppe

Die maximale Geschwindigkeit des Flusses über der Aortenklappe ist in der Patientengruppe mit einer großen Streubreite behaftet. Ein Anstieg der AoMax unter Belastung, wie er in der Probandengruppe zu erkennen ist (von 1,2 m/s auf 1,7 m/s), lässt sich nicht ausmachen. Die Ruheuntersuchung zeigt ebenfalls wie zuvor das Geschwindigkeits-Zeit-Integral maximale Werte bei langen PV-Delays.

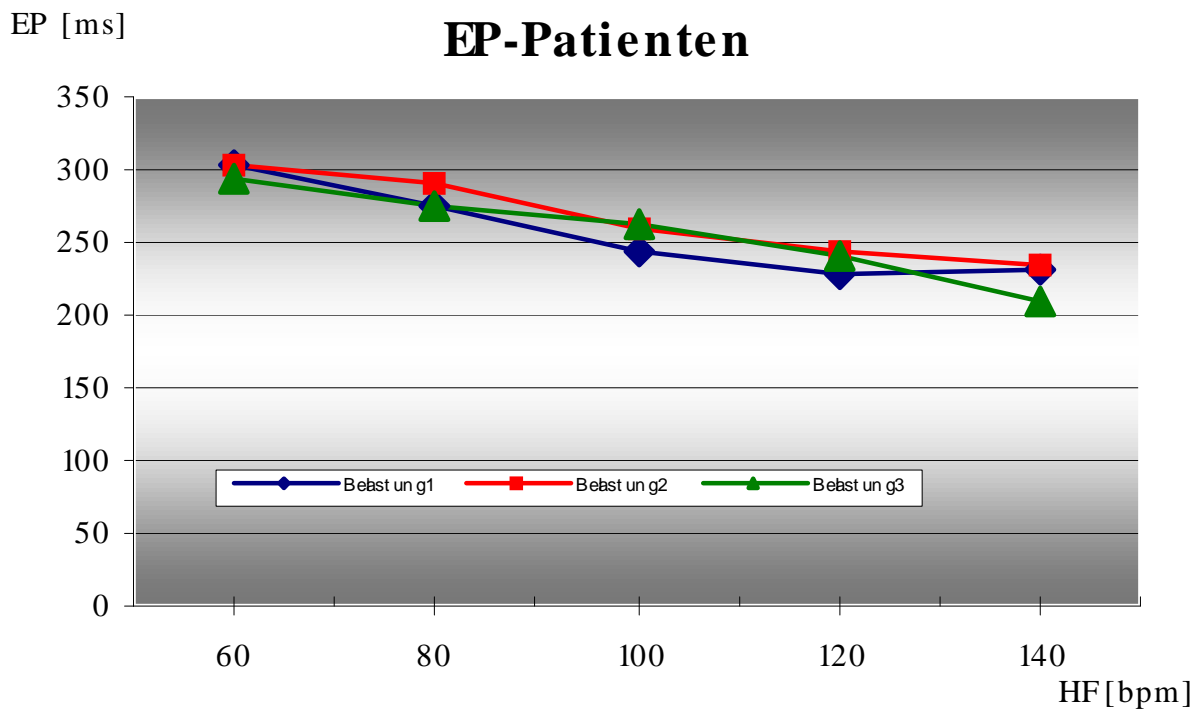


Abbildung 41 EP (Dauer der Ejektionsphase) der drei Belastungsuntersuchungen in Abhängigkeit von der Herzfrequenz (Mittelwerte der Patientengruppe)

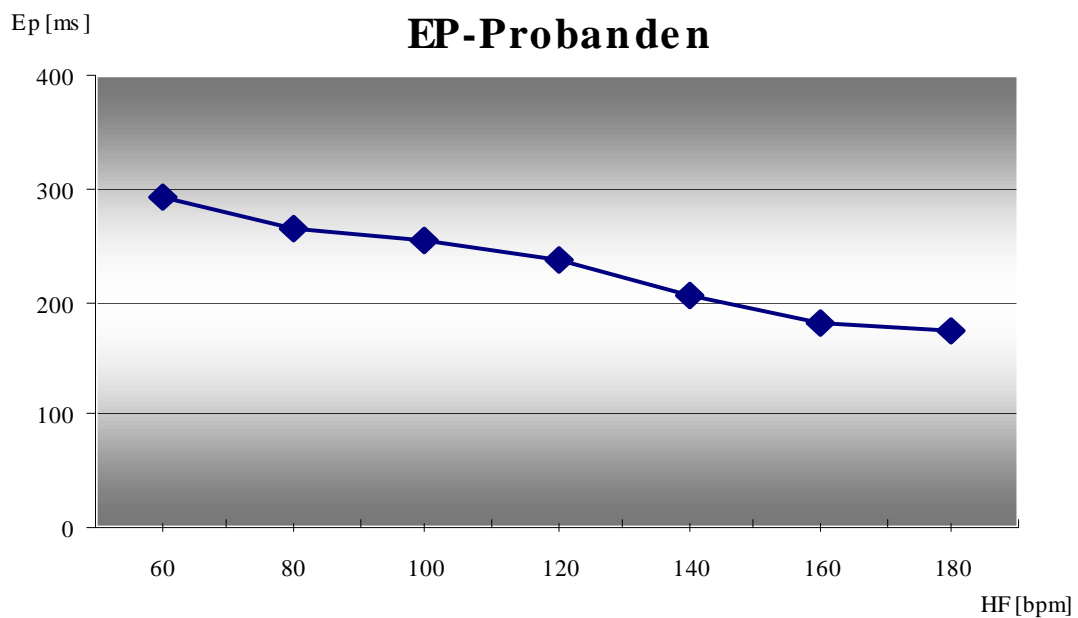


Abbildung 42 EP der Belastungsuntersuchung in Abhängigkeit von der Herzfrequenz (Mittelwerte der Probandengruppe)

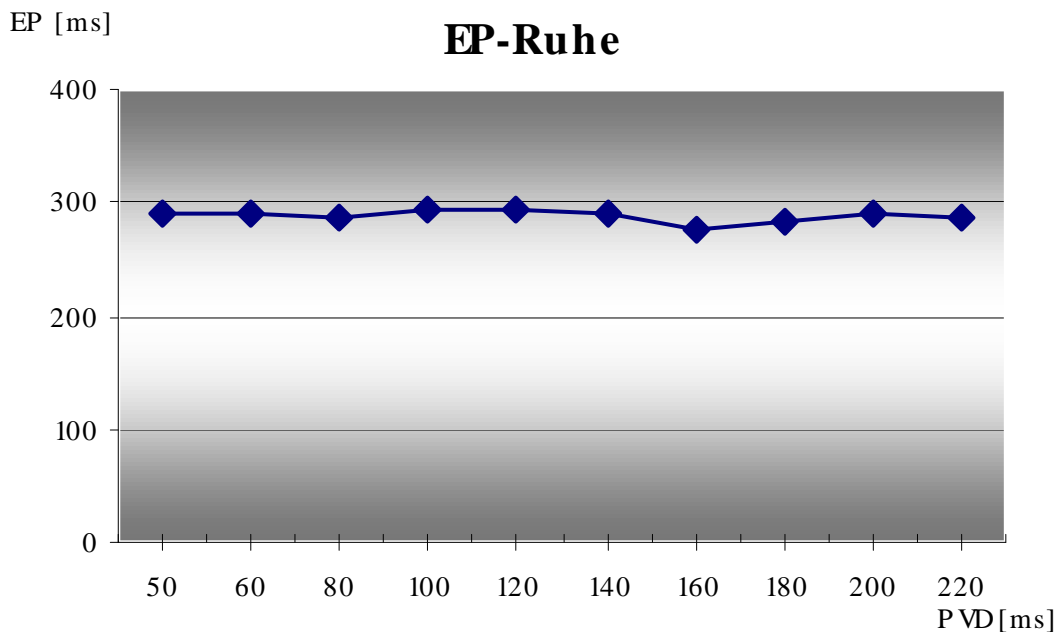


Abbildung 43 EP der Ruheuntersuchung in Abhängigkeit vom PV-Delay (Mittelwerte der Patientengruppe)

		60	80	100	120	140	160	180
		bpm	bpm	bpm	bpm	bpm	bpm	bpm
Belastung 1	Patienten Mittelwert [ms]	302,5	273,6	242,5	226,7	230,0		
	Median [ms]	305	280	245	240	240		
	EP Stabw	29,6	24,2	36,7	29,4	17,3		
	SE	10,5	7,3	10,6	12,0	10,0		
	Anzahl	8	11	12	6,0	3,0		
Belastung 2	Patienten Mittelwert [ms]	303,3	290,0	258,9	244,4	235,0		
	Median [ms]	300	280	250	250	240		
	EP Stabw	20,6	22,9	28,0	27,4	19,1		
	SE	6,9	7,6	9,3	9,1	9,6		
	Anzahl	9	9	9	9,0	4,0		
Belastung 3	Patienten Mittelwert [ms]	293,3	275,0	261,4	241,4	210,0		
	Median [ms]	300	270	260	240	210		
	EP Stabw	18,0	13,8	22,7	31,3	0,0		
	SE	6,0	5,6	8,6	11,8	0,0		
	Anzahl	9	6	7	7	2		
Belastung Probanden	Patienten Mittelwert [ms]	291,4	263,6	253,1	236,3	204,0	181,3	175,0
	Median [ms]	280	250	260	230	205	190	175
	EP Stabw	29,1	29,1	20,2	20,7	19,0	24,7	5,8
	SE	110,1	79,5	70,2	83,5	64,5	64,1	87,5
	Anzahl	7	11	13	8	10	8	4

Tabelle 21 EP Ergebnisse in Abhängigkeit von der Herzfrequenz für die Belastungen 1, 2, 3 der Patientengruppe und für die Belastungsuntersuchung der Probandengruppe

Die Belastungsuntersuchungen der Patientengruppe zeigen die längsten Intervalle für die EP (Ejektionsphase) wie erwartet im Bereich niedriger Herzfrequenzen. Die Kurven für die drei Follow-Up Untersuchungen verlaufen nahezu parallel. Fasst man alle drei Belastungsuntersuchungen zusammen, so findet eine Reduktion der EP-Mittelwerte von 299 ms (HF von 60/min) auf 225 ms (HF 140/min) statt. Dies bedeutet eine Gesamtreduktion in diesem Frequenzbereich um etwa 25 %. Die Ruhewerte bei unterschiedlichen PV-Delays unterscheiden sich kaum und sind mit Werten von 280-290 ms nahezu konstant.

Die Probandengruppe zeigt ein ähnliches Verhalten unter Belastung. Im Frequenzbereich von 60 bis 180 /min findet eine Reduktion der EP-Zeit von 291 ms auf 175 ms statt, was einer Abnahme von 39% entspricht.

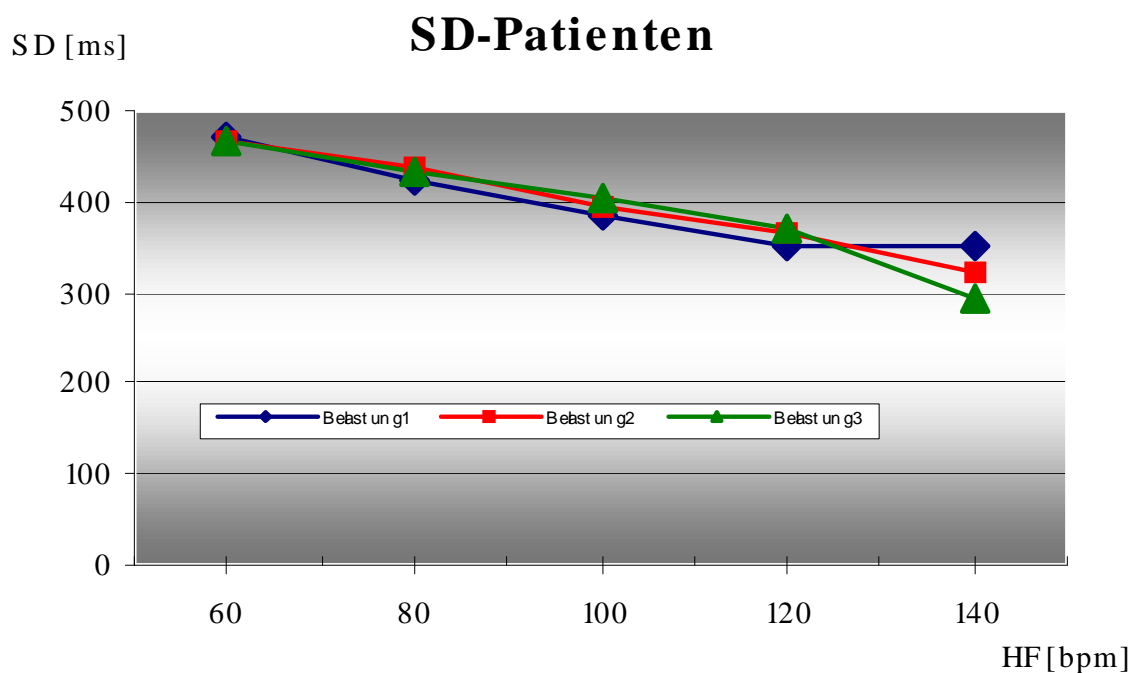


Abbildung 44 SD (Systolendauer) der drei Belastungsuntersuchungen in Abhängigkeit von der Herzfrequenz (Mittelwerte der Patientengruppe)

Ergebnisse

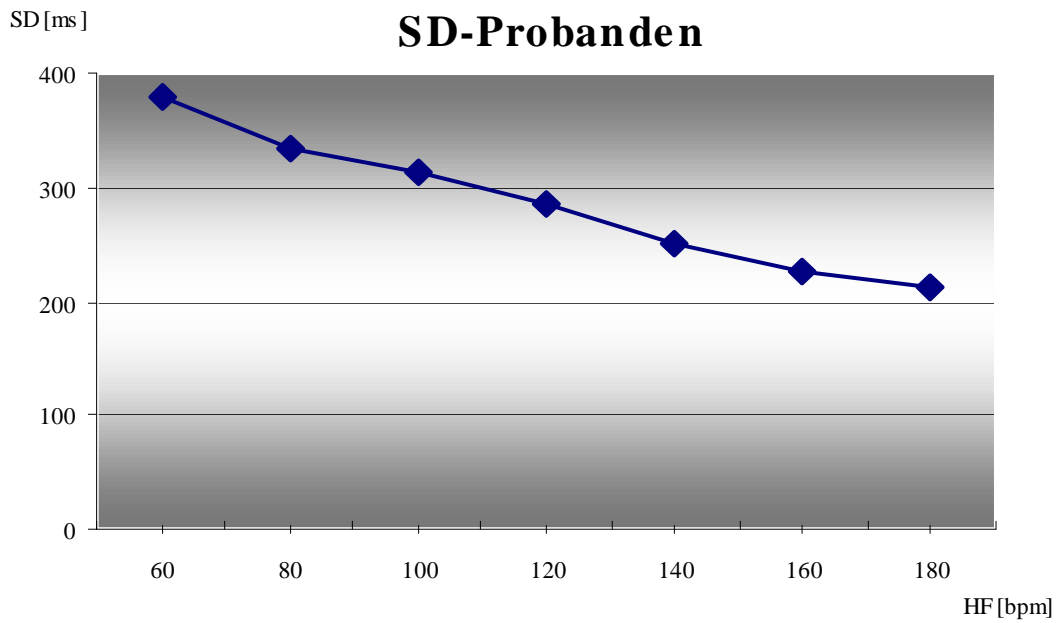


Abbildung 45 SD der Belastungsuntersuchung in Abhängigkeit von der Herzfrequenz (Mittelwerte der Probandengruppe)

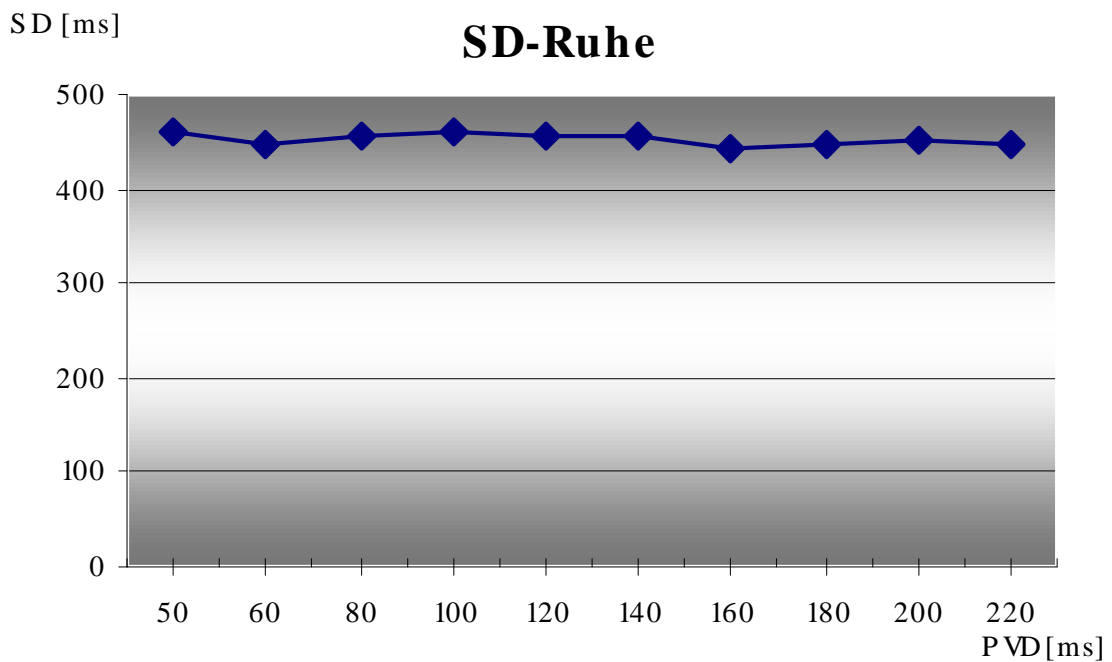


Abbildung 46 SD der Ruheuntersuchung in Abhängigkeit vom PV-Delay (Mittelwerte der Patientengruppe)

		60	80	100	120	140	160	180
		bpm	bpm	bpm	bpm	bpm	bpm	bpm
Belastung 1 Patienten	Mittelwert [ms]	470,0	422,7	384,2	350,0	350,0		
	Median [ms]	455	430	390	345	370		
	SD	37,8	32,3	42,7	17,9	34,6		
	SE	13,4	9,7	12,3	7,3	20,0		
	Anzahl	8	11	12	6,0	3,0		
Belastung 2 Patienten	Mittelwert [ms]	467,8	438,9	392,2	367,8	322,5		
	Median [ms]	460	440	390	350	315		
	SD	44,4	24,7	31,5	34,2	18,9		
	SE	14,8	8,2	10,5	11,4	9,5		
	Anzahl	9	9	9	9,0	4,0		
Belastung 3 Patienten	Mittelwert [ms]	464,4	433,3	404,3	370,0	295,0		
	Median [ms]	460	430	400	350	295		
	SD	40,0	32,0	32,1	33,2	7,1		
	SE	13,3	13,1	12,1	12,5	5,0		
	Anzahl	9	6	7	7	2		
Belastung Probanden	Mittelwert [ms]	378,6	333,6	311,5	283,8	252,0	225,0	211,3
	Median [ms]	460	430	400	350	295	460	430
	SD	27,9	28,7	25,1	17,7	17,5	25,1	8,5
	SE	143,1	100,6	86,4	100,3	79,7	79,5	105,6
	Anzahl	7	11	13	8	10	8	4

Tabelle 22 SD Ergebnisse in Abhängigkeit von der Herzfrequenz für die Belastungen 1, 2, 3 der Patientengruppe und für die Belastungsuntersuchung der Probandengruppe

Die Systolendauer ist bei den ventrikulär stimulierten Patienten um ca. 100 ms länger als bei den Probanden, deren Ventrikel durch das spezifische Erregungsleitungssystem aktiviert werden. Unter Belastungsbedingungen verkürzt sich die Systolendauer der Patienten. Die Kurven für die drei Follow-Up-Untersuchungen sind nahezu deckungsgleich. Betrachtet man die Werte aller 3 Belastungsuntersuchungen gemeinsam, so reduziert sich die SD von 467 ms auf 322 ms im Frequenzbereich 60-140/min. Dies bedeutet eine Gesamtreduktion in diesem Frequenzbereich um etwa 31 %. Zu erwähnen ist, dass die hohen Frequenzwerte nicht von allen Patienten erreicht werden.

Die Ruhewerte bei unterschiedlichen PV-Delays unterscheiden sich kaum und sind mit Werten von 450ms nahezu konstant.

Die Probandengruppe zeigt ein ähnliches Verhalten unter Belastung. Im Frequenzbereich von 60 bis 180 /min findet eine Reduktion der Systolendauer von 379 ms auf 211 ms statt (Abnahme um 44 %).

Ergebnisse

3.2.2.4 Variablen zur Beschreibung der evozierten linksventrikulären diastolischen Funktion (ELVDF)

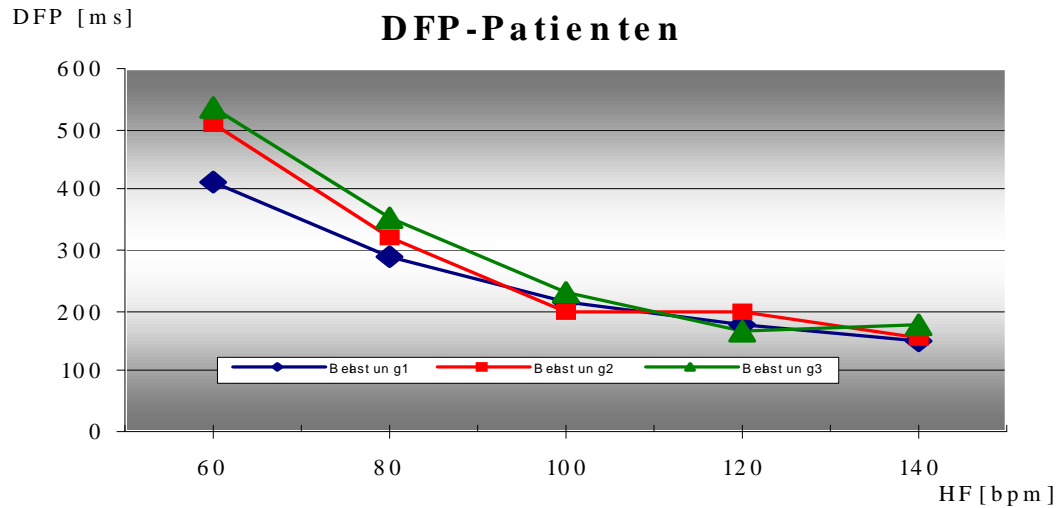


Abbildung 47 DFP (diastolische Füllungsphase) der drei Belastungsuntersuchungen in Abhängigkeit von der Herzfrequenz (Mittelwerte der Patientengruppe)

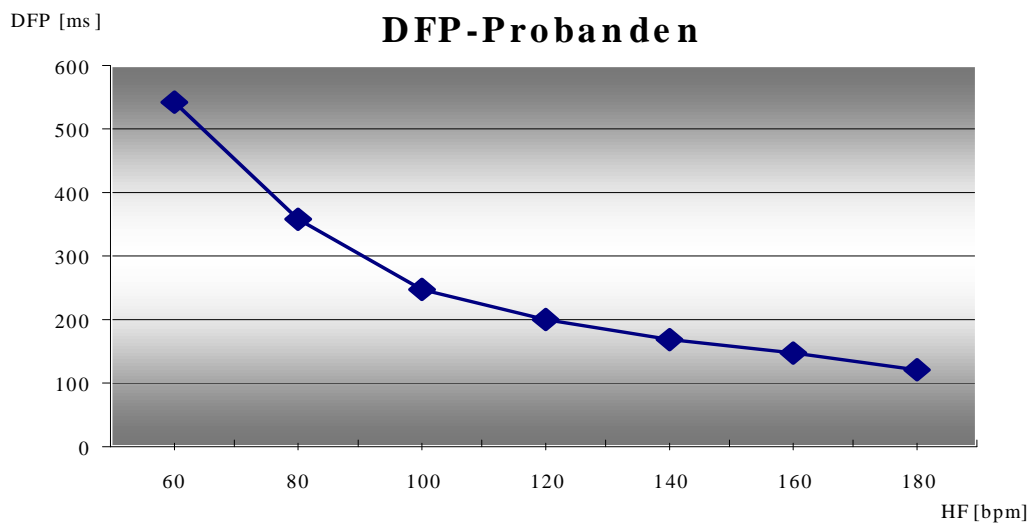


Abbildung 48 DFP der Belastungsuntersuchung in Abhängigkeit von der Herzfrequenz (Mittelwerte der Probandengruppe)

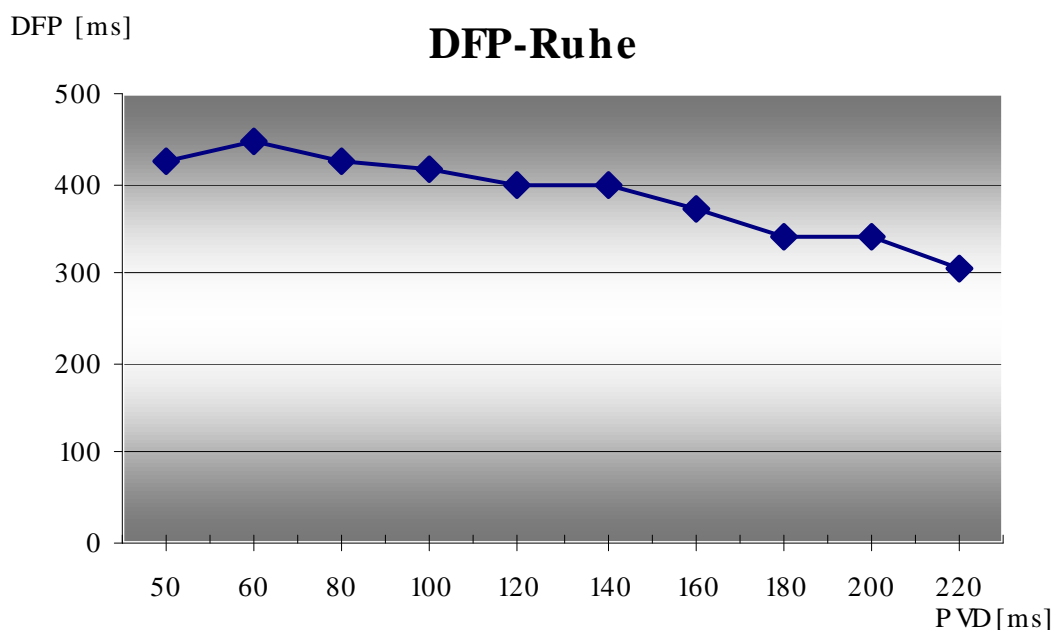


Abbildung 49 DFP der Ruheuntersuchung in Abhängigkeit vom PV-Delay (Mittelwerte der Patientengruppe)

		60	80	100	120	140	160	180
		bpm	bpm	bpm	bpm	bpm	bpm	bpm
Belastung 1	Mittelwert [ms]	413,2	289,2	214,0	175,7	150,0		
	Patienten							
	DFP							
	Stabw	82,7	49,7	40,6	42,8	39,2		
	SE	26,1	13,8	12,8	16,2	19,6		
	Anzahl	10	13	10	7	4		
Belastung 2	Mittelwert [ms]	506,7	321,1	200,0	195,6	154,0		
	Patienten							
	DFP							
	Stabw	117,9	52,1	58,1	34,3	32,1		
	SE	39,3	17,4	19,4	11,4	14,4		
	Anzahl	9	9	9	9	5		
Belastung 3	Mittelwert [ms]	536,0	351,1	228,0	167,1	176,7		
	Patienten							
	DFP							
	Stabw	110,1	64,7	51,6	25,0	40,4		
	SE	49,3	21,6	16,3	9,4	23,3		
	Anzahl	5	9	10	7	3		
Belastung Probanden	Mittelwert [ms]	543,3	356,7	249,2	200,0	167,3	145,0	120,0
	Patienten							
	DFP							
	Stabw	127,7	56,8	39,6	36,2	21,5	5,3	8,2
	SE	221,8	118,9	71,9	63,2	50,4	51,3	60,0
	Anzahl	6	9	12	10	11	8	4

Tabelle 23 DFP Ergebnisse in Abhängigkeit von der Herzfrequenz für die Belastungen 1, 2, 3 der Patientengruppe und für die Belastungsuntersuchung der Probandengruppe

Ergebnisse

Die diastolische Füllungsphase der Patientengruppe verkürzt sich vor allem zu Beginn der Belastung, und nähert sich asymptotisch einem Minimalwert an. Die Kurven für die drei Follow-Up-Untersuchungen verlaufen nahezu parallel. Betrachtet man die Werte aller 3 Belastungsuntersuchungen gemeinsam, so reduzieren sich die Mittelwerte der DFP von 485 ms auf 160 ms im Frequenzbereich 60-140 ms. Dies bedeutet eine Gesamtreduktion in diesem Frequenzbereich um etwa 67 %.

In körperlicher Ruhe nimmt die DFP bei zunehmenden PV-Delays um fast 150 ms eindeutig ab.

Die Probandengruppe zeigt ein noch ausgeprägteres Verhalten der diastolischen Füllung bei Frequenzanstieg. Im Frequenzbereich von 60 bis 180 /min findet eine Reduktion der DFP von 543 ms auf 120 ms statt (Abnahme um 78 %).

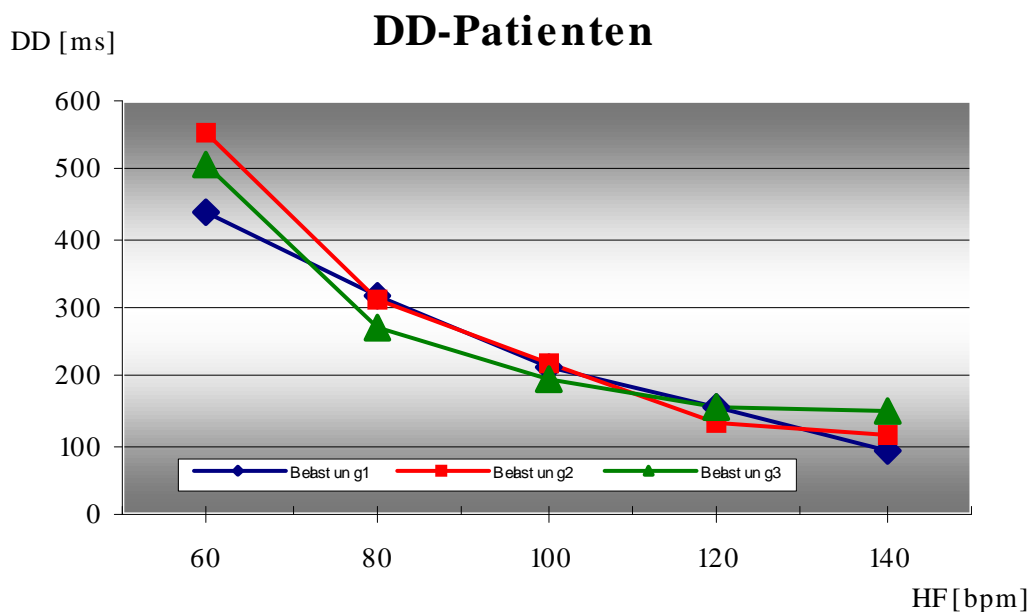


Abbildung 50 DD (Diastolendauer) der drei Belastungsuntersuchungen in Abhängigkeit von der Herzfrequenz (Mittelwerte der Patientengruppe)

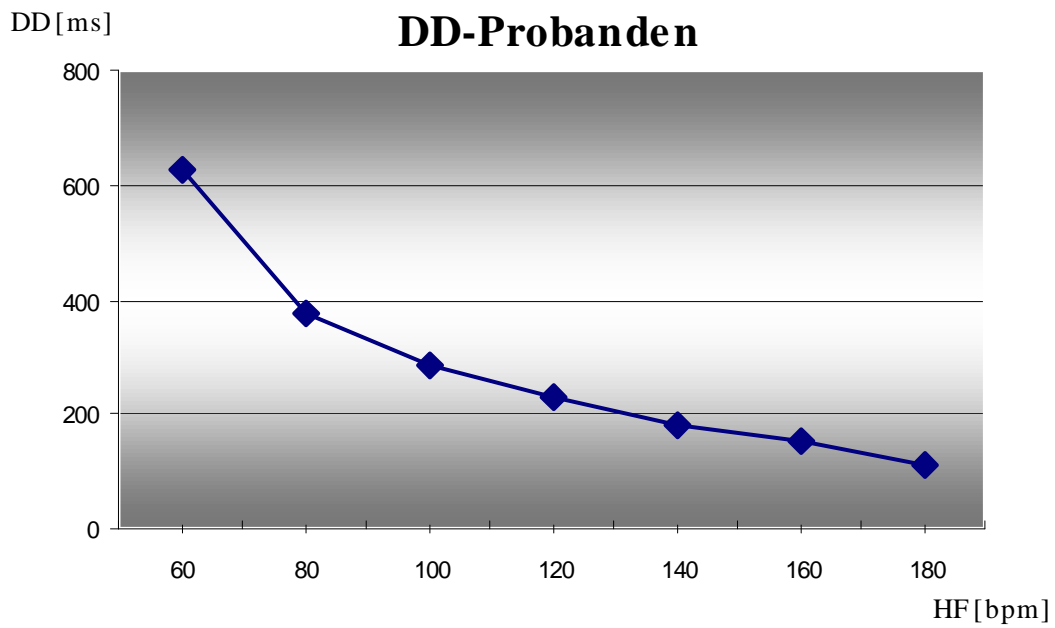


Abbildung 51 DD der Belastungsuntersuchung in Abhängigkeit von der Herzfrequenz (Mittelwerte der Probandengruppe)

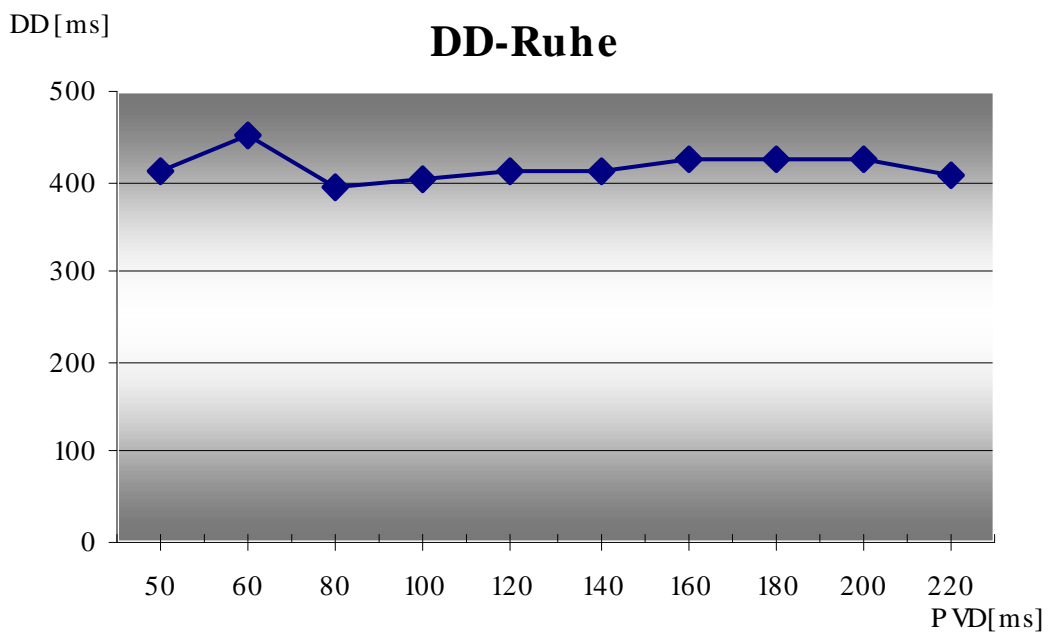


Abbildung 52 DD der Ruheuntersuchung in Abhängigkeit vom PV-Delay (Mittelwerte der Patientengruppe)

Ergebnisse

		60	80	100	120	140	160	180
		bpm	bpm	bpm	bpm	bpm	bpm	bpm
Belastung 1 Patienten	Mittelwert [ms]	440,0	314,5	211,7	158,3	93,3		
	Median [ms]	460	280	215	155	90		
	DD	81,6	63,1	34,9	29,9	35,1		
	SE	28,8	19,0	10,1	12,2	20,3		
	Anzahl	8	11	12	6	3		
Belastung 2 Patienten	Mittelwert [ms]	551,1	312,2	218,9	135,6	115,0		
	Median [ms]	490	310	230	140	110		
	DD	136,1	42,7	30,6	46,1	30,0		
	SE	45,4	14,2	10,2	15,4	15,0		
	Anzahl	9	9	9	9	4		
Belastung 3 Patienten	Mittelwert [ms]	506,7	270,0	195,7	155,7	150,0		
	Median [ms]	470	260	210	150	150		
	DD	81,9	31,0	40,8	34,6	14,1		
	SE	27,3	12,6	15,4	13,1	10,0		
	Anzahl	9	6	7	7	2		
Belastung Probanden	Mittelwert [ms]	622,9	379,1	283,8	228,8	183,0	152,5	113,8
	Median [ms]	650,0	370,0	280,0	220,0	180,0	160,0	117,5
	DD	58,2	52,0	31,8	26,4	13,4	23,8	17,0
	SE	235,4	114,3	78,7	80,9	57,9	53,9	56,9
	Anzahl	7	11	13	8	10	8	4

Tabelle 24 DD in Abhängigkeit von der Herzfrequenz für die Belastungen 1, 2, 3 der Patientengruppe und für die Belastungsuntersuchung der Probandengruppe

Die Diastolendauer verhält sich während der Belastungsuntersuchungen der Patientengruppen in ganz ähnlicher Weise wie die diastolische Füllungsphase. Die Kurven für die drei Follow-Up Untersuchungen verlaufen nahezu parallel. Bei zusammenfassender Betrachtung der drei Untersuchungen, so reduzieren sich die Mittelwerte der DD von 499 ms auf 120 ms im Frequenzbereich 60-120/min. Dies bedeutet eine Gesamtreduktion in diesem Frequenzbereich um etwa 76 %.

Die Ruhewerte bei unterschiedlichen PV-Delays unterscheiden sich kaum und sind mit Werten von 400-450 ms nahezu konstant.

Die Probandengruppe zeigt ein ähnliches Verhalten unter Belastung. Im Frequenzbereich von 60 bis 180 /min findet eine Reduktion der DD von 622 ms auf 113 ms statt (Abnahme um 82%).

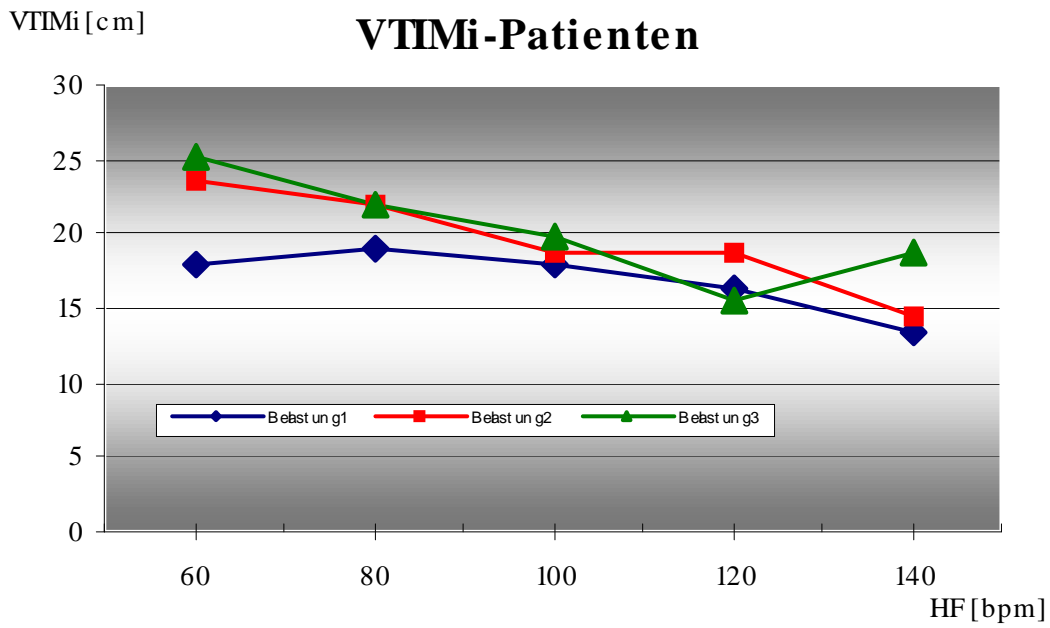


Abbildung 53 VTIMi (Geschwindigkeitszeitintegral des transmitralen Flusses) der drei Belastungen in Abhängigkeit von der Herzfrequenz (Mittelwerte der Patientengruppe)

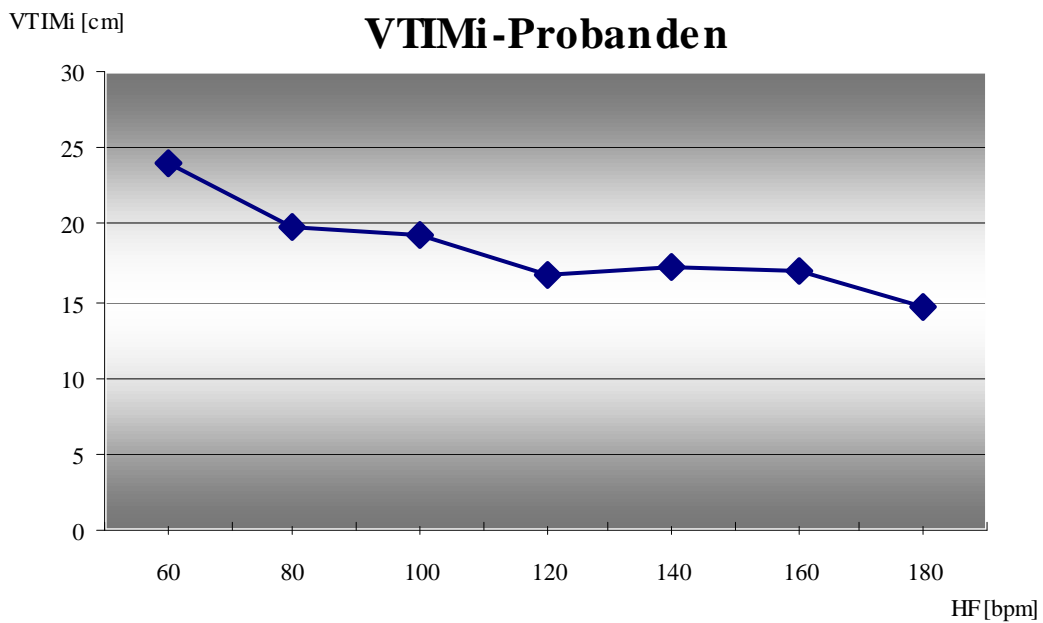


Abbildung 54 VTIMi der Belastungsuntersuchung in Abhängigkeit von der Herzfrequenz (Mittelwerte der Probandengruppe)

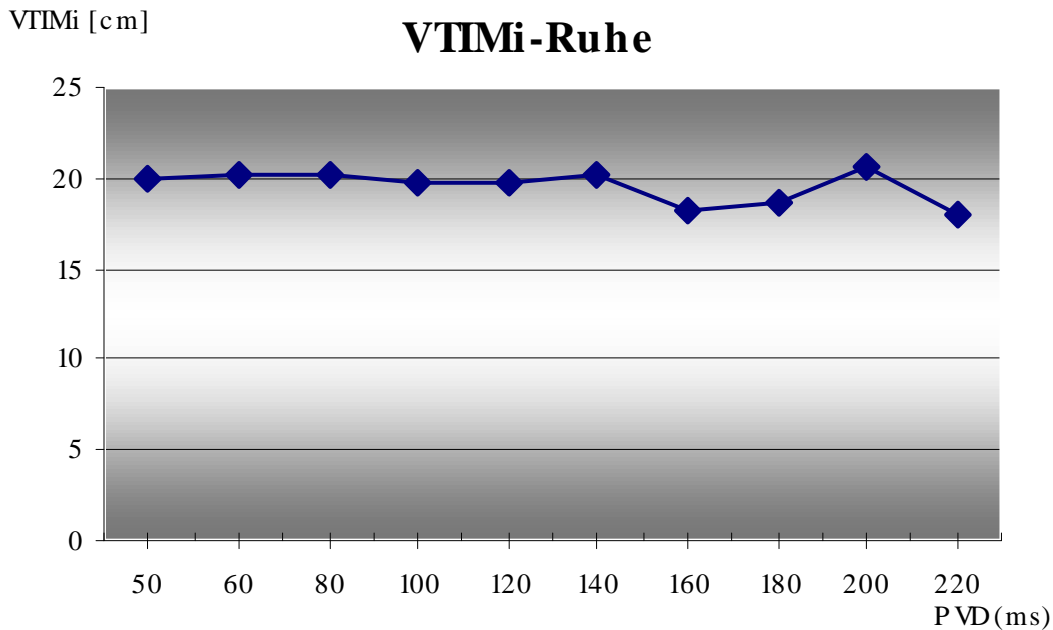


Abbildung 55 VTIMi der Ruheuntersuchung in Abhängigkeit vom PV-Delay (Mittelwerte der Patientengruppe)

		60 bpm	80 bpm	100 bpm	120 bpm	140 bpm	160 bpm	180 bpm
Belastung 1	Mittelwert [cm]	18,1	18,9	17,9	16,3	13,5		
	Patienten							
	Median [cm]	17,5	17,7	15,5	15,2	13,5		
	VTIMi							
	Stabw	2,7	4,5	6,2	5,5	5,4		
	SE	0,9	1,3	2,0	2,0	2,7		
	Anzahl	9	13	10	8	4		
Belastung 2	Mittelwert [cm]	23,6	21,9	18,8	18,6	14,5		
	Patienten							
	Median [cm]	23,0	21,1	14,3	13,1	14,9		
	VTIMi							
	Stabw	7,7	9,1	9,7	11,0	5,6		
	SE	2,6	3,0	3,2	3,7	2,5		
	Anzahl	9	9	9	9	5		
Belastung 3	Mittelwert [cm]	25,1	22,1	19,7	15,5	18,7		
	Patienten							
	Median [cm]	21,11	18,59	15,94	14,30	19,05		
	VTIMi							
	Stabw	10,7	9,6	9,7	3,5	9,6		
	SE	4,8	3,2	3,1	1,3	5,6		
	Anzahl	5	9	10	7	3		
Belastung Probanden	Mittelwert [cm]	24,0	19,8	19,3	16,7	17,2	16,9	14,7
	Patienten							
	Median [cm]	23,85	20,25	20,20	17,33	17,00	16,50	15,10
	VTIMi							
	Stabw	5,3	2,7	3,9	2,7	1,9	2,0	1,7
	SE	8,5	6,6	5,8	5,3	5,2	6,0	7,3
	Anzahl	8	9	11	10	11	8	4

Abbildung 56 Ergebnisse in Abhängigkeit von der Herzfrequenz für die Belastungen 1, 2, 3 der Patientengruppe und für die Belastungsuntersuchung der Probandengruppe

Das Geschwindigkeits-Zeit-Integral des transmitralen Flusses der Patienten zeigt sich innerhalb der drei Belastungsuntersuchungen nicht ganz einheitlich. Tendenziell nehmen jedoch in allen drei Untersuchungen die Werte der Geschwindigkeitszeitintegrale mit Zunahme der Herzfrequenz ab. Summiert man alle drei Untersuchungen, so reduziert sich das VTIMi von 22,3 cm bei auf 15,6 cm im Frequenzbereich 60-140 ms. Dies bedeutet eine Gesamtreduktion in diesem Frequenzbereich um etwa 30 %. Die Ruhewerte bei unterschiedlichen PV-Delays variieren mit Werten um cm 20cm kaum.

Die Ergebnisse der Probandengruppe zeigen im Frequenzbereich von 60 bis 180 /min eine Reduktion der VTIMi von 24 cm auf 14 ,7 cm (Abnahme um 39%).

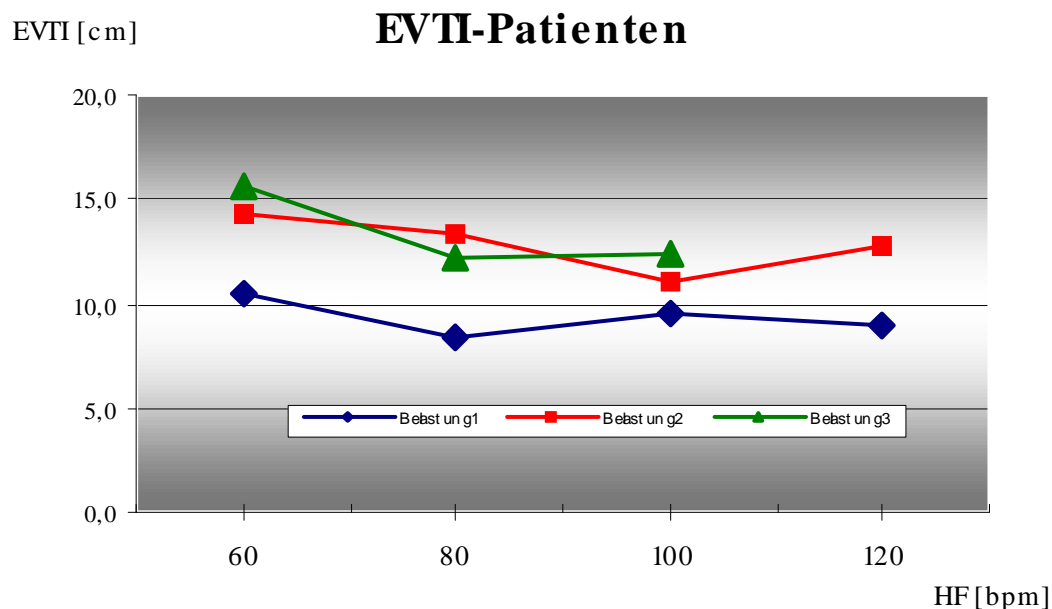


Abbildung 57 EVTI (Geschwindigkeitszeitintegral der E-Welle) der drei Belastungen in Abhängigkeit von der Herzfrequenz (Mittelwerte der Patientengruppe)

Ergebnisse

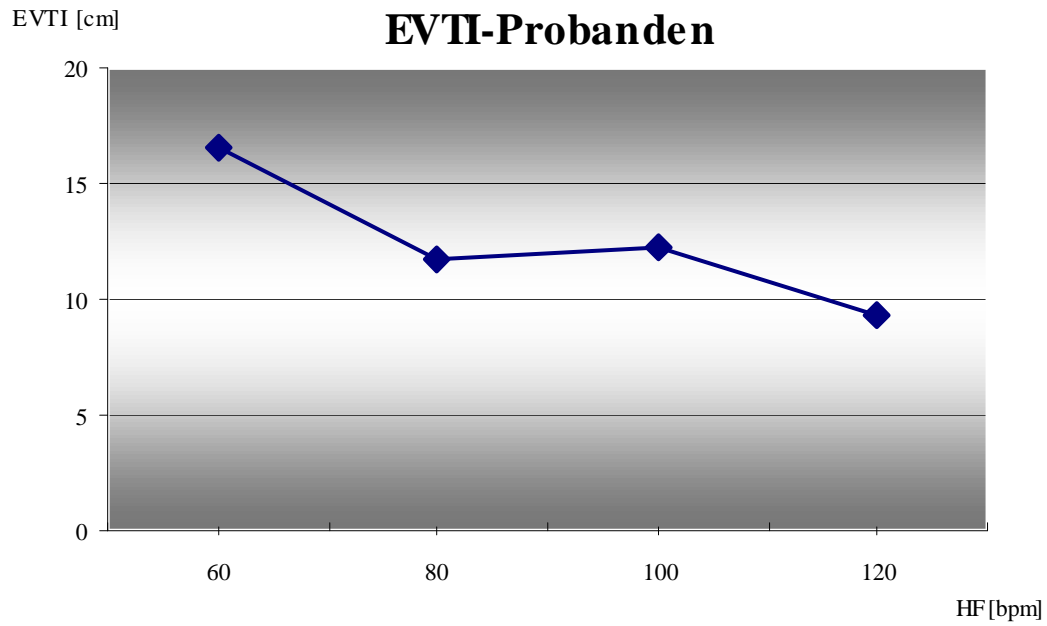


Abbildung 58 EVTI der Belastungsuntersuchung in Abhängigkeit von der Herzfrequenz (Mittelwerte der Probandengruppe)

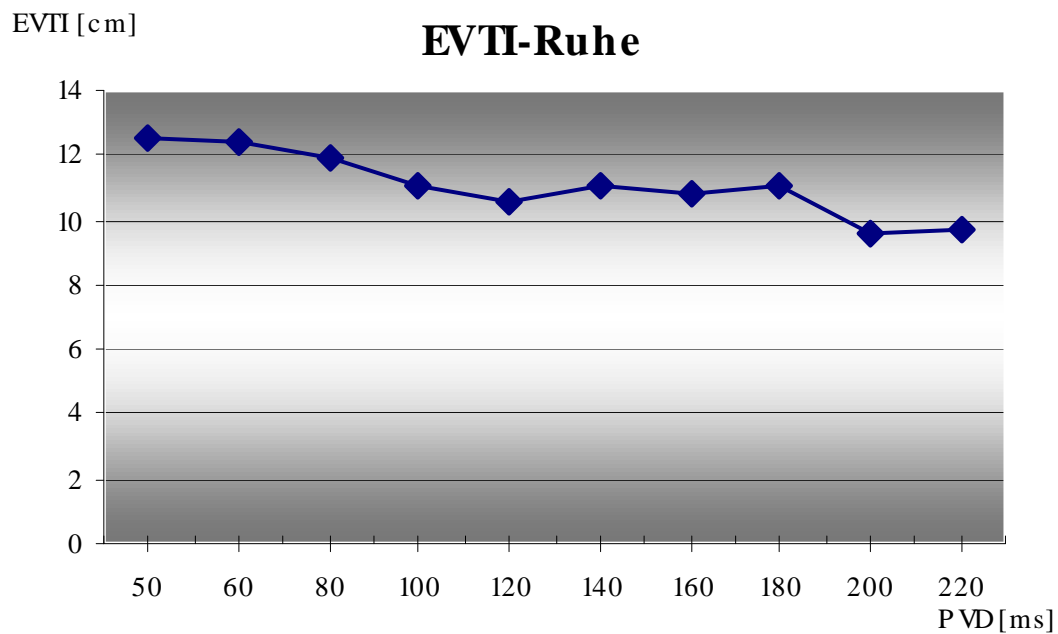


Abbildung 59 EVTI der Ruheuntersuchung in Abhängigkeit vom PV-Delay (Mittelwerte der Patientengruppe)

		60 bpm	80 bpm	100 bpm	120 bpm
Belastung 1	Mittelwert [cm]	10,4	8,4	9,6	9,0
Patienten	Median [cm]	8,9	9,4	10,4	9,0
EVTI	Stabw	3,3	3,6	4,6	5,8
	SE	1,1	1,0	2,1	4,1
	Anzahl	9	13	5	2
Belastung 2	Mittelwert [cm]	14,3	13,2	11,1	12,8
Patienten	Median [cm]	13,9	12,0	6,8	14,0
EVTI	Stabw	5,4	8,1	10,2	9,0
	SE	1,8	2,9	5,1	5,2
	Anzahl	9	8	4	3
Belastung 3	Mittelwert [cm]	15,7	12,1	12,5	
Patienten	Median [cm]	13,94	9,51	7,93	
EVTI	Stabw	7,7	6,5	8,7	
	SE	3,5	2,3	3,9	
	Anzahl	5	8	5	
Belastung Probanden	Mittelwert [cm]	16,6	11,7	12,3	
	Median [cm]	13,94	9,51	7,93	
EVTI	Stabw	4,4	3,9	3,7	
	SE	6,3	3,9	4,4	
	Anzahl	7	9	8	

Tabelle 25 EVTI Ergebnisse in Abhängigkeit von der Herzfrequenz für die Belastungen 1, 2, 3 der Patientengruppe und für die Belastungsuntersuchung der Probandengruppe

Die Mittelwerte des Geschwindigkeits-Zeit-Integrals der E-Welle der Patientengruppe nehmen tendenziell mit Zunahme der Herzfrequenz ab. Bei zusammenfassender Betrachtung der Werte aus den drei Belastungsuntersuchungen sieht man, dass das EVTI von 13,3cm auf 10,9cm innerhalb des Herzfrequenzbereichs 60-120/min abnimmt. Dies bedeutet eine Gesamtreduktion in diesem Frequenzbereich um etwa 18 %.

Die Ruhewerte bei unterschiedlichen PV-Delays zeigen eine fast proportionale Abnahme um 2,9 cm (PV-Delay 50ms vs. 220ms).

Das EVTI der Probandengruppe reduziert sich unter Belastung im Frequenzbereich von 60 bis 120 /min von 16,6 cm auf 9,4 cm (43%).

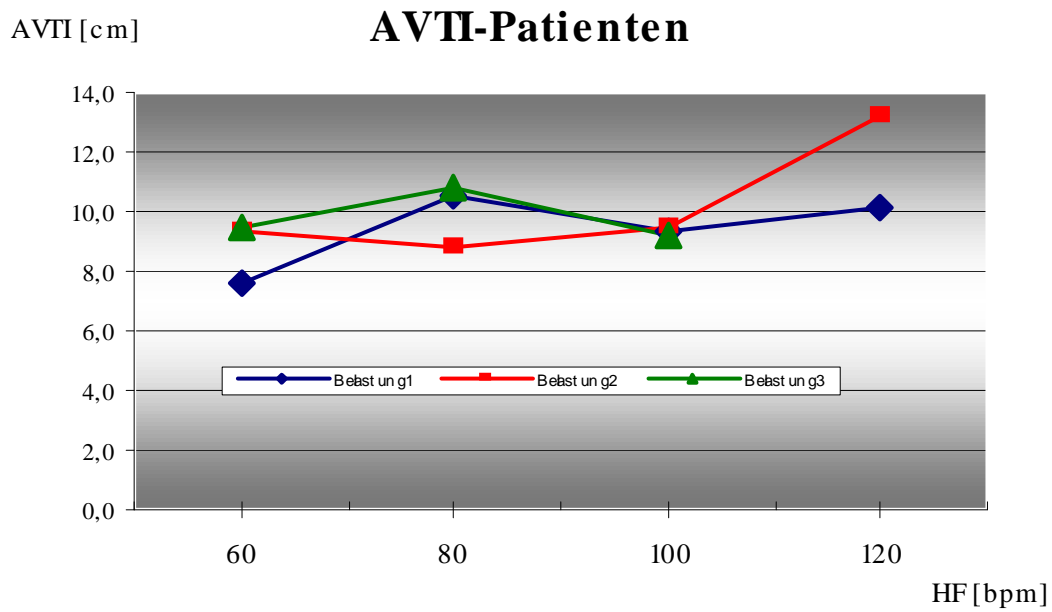


Abbildung 60 AVTI (Geschwindigkeitszeitintegral der A-Welle) der drei Belastungen in Abhängigkeit von der Herzfrequenz (Mittelwerte der Patientengruppe)

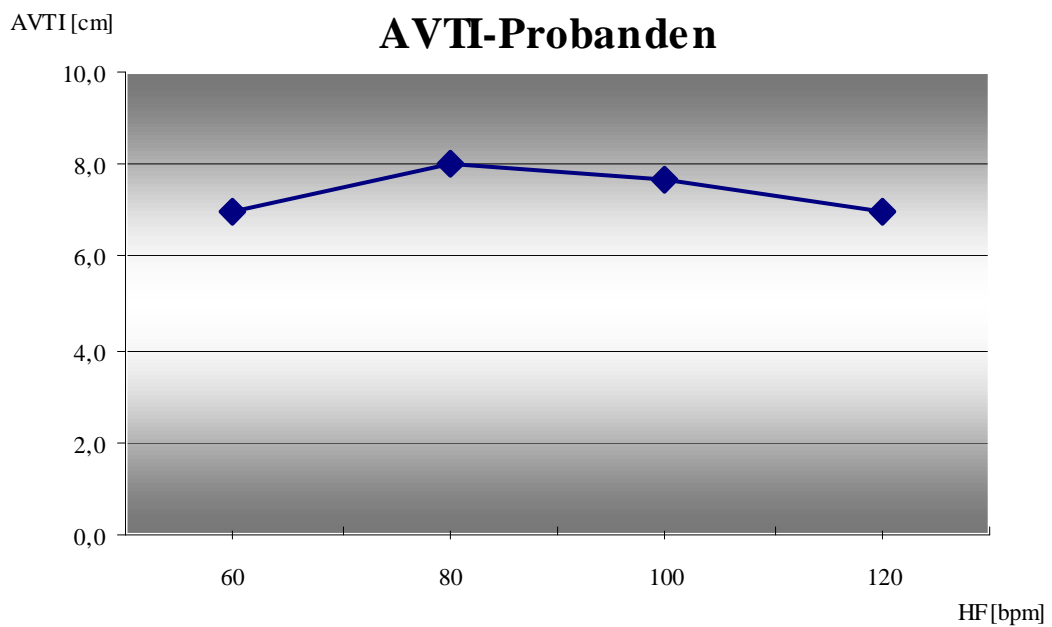


Abbildung 61 AVTI der Belastungsuntersuchung in Abhängigkeit von der Herzfrequenz (Mittelwerte der Probandengruppe)

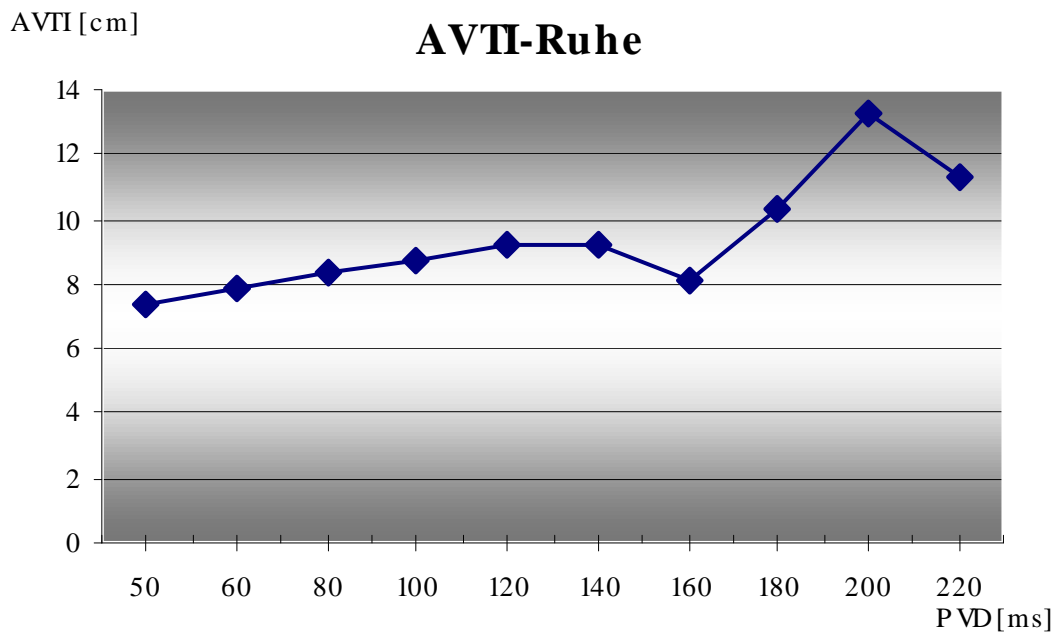


Abbildung 62 AVTI der Ruheuntersuchung in Abhängigkeit vom PV-Delay (Mittelwerte der Patientengruppe)

		60 bpm	80 bpm	100 bpm	120 bpm
Belastung 1	Mittelwert [cm]	7,6	10,6	9,3	10,1
	Patienten				
	Median [cm]	7,7	10,0	7,8	10,1
	AVTI				
	Stabw	2,0	2,4	3,6	1,9
	SE	0,7	0,7	1,6	1,4
	Anzahl	9	13	5	2
Belastung 2	Mittelwert [cm]	9,3	8,7	9,4	13,2
	Patienten				
	Median [cm]	8,2	9,2	8,1	8,7
	AVTI				
	Stabw	3,2	2,2	3,8	9,1
	SE	1,1	0,8	1,9	5,2
	Anzahl	9	8	4	3
Belastung 3	Mittelwert [cm]	9,4	10,8	9,2	
	Patienten				
	Median [cm]	9,00	10,37	7,68	
	AVTI				
	Stabw	3,4	4,9	5,3	
	SE	1,5	1,7	2,4	
	Anzahl	5	8	5	
Belastung Probanden	Mittelwert [cm]	7,0	8,0	7,7	6,9
	Patienten				
	Median [cm]	6,75	7,37	6,76	7,92
	AVTI				
	Stabw	1,9	3,3	3,0	2,1
	SE	2,7	2,7	2,7	3,1
	Anzahl	7	9	8	5

Tabelle 26 AVTI Ergebnisse in Abhängigkeit von der Herzfrequenz für die Belastungen 1, 2, 3 der Patientengruppe und für die Belastungsuntersuchung der Probandengruppe

Ergebnisse

Das Geschwindigkeitszeitintegral der A-Welle des transmitralen Flussprofils nimmt in allen drei Belastungsuntersuchungen der Patientengruppe mit Zunahme der Herzfrequenz zu. Bei zusammenfassender Betrachtung der drei Belastungsuntersuchungen findet sich innerhalb des Herzfrequenzbereichs von 60-120/min eine Zunahme des AVTI von 8,7 cm auf 11,6 cm. Dies bedeutet eine Zunahme in diesem Frequenzbereich um etwa 33 %.

Die Ruhewerte des AVTI bei unterschiedlichen PV-Delays zeigen entgegen der EVTI eine fast proportionale Zunahme um 3,9 cm (PV-Delay 50 ms vs. 220 ms).

Das AVTI der Probandengruppe ist im Frequenzbereich von 60 bis 120 /min nahezu konstant 7,0/6,9 cm.

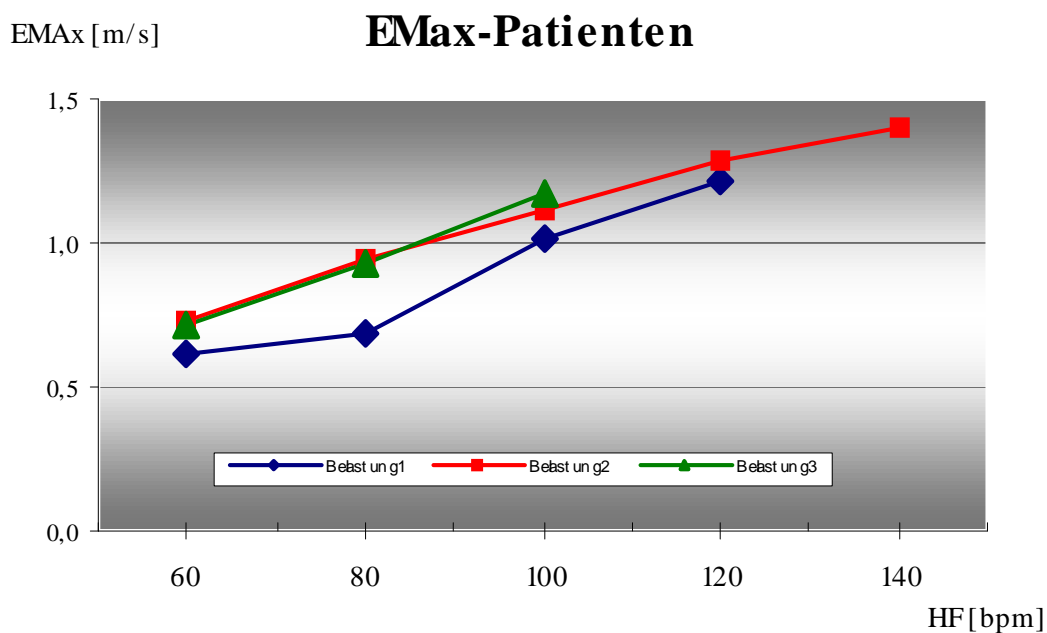


Abbildung 63 EMax (Maximal Geschwindigkeit der E-Welle) der drei Belastungen in Abhängigkeit von der HF (Mittelwerte der Patientengruppe)

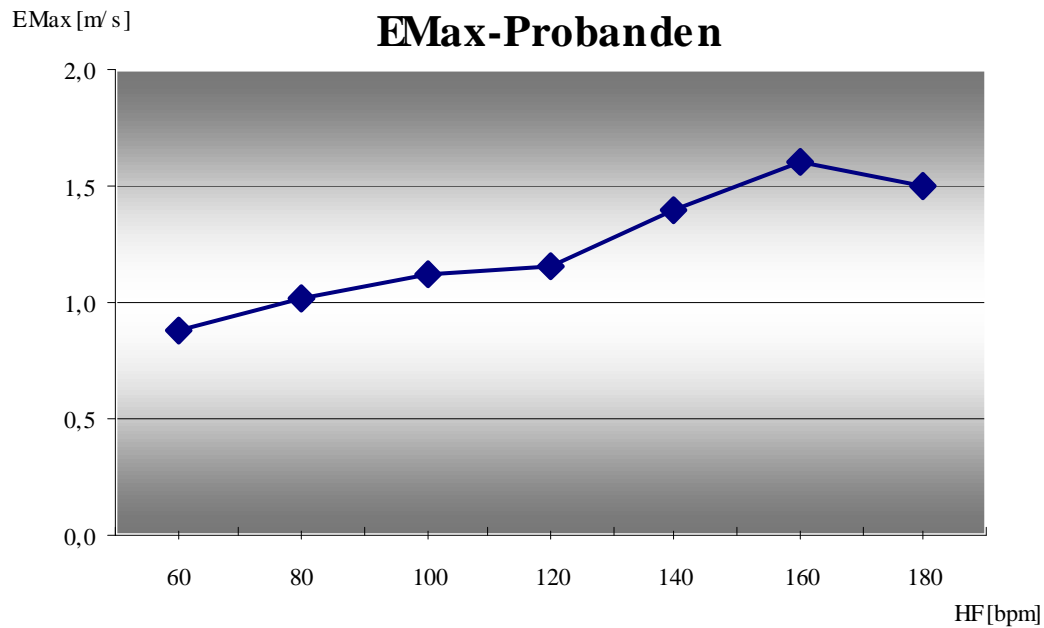


Abbildung 64 EMax der Belastungsuntersuchung in Abhängigkeit von der Herzfrequenz (Mittelwerte der Probandengruppe)

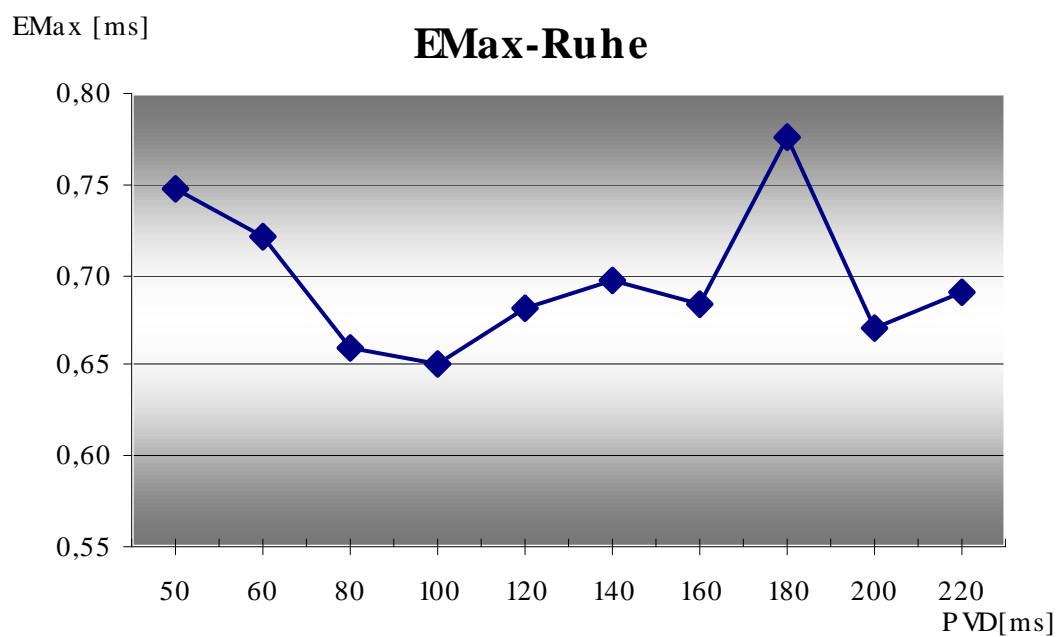


Abbildung 65 Emax der Ruheuntersuchung in Abhängigkeit vom PV-Delay (Mittelwerte der Patientengruppe)

Ergebnisse

		60	80	100	120	140	160	180
		bpm	bpm	bpm	bpm	bpm	bpm	bpm
Belastung 1	Mittelwert [m/s]	0,61	0,68	1,01	1,21			
	Patienten Median [m/s]	0,54	0,66	0,98	1,21			
	E _{max} Stabw	0,19	0,20	0,35	0,23			
	SE	0,61	0,68	1,01	1,21			
	Anzahl	9	13	5	2			
Belastung 2	Mittelwert [m/s]	0,73	0,95	1,12	1,28	1,40		
	Patienten Median [m/s]	0,71	0,85	0,90	1,40	1,40		
	E _{max} Stabw	0,23	0,39	0,70	0,61	0,35		
	SE	0,08	0,14	0,31	0,35	0,25		
	Anzahl	9	8	5	3	2		
Belastung 3	Mittelwert [m/s]	0,72	0,93	1,18				
	Patienten Median [m/s]	0,58	0,74	1,04				
	E _{max} Stabw	0,33	0,42	0,51				
	SE	0,15	0,15	0,21				
	Anzahl	5	8	6				
Belastung Probanden	Mittelwert [m/s]	0,89	1,02	1,12	1,16	1,39	1,60	1,50
	Median [m/s]	0,91	1,07	1,17	1,23	1,40	1,58	1,54
	E _{max} Stabw	0,16	0,29	0,24	0,31	0,25	0,28	0,18
	SE	0,3	0,3	0,3	0,4	0,5	0,7	0,9
	Anzahl	8	9	11	9	8	5	3

Tabelle 27 E_{max} in Abhängigkeit von der Herzfrequenz für die Belastungen 1, 2, 3 der Patientengruppe und für die Belastungsuntersuchung der Probandengruppe

Die maximale Geschwindigkeit der E-Welle (E_{max}) nimmt in allen drei Belastungsuntersuchungen der Patientengruppe mit steigender Herzfrequenz zu. Die Kurven für die drei Follow-Up Untersuchungen verlaufen fast parallel. Betrachtet man die Werte aller 3 Belastungsuntersuchungen gemeinsam, so steigt innerhalb des Herzfrequenzbereichs von 60-140/min die maximale Durchschnittsgeschwindigkeit der E-Welle von 0,68 m/s auf 1,25 m/s an. Dies bedeutet eine Zunahme in diesem Frequenzbereich um etwa 83 %.

Die maximale Geschwindigkeit der E-Welle bei unterschiedlichen PV-Delays zeigt keine bedeutende Veränderung mit Variation der PV-Delay Werte.

Ausgeprägt ist der Anstieg der E_{max} auch in der Probandengruppe unter Belastung. Im Frequenzbereich von 60 bis 180 /min ist eine Zunahme der E_{max} von 0,9 m/s auf 1,5 m/s zu verzeichnen (Zunahme um 67 %).

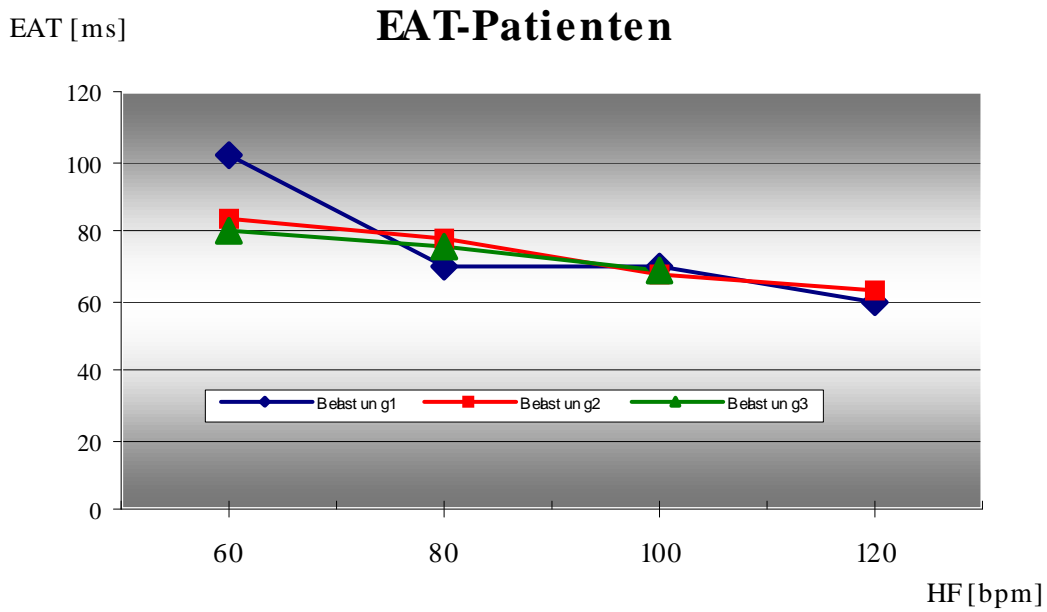


Abbildung 66 EAT (Akzelerationszeit der E-Welle) der drei Belastungen in Abhängigkeit von der Herzfrequenz (Mittelwerte der Patientengruppe)

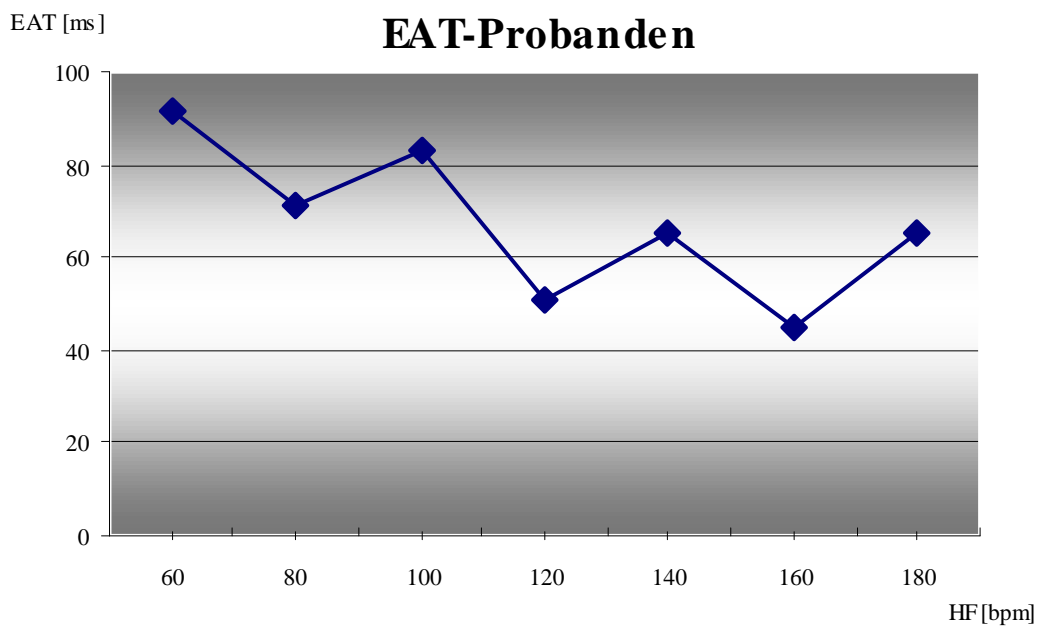


Abbildung 67 EAT der Belastungsuntersuchung in Abhängigkeit von der Herzfrequenz (Mittelwerte der Probandengruppe)

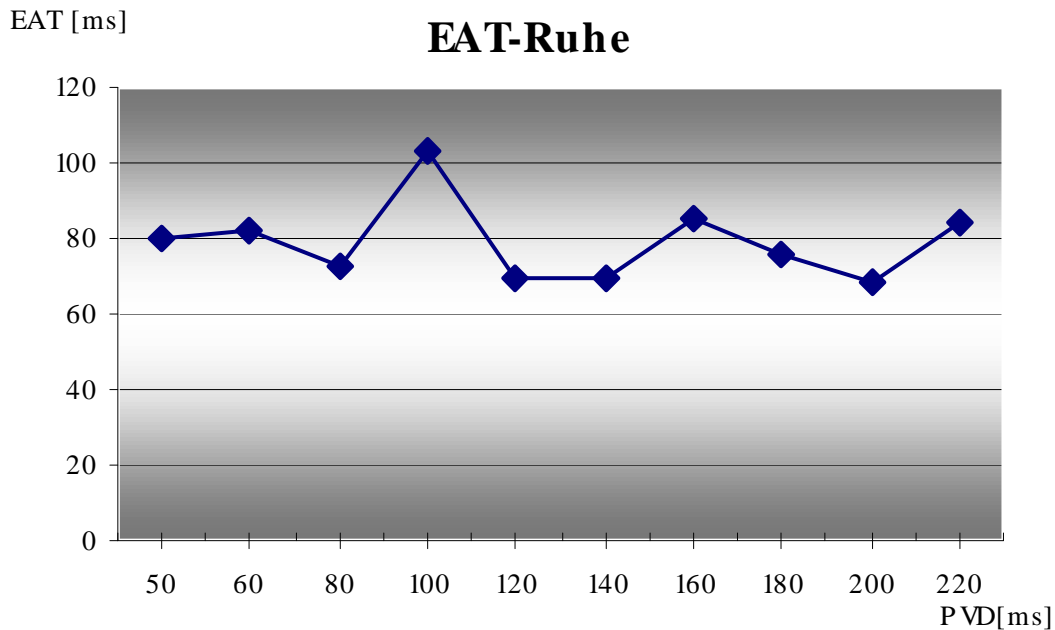


Abbildung 68 EAT der Ruheuntersuchung in Abhängigkeit vom PV-Delay (Mittelwerte der Patientengruppe)

		60 bpm	80 bpm	100 bpm	120 bpm	140 bpm	160 bpm	180 bpm
Belastung 1	Patienten Mittelwert [ms]	102,2	69,2	70,0	60,0			
	Median [ms]	90	60	70	60			
	EAT Stabw	42,7	24,3	21,2	0			
	SE	14	7	9	0			
	Anzahl	9	13	5	2			
Belastung 2	Patienten Mittelwert [ms]	83,3	77,5	67,5	63,3			
	Median [ms]	80	80	65	60			
	EAT Stabw	33,5	15,8	17,1	15,3			
	SE	11	6	9	9			
	Anzahl	9	8	4	3			
Belastung 3	Patienten Mittelwert [ms]	80,0	75,0	68,3				
	Median [ms]	90	65	75				
	EAT Stabw	17,3	32,5	16,0				
	SE	8	11	7				
	Anzahl	5	8	6				
Belastung Probanden	Mittelwert [ms]	91,3	71,1	82,7	50,6	65,0	44,8	65,0
	Median [ms]	95	60	80	50	70	50	65
	EAT Stabw	27,0	18,3	17,4	26,0	11,2	25,4	7,1
	SE	32,3	23,7	24,9	17,9	24,6	20,0	46,0
	Anzahl	8	9	11	8	7	5	2

Tabelle 28 EAT (Akzelerationszeit der E-Welle des transmitralen Flussprofils) in Abhängigkeit von der Herzfrequenz für die Belastungen 1, 2, 3 der Patientengruppe und für die Belastungsuntersuchung der Probandengruppe

Die Akzelerationszeit der E-Welle (EAT) nimmt in allen drei Belastungsuntersuchungen der Patientengruppe mit steigender Herzfrequenz ab. Die Kurven für die drei Follow-Up-Untersuchungen verlaufen fast parallel. Betrachtet man die Werte aller 3 Belastungsuntersuchungen gemeinsam, so reduzieren sich die EAT-Mittelwerte innerhalb des Herzfrequenzbereichs von 60-140 von 88,5ms auf 61,7ms. Dies bedeutet eine Gesamtabnahme in diesem Frequenzbereich um etwa 30 %.

Die Ruhewerte für EAT bei unterschiedlichen PV-Delays sind uneinheitlich mit einem maximalen Wert bei 100 ms und ohne sichtbare Abhängigkeit von der Länge des PV-Delays.

In der Probandengruppe ist eine deutliche Abnahme der EAT mit steigenden Herzfrequenzen zu verzeichnen. Im Frequenzbereich von 60 bis 180 /min ist eine Abnahme der Akzelerationszeit der E –Welle des transmitralen Flussprofils von 91 ms auf 65 ms zu verzeichnen (Abnahme um 29 %).

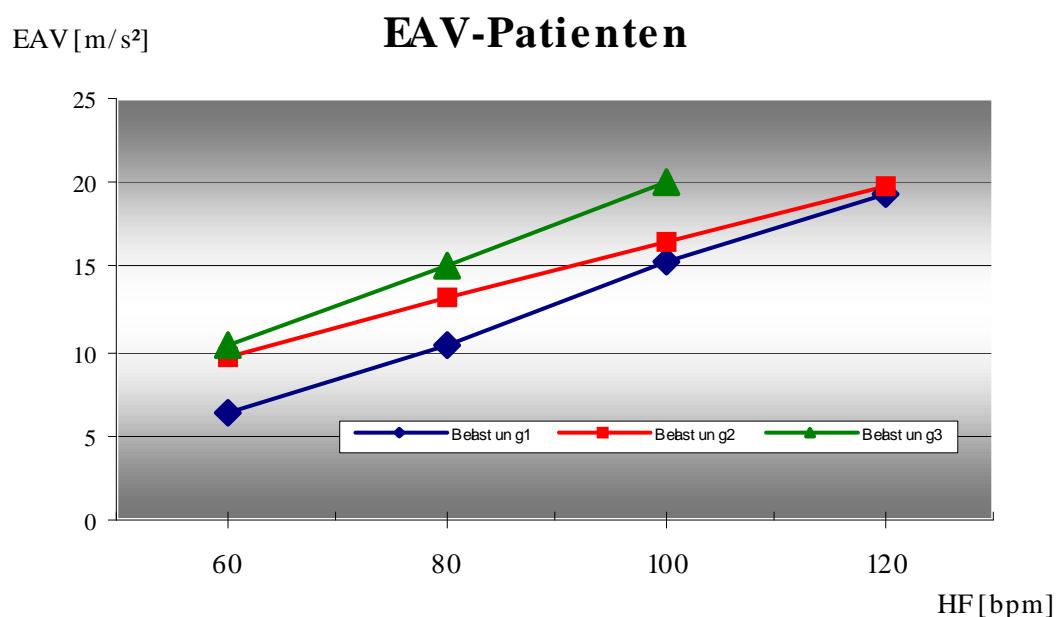


Abbildung 69 EAV (Akzelerationsgeschwindigkeit der E-Welle) der drei Belastungen in Abhängigkeit von der Herzfrequenz (Mittelwerte der Patientengruppe)

Ergebnisse

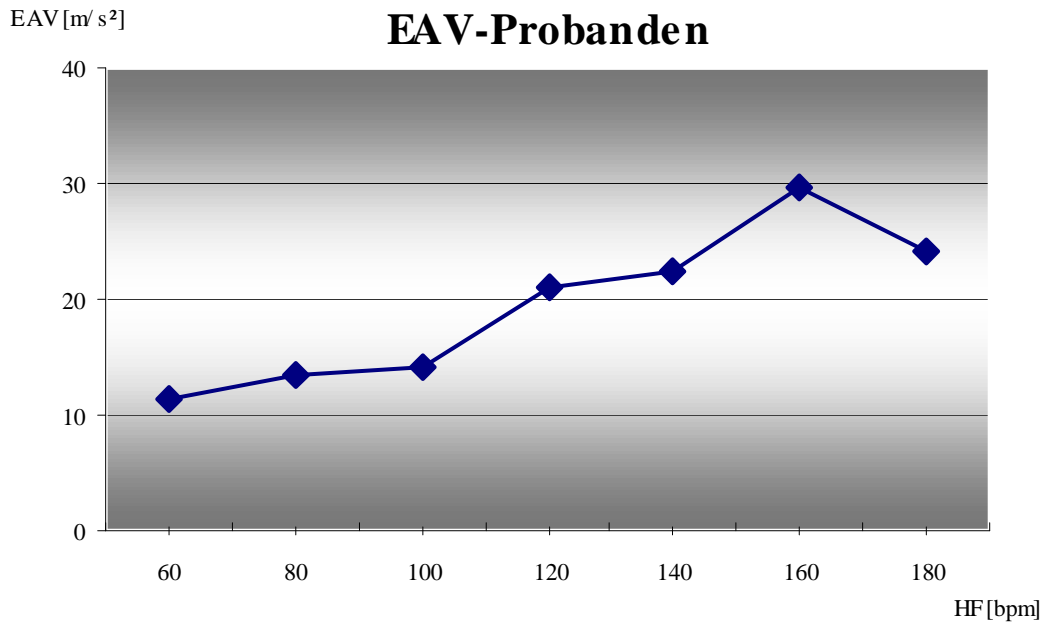


Abbildung 70 EAV der Belastungsuntersuchung in Abhängigkeit von der Herzfrequenz (Mittelwerte der Probandengruppe)

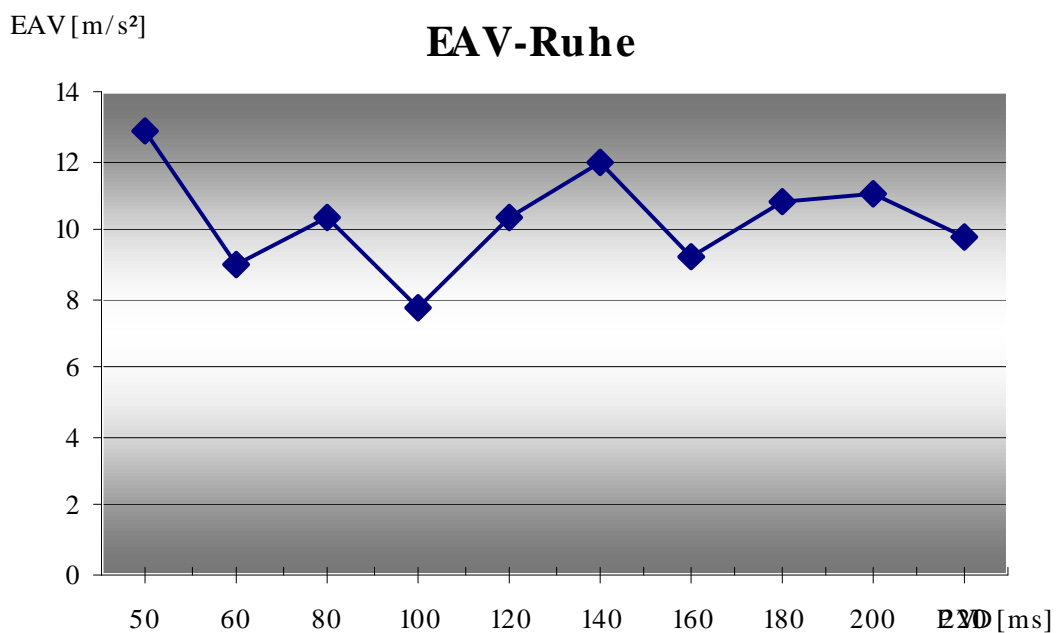


Abbildung 71 EAV der Ruheuntersuchung in Abhängigkeit vom PV-Delay (Mittelwerte der Patientengruppe)

		60 bpm	80 bpm	100 bpm	120 bpm	140 bpm	160 bpm	180 bpm
Belastung 1	Mittelwert [m/s]	6,4	10,5	15,3	19,4			
	Patienten Median [m/s]	7,00	9,85	17,10	19,39			
	EAV Stabw	2,9	3,5	4,8	3,0			
	SE	0,96	0,97	2,17	2,12			
	Anzahl	9	13	5	2			
Belastung 2	Mittelwert [m/s]	9,8	13,3	16,6	19,9			
	Patienten Median [m/s]	10,20	11,90	10,98	16,60			
	EAV Stabw	4,4	7,7	14,1	12,2			
	SE	1,48	2,73	7,05	7,06			
	Anzahl	9	8	4	3			
Belastung 3	Mittelwert [m/s]	10,3	15,0	20,0				
	Patienten Median [m/s]	6,52	11,01	14,01				
	EAV Stabw	8,6	11,3	16,5				
	SE	3,83	4,00	6,74				
	Anzahl	5	8	6				
Belastung	Mittelwert [m/s]	11,3	13,4	14,0	21,2	22,3	29,6	24,1
	Probanden Median [m/s]	9,3	15,8	12,7	17,9	19,0	27,1	24,1
	EAV Stabw	6,6	4,9	4,9	9,3	7,4	7,0	3,0
	SE	4,0	4,5	4,2	7,5	8,4	13,3	17,1
	Anzahl	8	9	11	8	7	5	2

Tabelle 29 EAV in Abhängigkeit von der Herzfrequenz für die Belastungen 1, 2, 3 der Patientengruppe und für die Belastungsuntersuchung der Probandengruppe

Die Akzelerationsgeschwindigkeit der E-Welle des transmitralen Flussprofils (EAV) nimmt in allen drei Belastungsuntersuchungen mit steigender Herzfrequenz zu. Betrachtet man die Werte aller 3 Belastungsuntersuchungen gemeinsam, so ist eine Zunahme der Mittelwerte der EAV von 9 m/s² auf 20 m/s² innerhalb eines Herzfrequenzanstieges von 60 auf 120/min zu beobachten. Dies bedeutet eine Gesamtzunahme in diesem Frequenzbereich um etwa 122 %.

Die Mittelwerte für EAV in Ruhe bei unterschiedlichen PV-Delays bewegen sich zwischen 7,8 und 12,8 m/s², ohne dass eine eindeutige Abhängigkeit von der Länge des PV-Delays zu erkennen ist.

Die Probandengruppe zeigt im Frequenzbereich von 60 bis 180 /min eine Zunahme der EAV von 11 m/s² auf 24m/s² (Zunahme von 118 %).

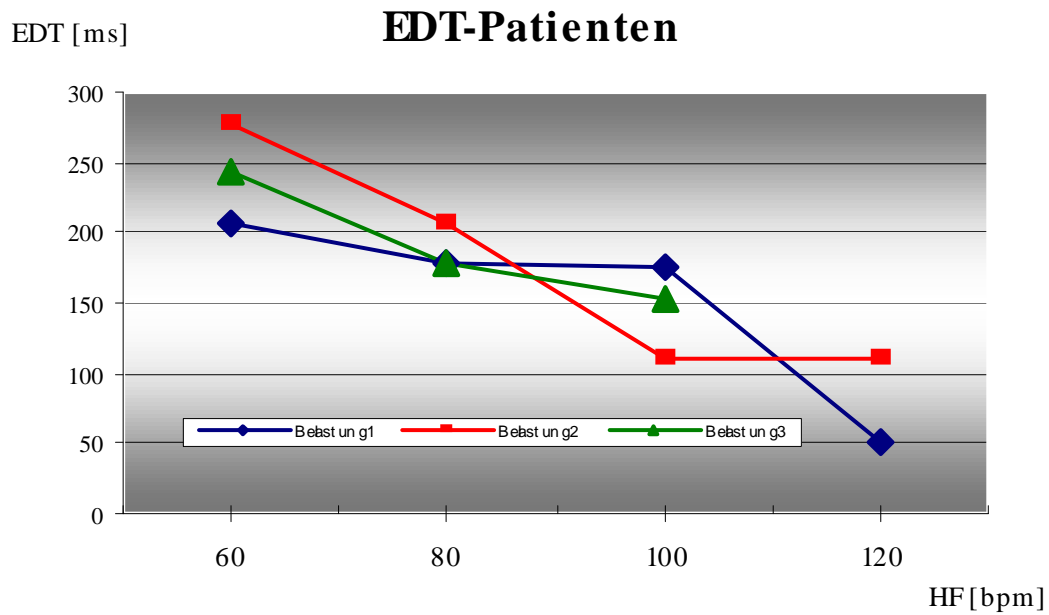


Abbildung 72 EDT (Dezelerationszeit der E-Welle) der drei Belastungsuntersuchungen in Abhängigkeit von der Herzfrequenz (Mittelwerte der Patientengruppe)

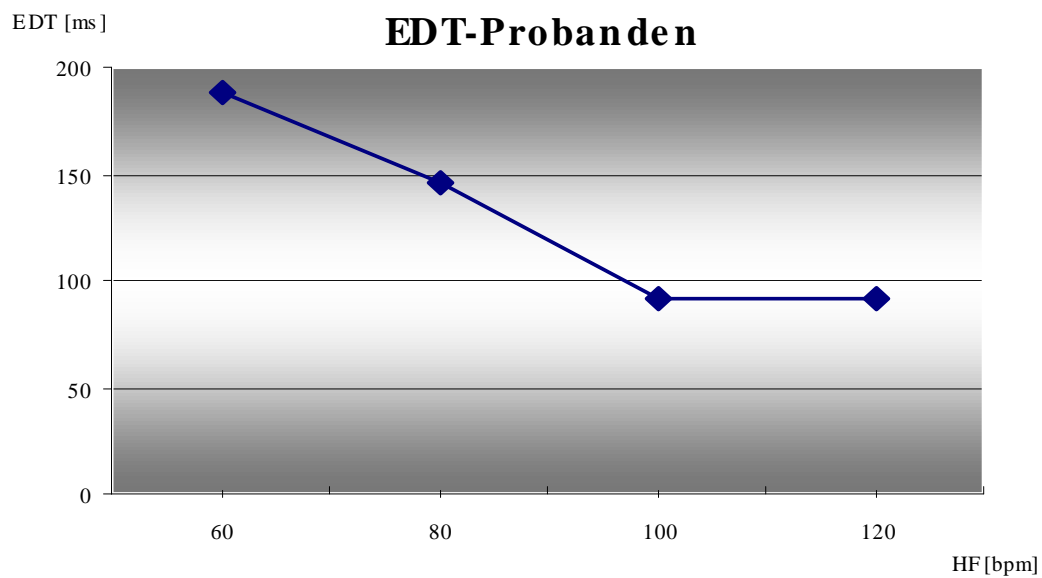


Abbildung 73 EDT der Belastungsuntersuchung in Abhängigkeit von der Herzfrequenz (Mittelwerte der Probandengruppe)

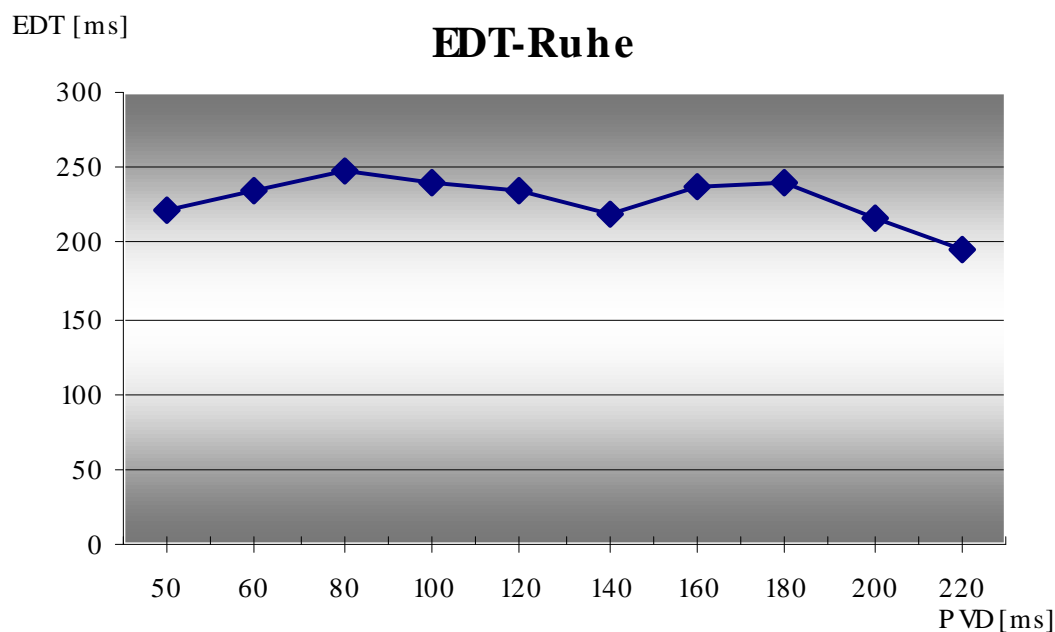


Abbildung 74 EDT der Ruheuntersuchung in Abhängigkeit vom PV-Delay (Mittelwerte der Patientengruppe)

		60 bpm	80 bpm	100 bpm	120 bpm
Belastung 1	Mittelwert [m/s]	206,7	179,2	175,0	50,0
	Patienten				
	Median [m/s]	200	145	140	50
	EDT				
	Stabw	70,7	111,5	98,5	28,3
	SE	23,6	32,2	49,2	20,0
	Anzahl	9	12	4	2
Belastung 2	Mittelwert [m/s]	277,8	206,3	110,0	110,0
	Patienten				
	Median [m/s]	250	190	95	110
	EDT				
	Stabw	92,2	72,1	48,3	10,0
	SE	30,7	25,5	24,2	5,8
	Anzahl	9	8	4	3
Belastung 3	Mittelwert [m/s]	244,0	177,5	153,3	
	Patienten				
	Median [m/s]	240	185	130	
	EDT				
	Stabw	102,4	62,5	63,8	
	SE	45,8	22,1	26,0	
	Anzahl	5	8	6	
Belastung Probanden	Mittelwert [m/s]	188,8	145,6	91,0	92,0
	Patienten				
	Median [m/s]	185,0	130,0	90,0	90,0
	EDT				
	Stabw	79,7	36,4	25,6	14,8
	SE	66,7	48,5	28,8	41,1
	Anzahl	8	9	10	5

Tabelle 30 EDT in Abhängigkeit der Herzfrequenz für die Belastungen 1, 2, 3 der Patientengruppe und für die Belastungsuntersuchung der Probandengruppe

Ergebnisse

Die Dezelerationszeit der E-Welle (EDT) nimmt in allen drei Belastungsuntersuchungen der Patientengruppe mit steigender Herzfrequenz ab. Betrachtet man die Werte aller 3 Belastungsuntersuchungen gemeinsam, so reduzieren sich die Mittelwerte der EDT innerhalb des Herzfrequenzbereichs von 60-120/min von 224 m/s auf 80 m/s. Dies bedeutet eine Abnahme in diesem Frequenzbereich um etwa 64 %.

Die Ruhewerte für EDT bei unterschiedlichen PV-Delays zeigen im Mittelwert ein Spektrum von 195 m/s bis 240 m/s ohne eindeutige Abhängigkeit von der gewählten Länge des PV-Delays.

Die Probandengruppe zeigt ebenfalls einen Abfall der Mittelwerte der EDT bei zunehmender Herzfrequenz. Im Frequenzbereich von 60 bis 120 /min ist eine Abnahme der Dezelerationszeit der E –Welle von 188 ms auf 92 ms zu verzeichnen (Abnahme um 49 %).

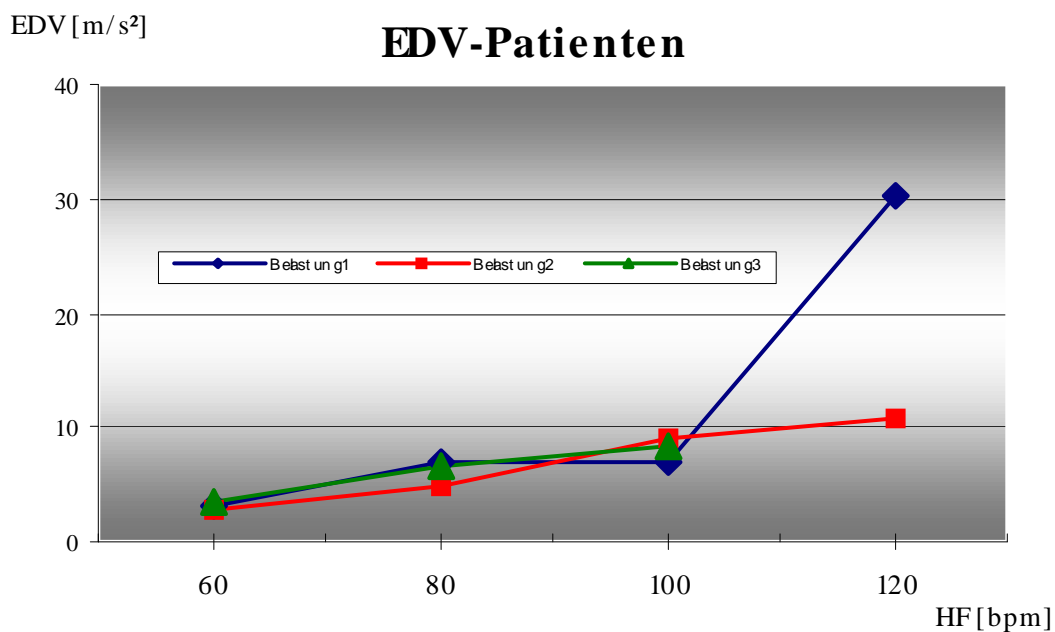


Abbildung 75 EDV (Dezelerationsgeschwindigkeit der E-Welle) der drei Belastungen in Abhängigkeit von der Herzfrequenz (Mittelwerte der Patientengruppe)

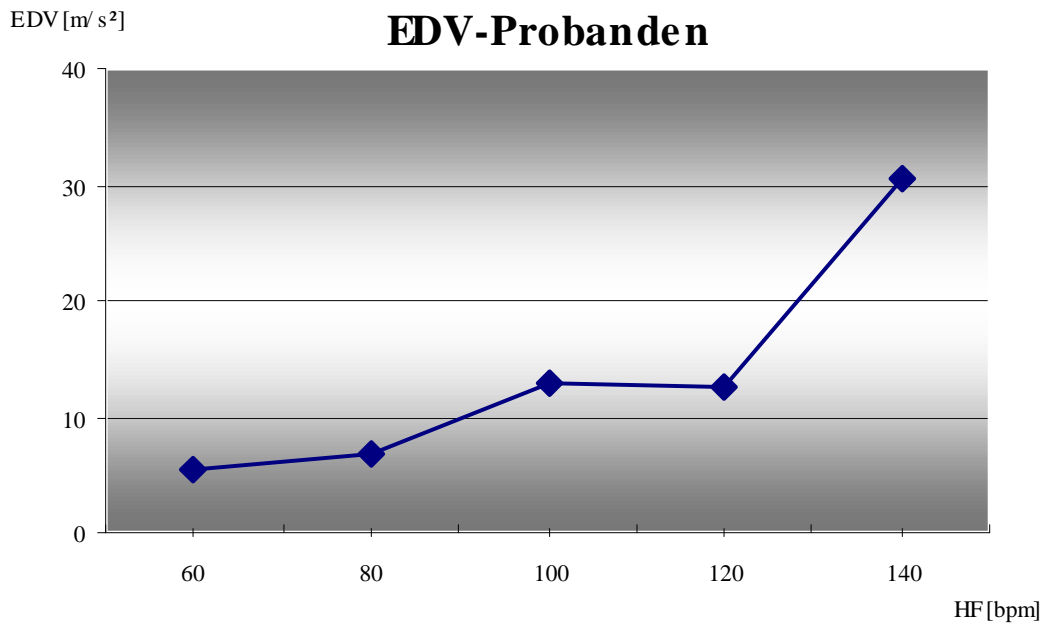


Abbildung 76 EDV der Belastungsuntersuchung in Abhängigkeit von der Herzfrequenz (Mittelwerte der Probandengruppe)

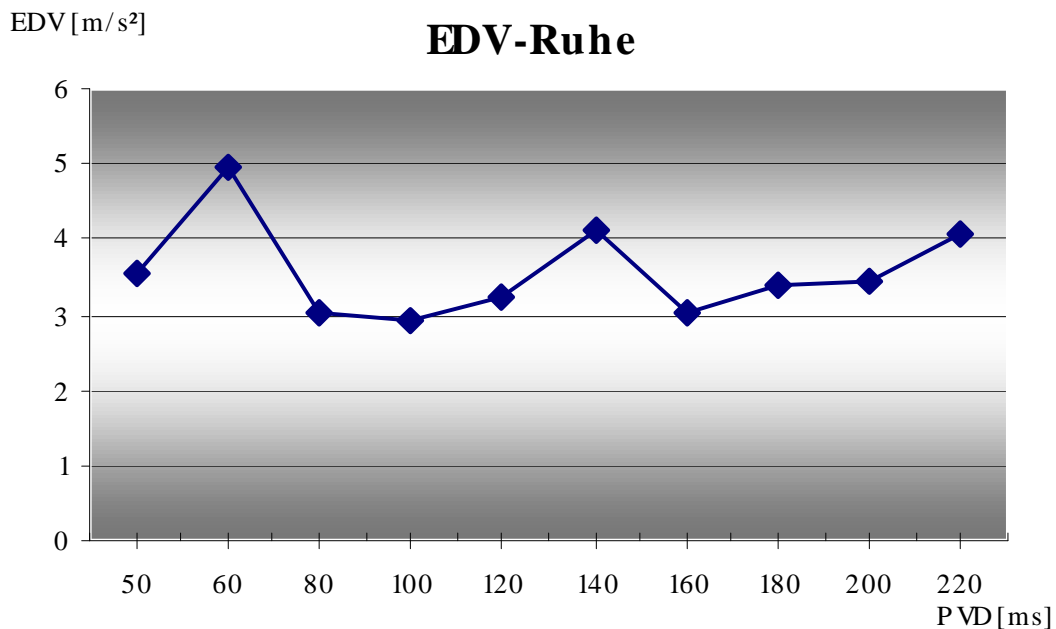


Abbildung 77 EDV der Ruheuntersuchung in Abhängigkeit vom PV-Delay (Mittelwerte der Patientengruppe)

Ergebnisse

		60 bpm	80 bpm	100 bpm	120 bpm	140 bpm
Belastung 1	Mittelwert [m/s ²]	3,2	7,0	7,1	30,1	
	Patienten					
	Median [m/s ²]	3,2	5,4	7,2	30,1	
	EDV					
	Stabw	1,1	6,4	2,4	14,4	
	SE	0,4	1,9	1,2	10,2	
	Anzahl	9	12	4	2	
Belastung 2	Mittelwert [m/s ²]	2,8	4,9	8,9	10,9	
	Patienten					
	Median [m/s ²]	2,49	5,23	8,95	11,86	
	EDV					
	Stabw	1,0	2,2	2,7	4,5	
	SE	0,3	0,8	1,4	2,6	
	Anzahl	9	8	4	3	
Belastung 3	Mittelwert [m/s ²]	3,4	6,6	8,4		
	Patienten					
	Median [m/s/s ²]	3,15	4,68	7,67		
	EDV					
	Stabw	1,6	4,3	3,0		
	SE	0,7	1,5	1,2		
	Anzahl	5	8	6		
Belastung	Mittelwert [m/s ²]	5,5	6,8	12,8	12,4	30,4
	Probanden					
	Median [m/s ²]	5,6	6,9	13,5	10,6	30,4
	EDV					
	Stabw	2,5	2,7	5,4	5,5	
	SE	0,7	1,5	1,2	0,7	
	Anzahl	8	9	10	5	1

Tabelle 31 EDV Ergebnisse in Abhängigkeit von der Herzfrequenz für die Belastungen 1, 2, 3 der Patientengruppe und für die Belastungsuntersuchung der Probandengruppe

Die Dezelerationsgeschwindigkeit der E-Welle (EDV) nimmt in allen drei Belastungsuntersuchungen mit steigender Herzfrequenz zu. Die Kurven für die drei Follow-Up-Untersuchungen verlaufen bis 100 bpm pro Minute nahezu parallel. Betrachtet man die Werte aller 3 Belastungsuntersuchungen gemeinsam, so ist eine Zunahme der Mittelwerte der EDV von 3,1 m/s² auf 21 m/s² bei Anstieg der Herzfrequenz von 60 auf 120/min festzustellen. Die Ruhewerte bei unterschiedlichen PV-Delays zeigen im Mittelwert eine Auslenkung von 3 m/s² bis 5 m/s² ohne eindeutige Abhängigkeit von der gewählten Länge des PV-Delays.

Die Probandengruppe zeigt ein ähnliches Verhalten der EDV bei Anstieg der Herzfrequenz. Im Frequenzbereich von 60 bis 120 /min ist eine Zunahme der EDV von 5,5 m/s² auf 12,4m/s² zu verzeichnen (Zunahme von 125 %).

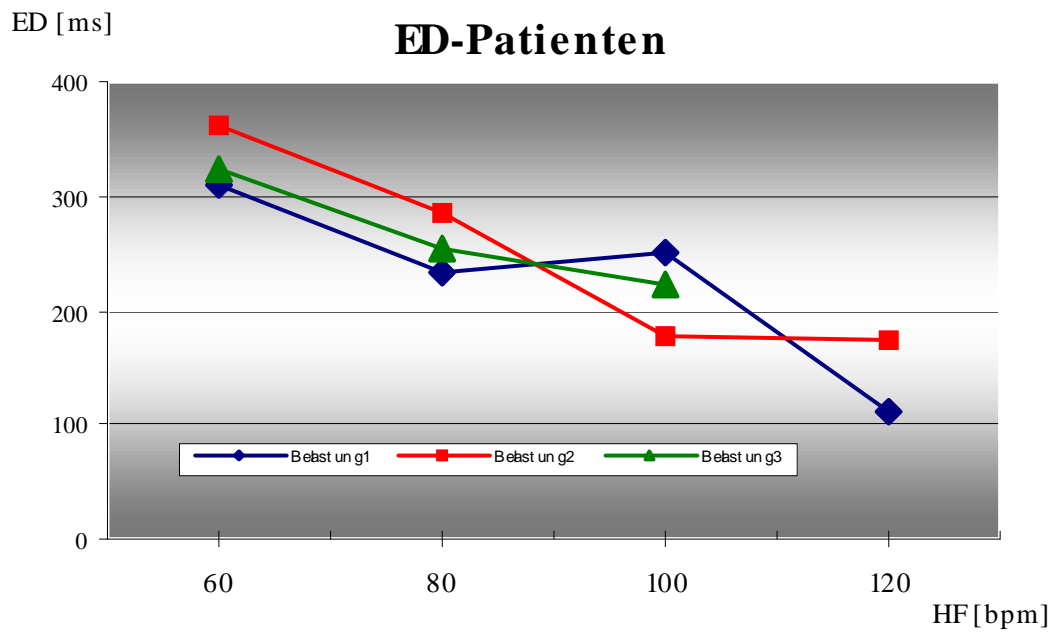


Abbildung 78 ED (Dauer der E-Welle) der drei Belastungsuntersuchungen in Abhängigkeit von der Herzfrequenz (Mittelwerte der Patientengruppe)

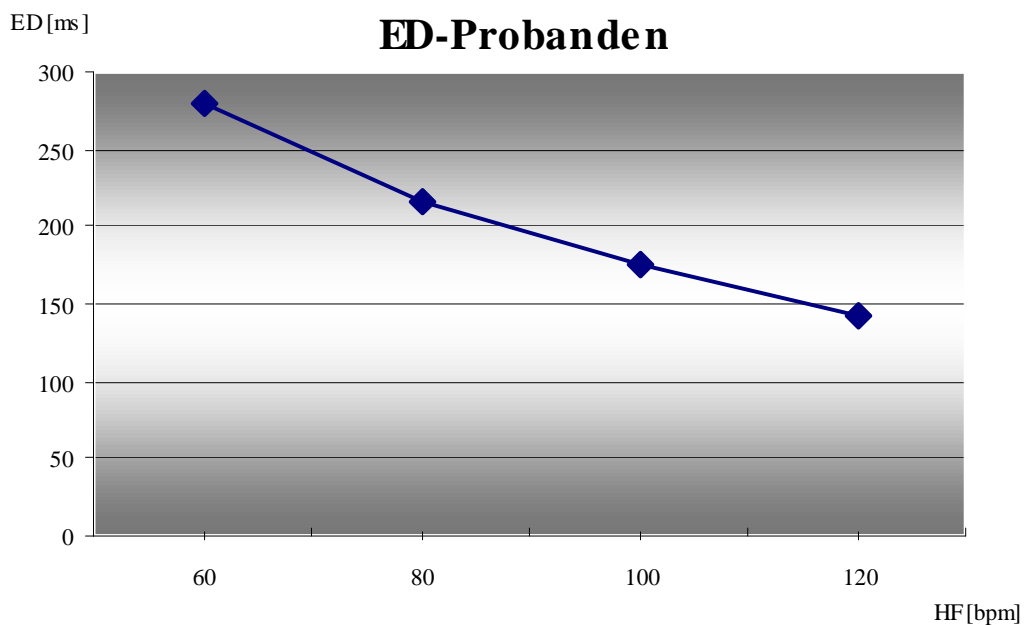


Abbildung 79 ED der Belastungsuntersuchung in Abhängigkeit von der Herzfrequenz (Mittelwerte der Probandengruppe)

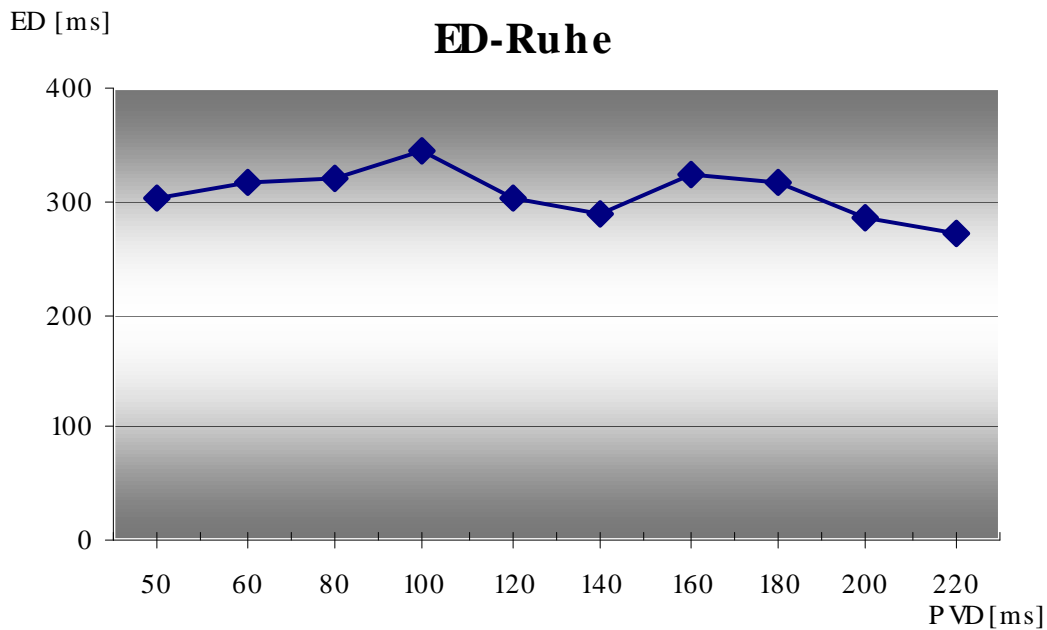


Abbildung 80 ED der Ruheuntersuchung in Abhängigkeit vom PV-Delay (Mittelwerte der Patientengruppe)

	60 bpm	80 bpm	100 bpm	120 bpm
Belastung 1 Mittelwert [ms]	308,9	234,6	250,0	110,0
Patienten Median [ms]	290,0	170,0	210,0	110,0
ED Stabw	66,4	115,6	94,2	28,3
SE	22,1	32,1	47,1	20,0
Anzahl	9	13	4	2
Belastung 2 Mittelwert [ms]	361,1	283,8	177,5	173,3
Patienten Median [ms]	310	250	165	170
ED Stabw	103,4	78,4	43,5	15,3
SE	34,5	27,7	21,7	8,8
Anzahl	9	8	4	3
Belastung 3 Mittelwert [ms]	324,0	252,5	221,7	
Patienten Median [ms]	330	250	195	
ED Stabw	93,2	52,8	53,8	
SE	41,7	18,7	22,0	
Anzahl	5	8	6	
Belastung Probanden Mittelwert [ms]	280,0	216,7	176,0	143,0
Median [ms]	245	210	165	150
ED Stabw	78,9	48,7	29,1	34,6
SE	99,0	72,2	55,7	64,0
Anzahl	8	9	10	5

Tabelle 32 ED in Abhängigkeit von der Herzfrequenz für die Belastungen 1, 2, 3 der Patientengruppe und für die Belastungsuntersuchung der Probandengruppe

Die Dauer der E-Welle (ED) nimmt in allen drei Belastungsuntersuchungen der Patientengruppe mit steigender Herzfrequenz ab. Die Kurven für die drei Follow-Up-Untersuchungen verlaufen fast parallel. Betrachtet man die Werte aller 3 Belastungsuntersuchungen gemeinsam, so reduziert sich die ED innerhalb einer Herzfrequenz von 60-120/min von 331 ms auf 141 ms. Dies bedeutet eine gesamte Abnahme in diesem Frequenzbereich um etwa 57 %.

Die Mittelwerte E-Wellendauer (ED) betragen bei unterschiedlichen PV-Delays 270 ms bis 350 ms ohne eindeutige Abhängigkeit von der gewählten Länge des PV-Delays.

Die Ergebnisse der Probandengruppe offenbaren im Frequenzbereich von 60 bis 120 /min eine Abnahme der ED von 280 ms auf 143 ms (Abnahme um 49 %).

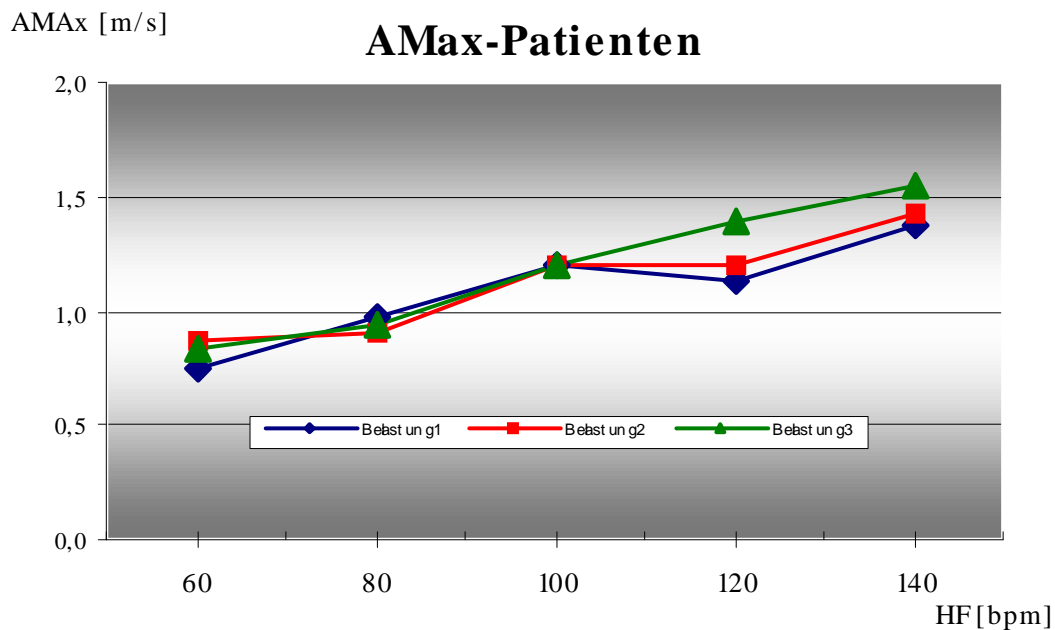


Abbildung 81 AMax (Maximale Geschwindigkeit der A-Welle) der drei Belastungen in Abhängigkeit von der Herzfrequenz (Mittelwerte der Patientengruppe)

Ergebnisse

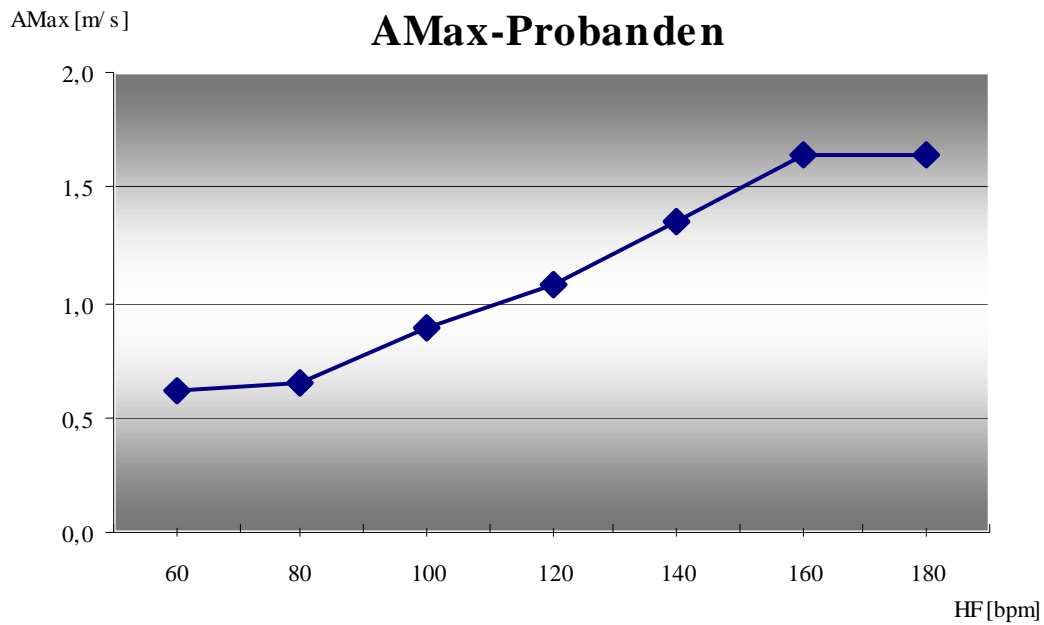


Abbildung 82 AMax der Belastungsuntersuchung in Abhängigkeit von der Herzfrequenz (Mittelwerte der Probandengruppe)



Abbildung 83 AMax der Ruheuntersuchung in Abhängigkeit vom PV-Delay (Mittelwerte der Patientengruppe)

		60	80	100	120	140	160	180
		bpm	bpm	bpm	bpm	bpm	bpm	bpm
Belastung 1	Mittelwert [m/s]	0,76	0,97	1,19	1,14	1,38		
	Patienten Median [m/s]	0,78	0,93	1,34	1,16	1,34		
	AMax Stabw	0,18	0,18	0,32	0,26	0,27		
	SE	0,06	0,05	0,11	0,09	0,13		
	Anzahl	9	14	9	8	4		
Belastung 2	Mittelwert [m/s]	0,88	0,91	1,21	1,19	1,43		
	Patienten Median [m/s]	0,82	0,88	1,36	1,12	1,40		
	AMax Stabw	0,36	0,20	0,32	0,30	0,47		
	SE	0,12	0,07	0,11	0,10	0,23		
	Anzahl	9	8	9	9	4		
Belastung 3	Mittelwert [m/s]	0,83	0,94	1,20	1,39	1,56		
	Patienten Median [m/s]	0,65	0,94	1,27	1,42	1,61		
	AMax Stabw	0,26	0,29	0,31	0,35	0,51		
	SE	0,12	0,10	0,10	0,13	0,25		
	Anzahl	5	9	9	7	4		
Belastung Probanden	Mittelwert [m/s]	0,61	0,65	0,89	1,08	1,35	1,64	1,64
	Median [m/s]	0,54	0,62	0,90	1,00	1,44	1,64	1,64
	AMax Stabw	0,20	0,10	0,13	0,27	0,19	0,35	
	SE	0,2	0,2	0,3	0,4	0,8	1,2	
	Anzahl	8	9	9	7	3	2	1

Tabelle 33 AMax in Abhängigkeit von der Herzfrequenz für die Belastungen 1, 2, 3 der Patientengruppe und für die Belastungsuntersuchung der Probandengruppe

Die maximale Geschwindigkeit der A-Welle (AMax) nimmt in allen drei Belastungsuntersuchungen der Patientengruppe mit steigender Herzfrequenz zu. Die Kurven für die drei Follow-Up-Untersuchungen verlaufen fast parallel. Betrachtet man die Werte alle 3 Belastungsuntersuchungen gemeinsam, so steigen die Mittelwerte für Amax innerhalb eines Frequenzbereiches 60 bis 140/min von 0,83 m/s auf 1,47 m/s an. Dies bedeutet eine Gesamtzunahme in diesem Frequenzbereich um etwa 77 %.

Die Ruhewerte bei unterschiedlichen PV-Delays zeigen einen Anstieg der Amax zu höheren Werten bei Verlängerung des PV-Delays.

In der Probandengruppe steigt AMax unter Belastung im Frequenzbereich von 60 bis 180 /min von 0,6 m/s auf 1,6 m/s (Zunahme um 167 %).

Ergebnisse

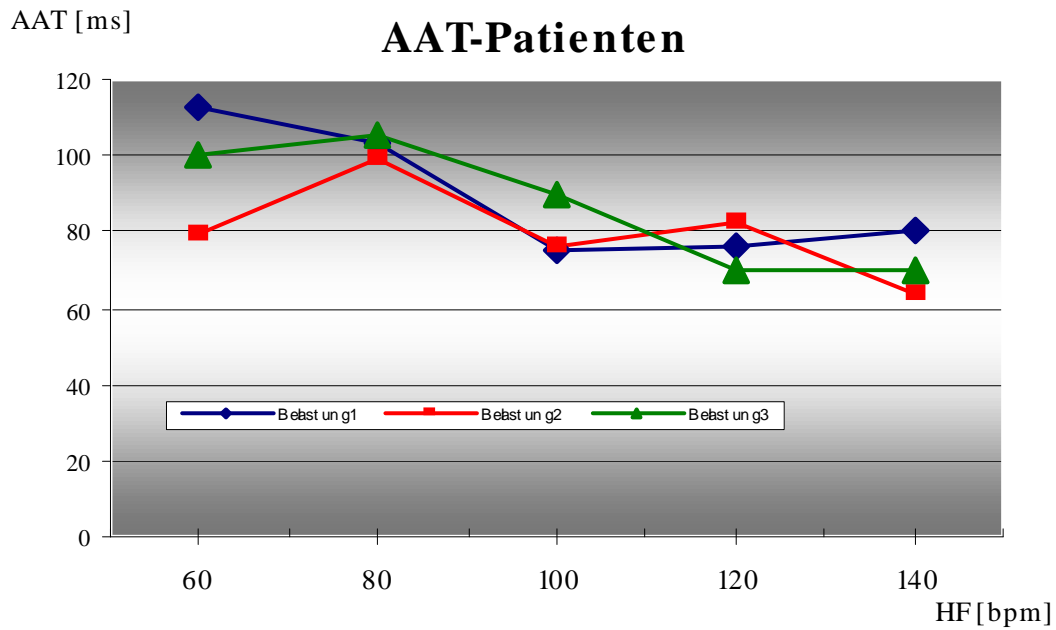


Abbildung 84 AAT (Akzelerationszeit der A-Welle) der drei Belastungsuntersuchungen in Abhängigkeit von der Herzfrequenz (Mittelwerte der Patientengruppe)

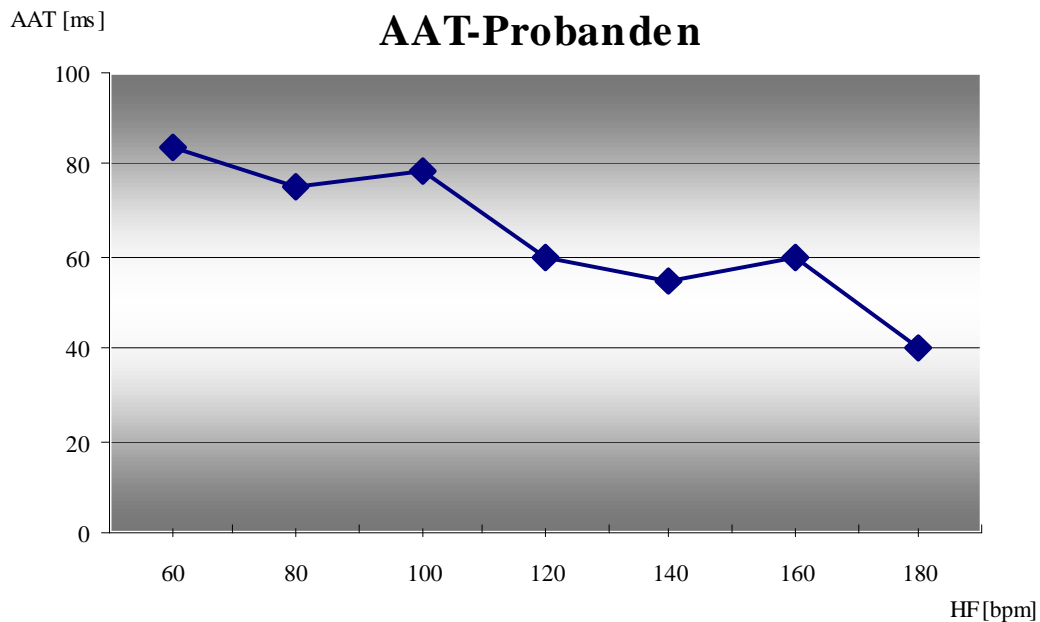


Abbildung 85 AAT der Belastungsuntersuchung in Abhängigkeit von der Herzfrequenz (Mittelwerte der Probandengruppe)

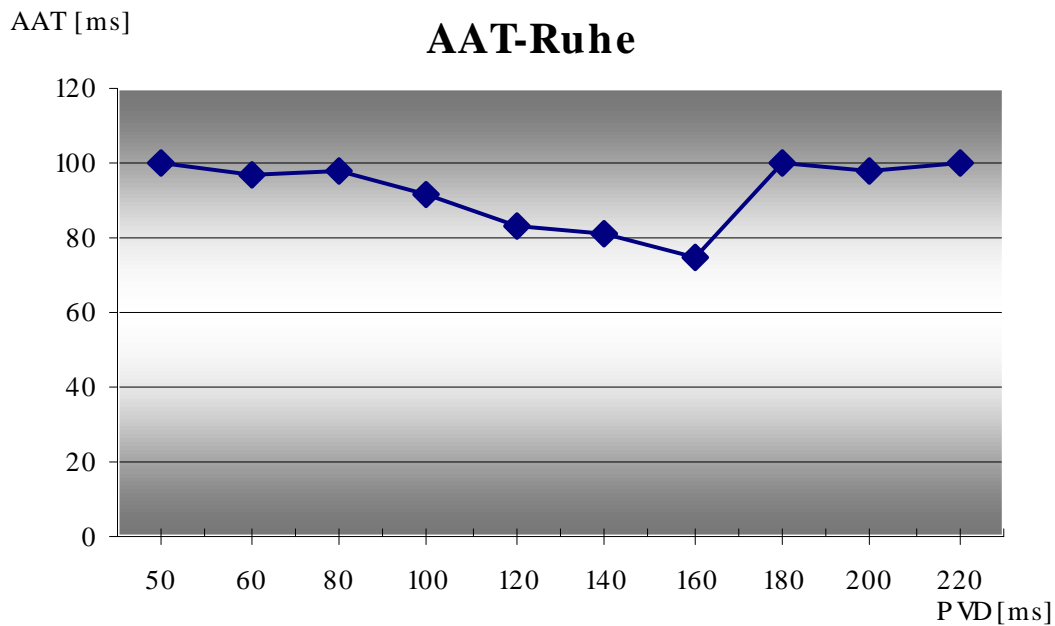


Abbildung 86 AAT der Ruheuntersuchung in Abhängigkeit vom PV-Delay (Mittelwerte der Patientengruppe)

		60 bpm	80 bpm	100 bpm	120 bpm	140 bpm	160 bpm	180 bpm
Belastung 1	Mittelwert [ms]	112,2	103,1	75,0	76,0	80,0		
	Patienten							
	Median [ms]	90	100	70	70	80		
	AAT							
	Stabw	64,0	20,2	23,7	19,5	10,0		
	SE	21,3	5,6	7,5	8,7	5,8		
	Anzahl	9	13	10	5	3		
Belastung 2	Mittelwert [ms]	78,9	98,8	76,3	82,9	63,3		
	Patienten							
	Median [ms]	80	100	75	80	60		
	AAT							
	Stabw	12,7	11,3	17,7	19,8	15,3		
	SE	4,2	4,0	6,3	7,5	8,8		
	Anzahl	9	8	8	7	3		
Belastung 3	Mittelwert [ms]	100,0	105,6	90,0	70,0	70,0		
	Patienten							
	Median [ms]	100	100	90	80	75		
	AAT							
	Stabw	22,4	42,5	18,0	16,3	31,6		
	SE	10,0	14,2	6,0	6,2	15,8		
	Anzahl	5	9	9	7	4		
Belastung Probanden	Mittelwert [ms]	83,8	75,6	79,0	60,0	55,0	60,0	40,0
	Patienten							
	Median [ms]	80	90	75	60	50	60	40
	AAT							
	Stabw	20,7	29,2	29,6	18,7	41,2	14,1	
	SE	29,6	25,2	25,0	26,8	27,5	42,4	40,0
	Anzahl	8	9	10	5	4	2	1

Tabelle 34 AAT in Abhängigkeit von der Herzfrequenz für die Belastungen 1, 2, 3 der Patientengruppe und für die Belastungsuntersuchung der Probandengruppe

Ergebnisse

Die Akzelerationszeit der A-Welle (AAT) nimmt in allen drei Belastungsuntersuchungen der Patientengruppen mit steigender Herzfrequenz ab. Betrachtet man die Werte aller 3 Belastungsuntersuchungen gemeinsam, so findet eine Abnahme der AAT Mittelwerte von 97 ms auf 71 ms innerhalb des Herzfrequenzanstiegs von 60 auf 120/min statt. Dies bedeutet eine Gesamtabnahme in diesem Frequenzbereich um etwa 27%.

Die Ruhewerte der AAT bei unterschiedlichen PV-Delays variieren zwischen 77 ms und 100 ms ohne eindeutige Abhängigkeit von der gewählten Länge des PV-Delays.

In der Probandengruppe lässt sich im Frequenzbereich von 60 bis 180 /min eine Abnahme der Akzelerationszeit der A-Welle von 84 ms auf 40 ms verzeichnen (Abnahme von 53 %).

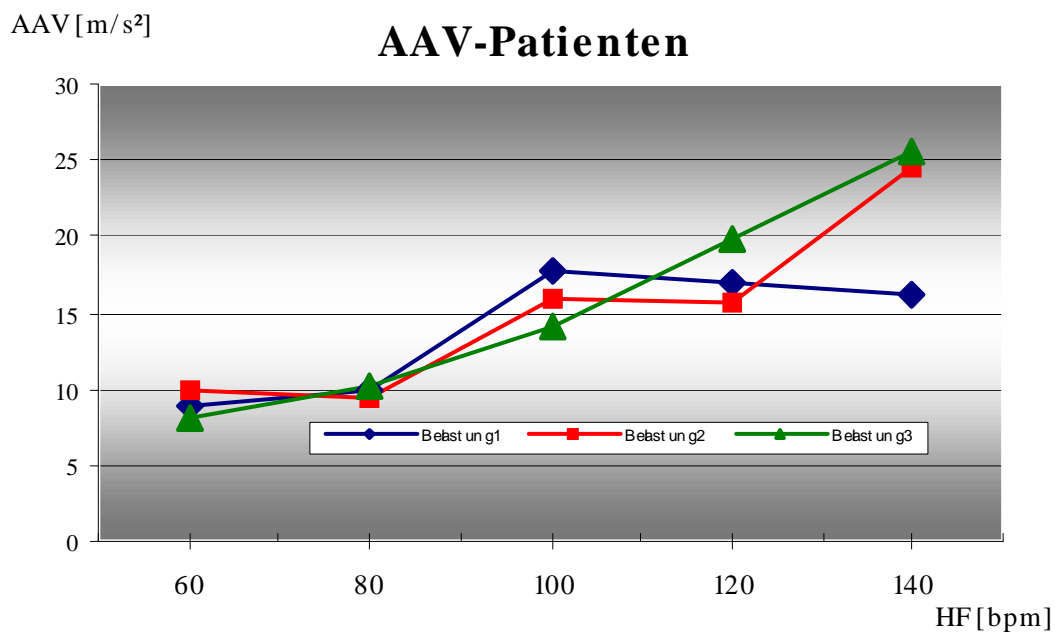


Abbildung 87 AAV (Akzelerationsgeschwindigkeit der A-Welle) der drei Belastungen in Abhängigkeit von der Herzfrequenz (Mittelwerte der Patientengruppe)

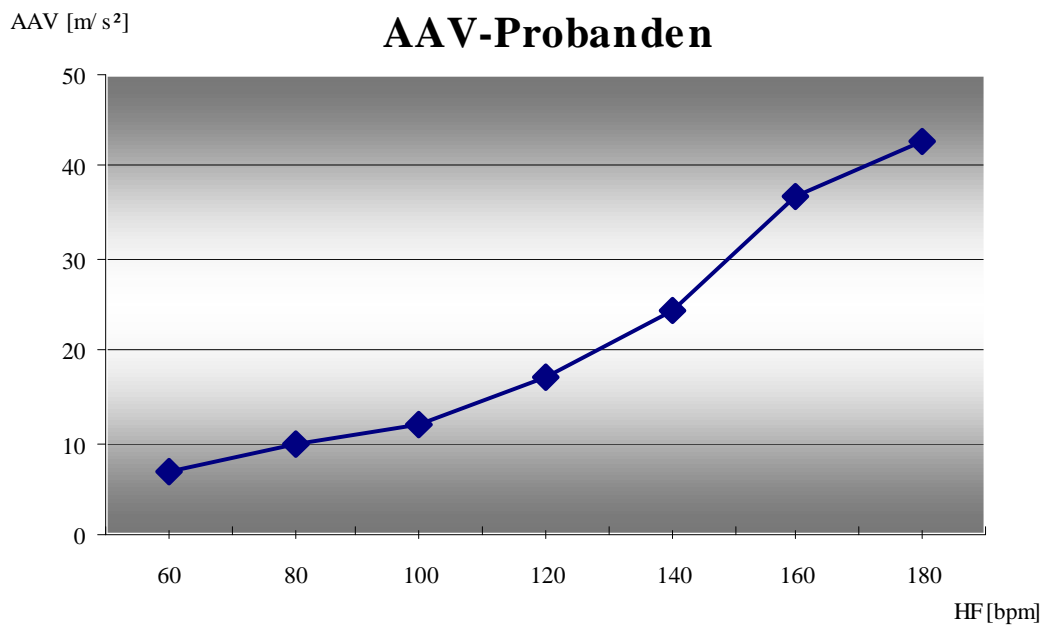


Abbildung 88 AAV der Belastungsuntersuchung in Abhängigkeit von der Herzfrequenz (Mittelwerte der Probandengruppe)

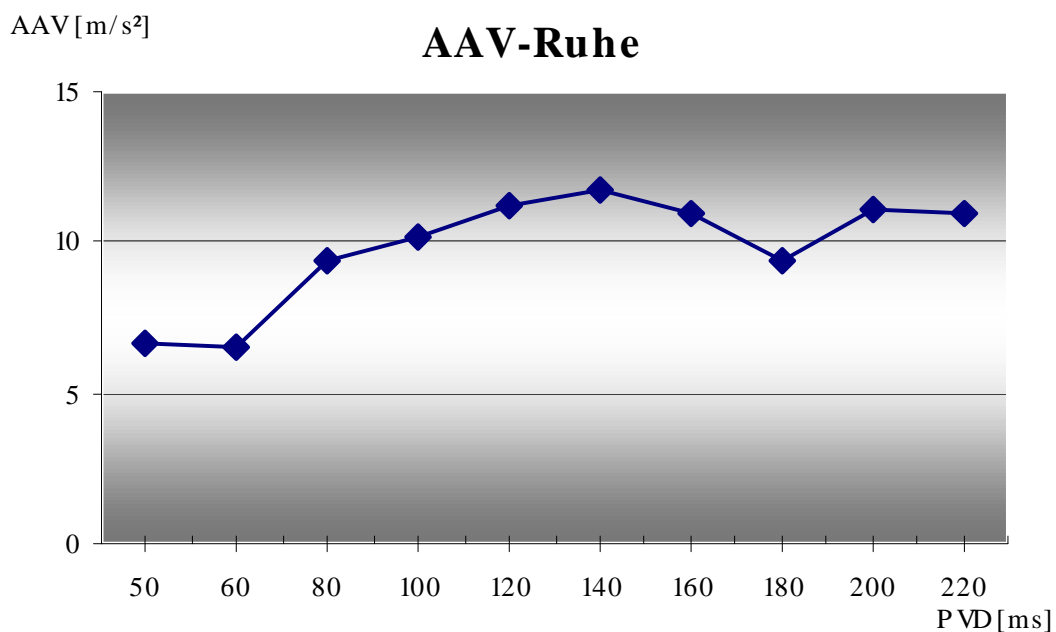


Abbildung 89 AAV der Ruheuntersuchung in Abhängigkeit vom PV-Delay (Mittelwerte der Patientengruppe)

Ergebnisse

		60	80	100	120	140	160	180
		bpm	bpm	bpm	bpm	bpm	bpm	bpm
Belastung 1	Mittelwert [m/s ²]	8,8	9,9	17,6	16,9	16,3		
Patienten	Median [m/s ²]	9,2	9,7	13,7	16,4	17,7		
AAV	Stabw	2,3	3,1	9,5	5,6	4,8		
	SE	0,8	0,9	3,2	2,3	2,8		
	Anzahl	9	13	9	6	3		
Belastung 2	Mittelwert [m/s ²]	10,0	9,3	15,9	15,7	24,4		
Patienten	Median [m/s ²]	9,12	8,87	15,54	17,17	26,04		
AAV	Stabw	3,1	2,6	5,5	7,2	12,1		
	SE	1,0	0,9	1,9	2,7	7,0		
	Anzahl	9	8	8	7	3		
Belastung 3	Mittelwert [m/s ²]	8,2	10,2	14,0	19,8	25,7		
Patienten	Median [m/s ²]	8,9	10,3	14,1	18,1	27,1		
AAV	Stabw	1,8	4,0	4,9	6,2	12,9		
	SE	0,8	1,3	1,6	2,4	6,4		
	Anzahl	5	9	9	7	4		
Belastung	Mittelwert [m/s ²]	6,9	9,9	12,1	17,0	24,4	36,8	42,9
Probanden	Median [m/s ²]	6,9	9,1	12,1	14,2	18,8	36,1	42,9
AAV	Stabw	2,1	4,9	4,2	5,9	23,0	17,1	
	SE	2,4	3,3	3,8	7,6	14,1	21,3	
	Anzahl	8	9	10	5	3	3	1

Tabelle 35 AAV in Abhängigkeit von der Herzfrequenz für die Belastungen 1, 2, 3 der Patientengruppe und für die Belastungsuntersuchung der Probandengruppe

Die Akzelerationsgeschwindigkeit der A-Welle (AAV) nimmt in allen drei Belastungsuntersuchungen der Patientengruppe mit steigender Herzfrequenz zu. Die Kurven für die drei Follow-Up-Untersuchungen verlaufen im Frequenzbereich bis 100 bpm fast parallel. Betrachtet man die Werte aller 3 Belastungsuntersuchungen gemeinsam, so ist eine Zunahme der Mittelwerte der AAV Mittelwerte von 9 m/s² auf Werte um 22 m/s² innerhalb des Herzfrequenzanstiegs von 60 auf 140/min zu beobachten. Dies bedeutet eine Gesamtzunahme in diesem Frequenzbereich um etwa 145 %.

Die Ruhewerte der AAV zeigen bei zunehmenden PV-Delays einen Anstieg von 6,7 m/s² auf 10,9 m/s² (PV=50 ms vs. PV=220 ms).

In der Probandengruppe ist im Frequenzbereich von 60 bis 180 /min eine Zunahme der AAV von 7 m/s² auf 43 m/s² zu dokumentieren.

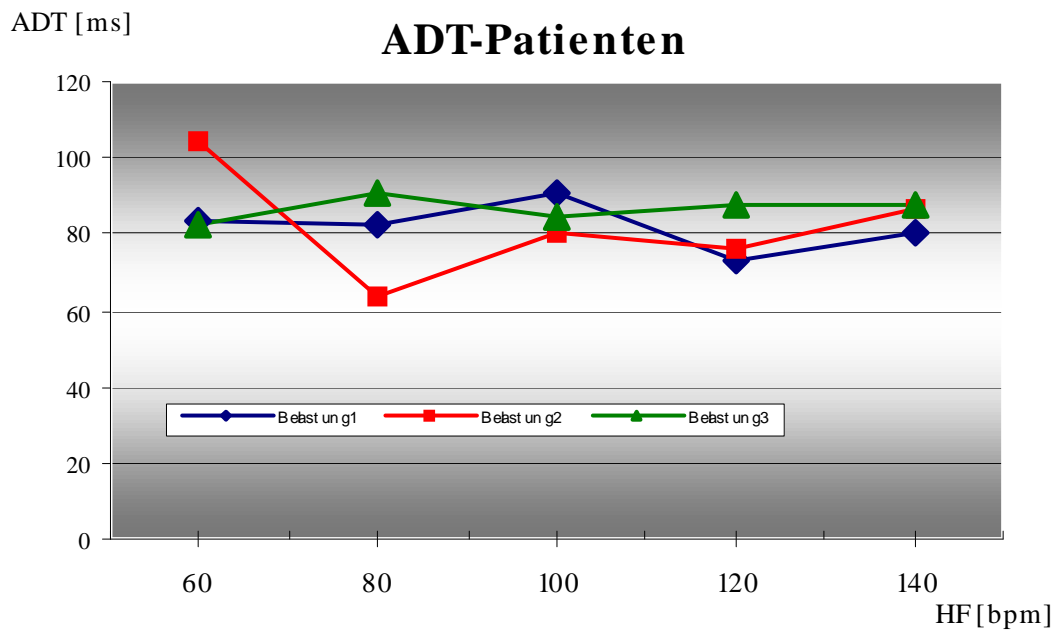


Abbildung 90 ADT (Dezelerationszeit der A-Welle) der drei Belastungen in Abhängigkeit von der Herzfrequenz (Mittelwerte der Patientengruppe)

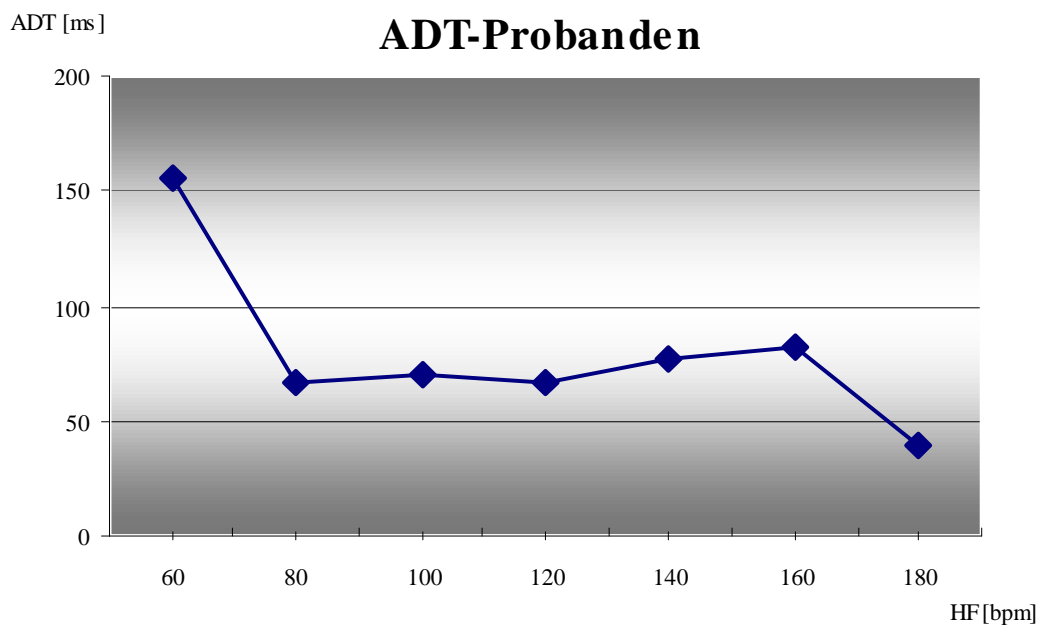


Abbildung 91 ADT der Belastungsuntersuchung in Abhängigkeit von der Herzfrequenz (Mittelwerte der Probandengruppe)

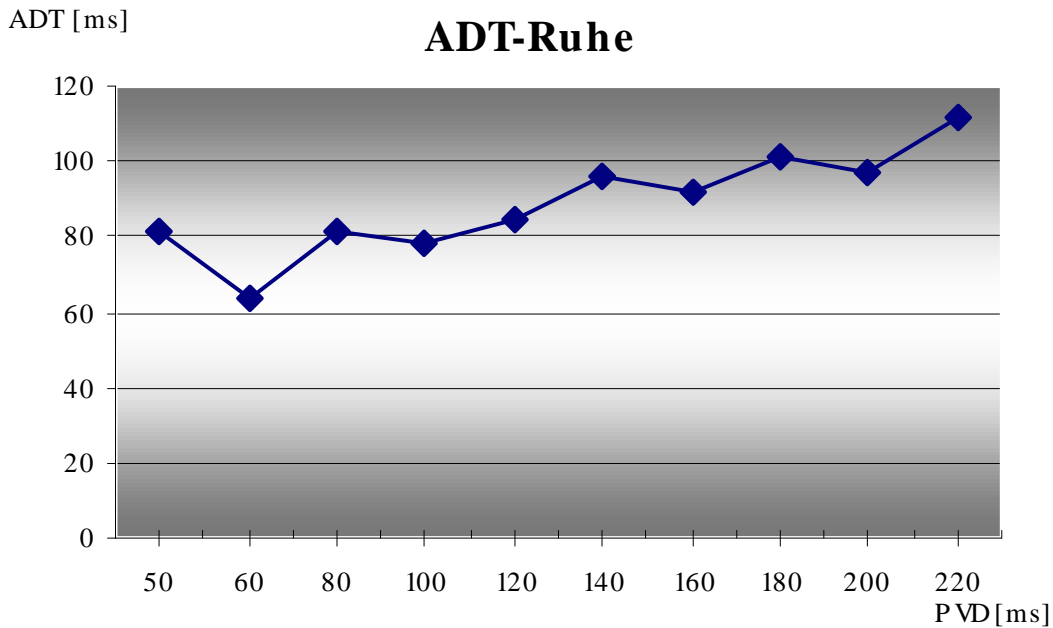


Abbildung 92 ADT der Ruheuntersuchung in Abhängigkeit vom PV-Delay (Mittelwerte der Patientengruppe)

		60	80	100	120	140	160	180
		bpm	bpm	bpm	bpm	bpm	bpm	bpm
Belastung 1	Mittelwert [ms]	83,3	82,3	91,1	73,3	80,0		
	Patienten							
	ADT							
	Stabw	31,6	19,6	27,1	21,6	20,0		
	SE	10,5	5,4	9,0	8,8	11,5		
	Anzahl	9	13	9	6	3		
Belastung 2	Mittelwert [ms]	104,4	63,8	80,0	75,7	86,7		
	Patienten							
	ADT							
	Stabw	36,4	16,0	15,1	15,1	15,3		
	SE	12,1	5,6	5,3	5,7	8,8		
	Anzahl	9	8	8	7	3		
Belastung 3	Mittelwert [ms]	82,0	91,1	84,4	87,1	87,5		
	Patienten							
	ADT							
	Stabw	26,8	42,3	31,7	25,6	41,1		
	SE	12,0	14,1	10,6	9,7	20,6		
	Anzahl	5	9	9	7	4		
Belastung Probanden	Mittelwert [ms]	155,0	66,7	70,5	67,1	76,7	81,4	40,0
	Patienten							
	ADT							
	Stabw	88,3	31,2	49,3	12,5	26,0	40,6	14,1
	SE	54,8	22,2	21,2	25,4	25,6	30,8	28,3
	Anzahl	8	9	11	7	9	7	2

Tabelle 36 ADT Ergebnisse in Abhängigkeit von der Herzfrequenz für die Belastungen 1, 2, 3 der Patientengruppe und für die Belastungsuntersuchung der Probandengruppe

Die Mittelwerte der Dezelerationszeit der A-Welle (ADT) zeigen in den Belastungsuntersuchungen der Patientengruppe keine eindeutige Abhängigkeit von der Herzfrequenz. Die Ruhewerte bei unterschiedlichen PV-Delays zeigen im Mittelwert einen Anstieg von 63 ms auf 112 ms bei steigendem PV-Delay (von 50 auf 220 ms). Entgegen der Patientengruppe nimmt in der Probandengruppe die ADT mit steigender Herzfrequenz eindeutig ab. Im Frequenzbereich von 60 bis 180 /min ist eine Abnahme der Dezelerationszeit der A-Welle von 155 ms auf 40 ms zu verzeichnen (Abnahme von 74 %).

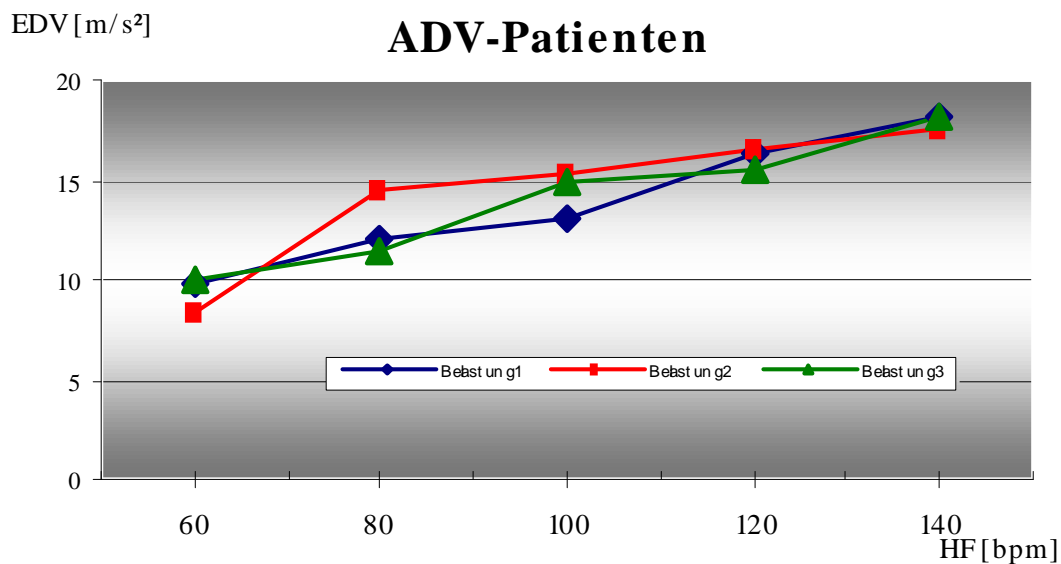


Abbildung 93 ADV (Dezelerationsgeschwindigkeit der A-Welle) der drei Belastungen in Abhängigkeit von der Herzfrequenz (Mittelwerte der Patientengruppe)

Ergebnisse

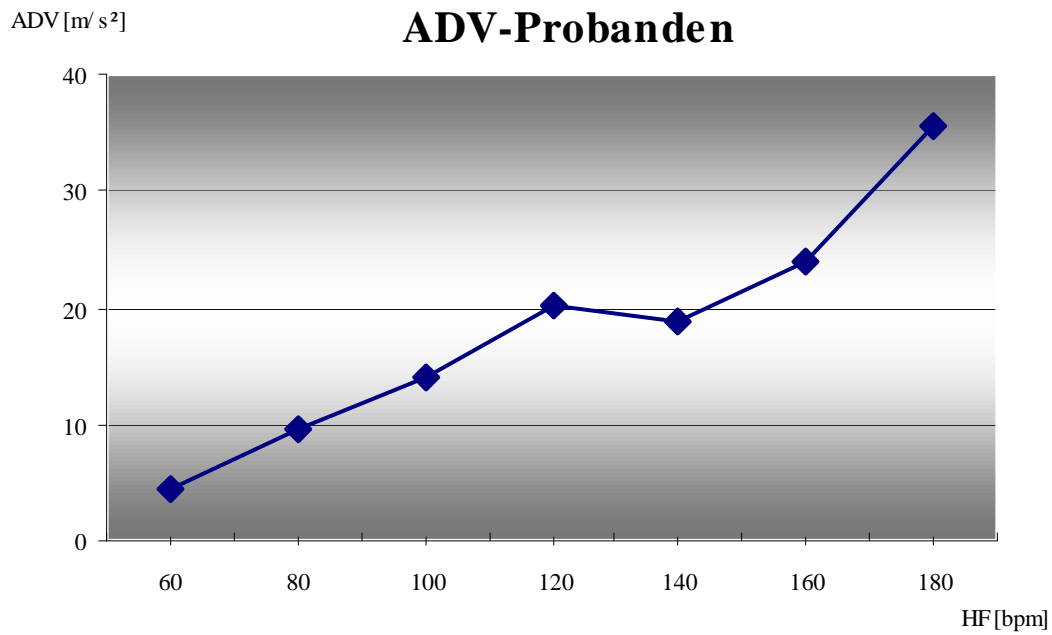


Abbildung 94 ADV (Dezelerationsgeschwindigkeit der A-Welle) in Abhängigkeit von der Herzfrequenz (Mittelwerte der Probandengruppe)

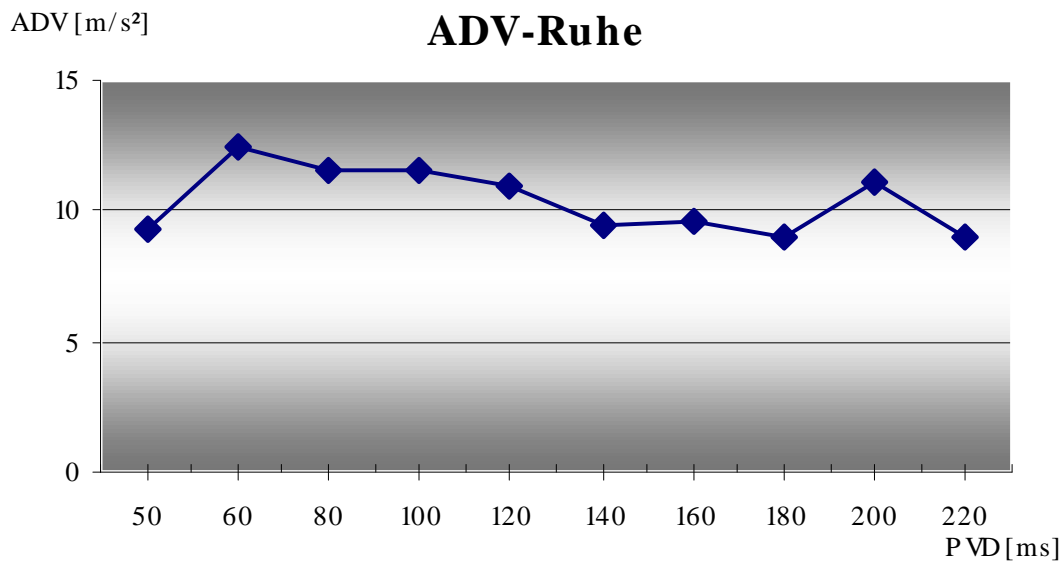


Abbildung 95 ADV (Dezelerationsgeschwindigkeit der A-Welle) in Ruhe in Abhängigkeit von des PV-Delays (Mittelwerte der Patientengruppe)

		60	80	100	120	140	160	180
		bpm	bpm	bpm	bpm	bpm	bpm	bpm
Belastung 1	Mittelwert [ms ²]	9,9	12,0	13,1	16,4	18,2		
	Patienten Median [ms ²]	9,2	11,3	12,4	16,5	16,2		
	ADV Stabw	3,1	2,8	2,9	3,3	4,9		
	SE	1,0	0,8	1,0	1,3	2,8		
	Anzahl	9	13	9	6	3		
Belastung 2	Mittelwert [ms ²]	8,3	14,5	15,4	16,5	17,5		
	Patienten Median [ms ²]	7,33	15,22	15,60	15,94	17,10		
	ADV Stabw	4,3	3,6	3,9	7,3	7,1		
	SE	1,4	1,3	1,4	2,8	4,1		
	Anzahl	9	8	8	7	3		
Belastung 3	Mittelwert [ms ²]	9,9	11,5	15,0	15,5	18,2		
	Patienten Median [ms ²]	9,58	11,20	13,79	14,20	18,40		
	ADV Stabw	4,4	4,3	5,6	3,4	4,1		
	SE	2,0	1,4	1,9	1,3	2,1		
	Anzahl	5	9	9	7	4		
Belastung Probanden	Mittelwert [ms ²]	4,6	9,4	14,1	20,2	18,9	23,9	35,4
	Median [ms ²]	4,8	9,1	14,6	17,6	17,9	15,9	35,4
	ADV Stabw	1,6	5,1	6,2	7,2	4,7	15,8	
	SE	1,7	3,1	4,2	9,0	7,1	9,8	
	Anzahl	7	9	11	5	7	6	1

Tabelle 37 ADV in Abhängigkeit von der Herzfrequenz für die Belastungen 1, 2, 3 der Patientengruppe und für die Belastungsuntersuchung der Probandengruppe

Die Dezelerationsgeschwindigkeit der A-Welle (ADV) nimmt in allen drei Belastungsuntersuchungen der Patientengruppe mit steigender Herzfrequenz zu. Die Kurven für die drei Follow-Up-Untersuchungen verlaufen bis zur Herzfrequenz von 100/min nahezu parallel. Betrachtet man die Werte aller 3 Belastungsuntersuchungen gemeinsam, so ist eine Zunahme der Mittelwerte von 3,1 m/s² (bei einer HF von 60 pro Minute) auf Werte um 21 m/s² bei den maximalen Herzfrequenzen (HF 120 pro Minute) festzustellen.

Die Mittelwerte der ADV in Ruhe bei unterschiedlichen PV-Delays zeigen keine eindeutige Abhängigkeit von der Länge des gewählten PV Intervalls.

Die Probandengruppe zeigt ein ähnliches Verhalten der ADV-Mittelwerte bei Herzfrequenzanstieg wie die Patienten. Im Frequenzbereich von 60 bis 120 /min ist eine Zunahme der ADV von 4,6 m/s² auf 35,4m/s² zu verzeichnen (Zunahme um 770 %).

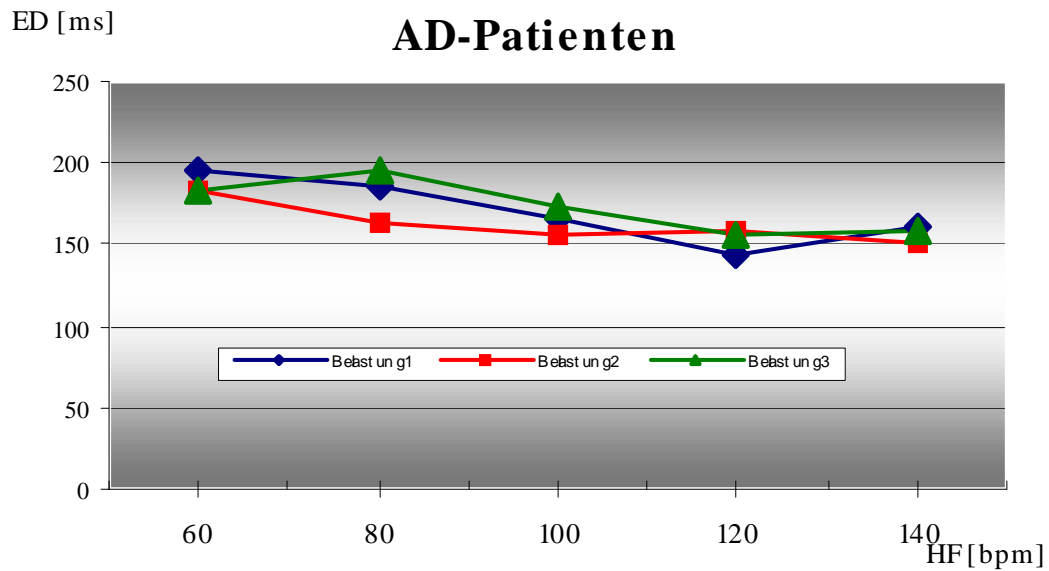


Abbildung 96 AD (Dauer der A-Welle) der drei Belastungen in Abhängigkeit von der Herzfrequenz (Mittelwerte der Patientengruppe)

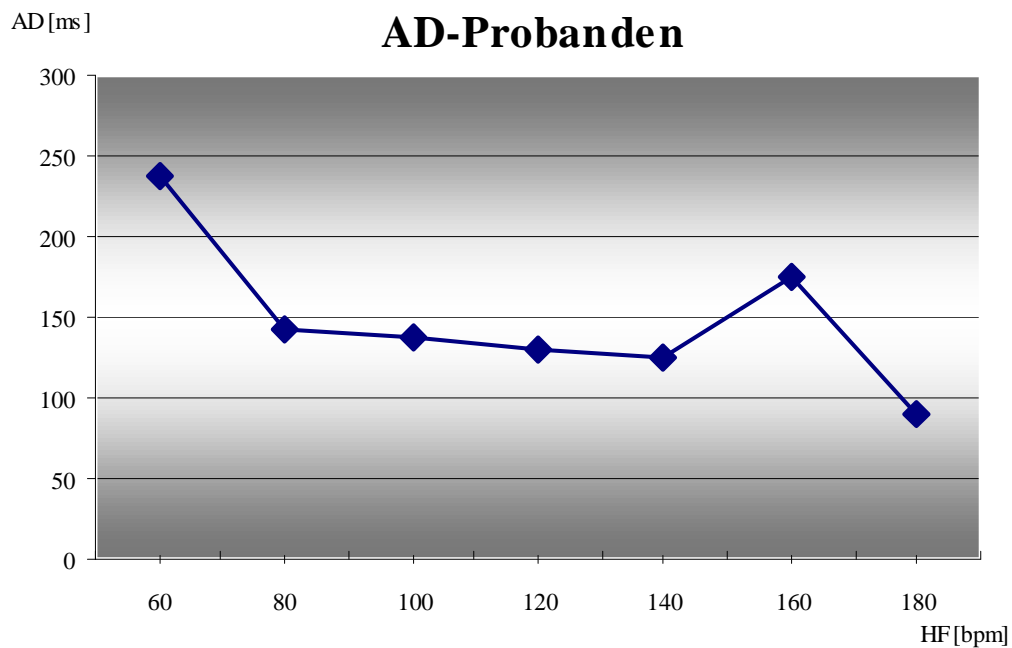


Abbildung 97 AD (Dauer der A-Welle) in Abhängigkeit von der Herzfrequenz (Mittelwerte der Probandengruppe)

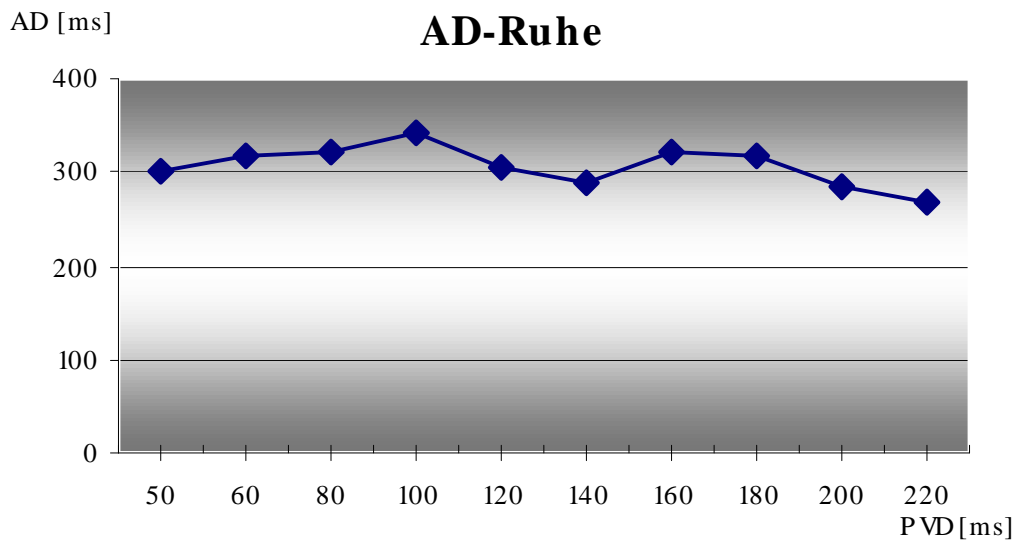


Abbildung 98 AD (Dauer der A-Welle) in Abhängigkeit vom AV-Delay (Mittelwerte der Probandengruppe)

		60	80	100	120	140	160	180
		bpm	bpm	bpm	bpm	bpm	bpm	bpm
Belastung 1	Mittelwert [ms]	195,6	185,4	166,7	144,0	160,0		
Patienten	Median [ms]	180	190	160	140	150		
AD	Stabw	61,1	33,6	24,0	33,6	17,3		
	SE	20,4	9,3	8,0	15,0	10,0		
	Anzahl	9	13	9	5	3		
Belastung 2	Mittelwert [ms]	183,3	162,5	156,3	158,6	150,0		
Patienten	Median [ms]	160	160	155	150	150		
AD	Stabw	43,3	18,3	28,8	21,2	20,0		
	SE	14,4	6,5	10,2	8,0	11,5		
	Anzahl	9	8	8	7	3		
Belastung 3	Mittelwert [ms]	182,0	196,7	174,4	157,1	157,5		
Patienten	Median [ms]	180	220	160	140	170		
AD	Stabw	22,8	52,0	35,4	36,4	49,9		
	SE	10,2	17,3	11,8	13,8	25,0		
	Anzahl	5	9	9	7	4		
Belastung Probanden	Mittelwert [ms]	238,8	142,2	137,5	130,0	125,0	175,0	90,0
	Median [ms]	210	150	125	130	125	175	90
AD	Stabw	89,2	51,4	36,5	15,8	67,6	21,2	
	SE	84,4	47,4	43,5	58,1	62,5	123,7	90,0
	Anzahl	8	9	10	5	4	2	1

Tabelle 38 AD in Abhängigkeit von der Herzfrequenz für die Belastungen 1, 2, 3 der Patientengruppe und für die Belastungsuntersuchung der Probandengruppe

Die Dauer der A-Welle (AD) nimmt in allen drei Belastungsuntersuchungen der Patientengruppe mit steigender Herzfrequenz ab. Die Kurven für die drei Follow-Up-Untersuchungen verlaufen fast parallel. Betrachtet man die Werte alle 3 Belastungsuntersuchungen gemeinsam, so ist eine Abnahme der Mittelwerte von 187 ms (bei einer HF von 60 pro Minute) auf Werte um 156 ms (bei den maximalen Herzfrequenzen HF 120 pro Minute) festzustellen. Dies bedeutet eine Abnahme in diesem Frequenzbereich um etwa 16 %.

Die AD-Mittelwerte in Ruhe bei unterschiedlichen PV-Delays zeigen keine eindeutige Abhängigkeit von der Länge des gewählten PV-Intervalls.

Die Probandengruppe zeigt im Frequenzbereich von 60 bis 120 /min ist eine Abnahme der AD-Mittelwerte von 240 ms auf 90 ms (Abnahme um 64 %).

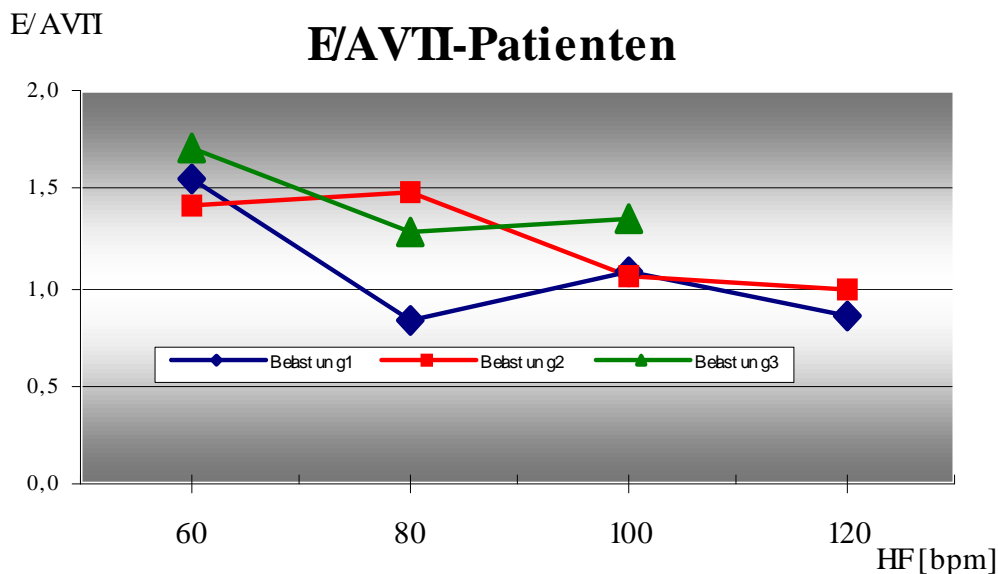


Abbildung 99 E/AVTI(Quotient aus dem Geschwindigkeitszeitintegral der E und A-Welle) der drei Belastungen in Abhängigkeit von der Herzfrequenz (Mittelwerte der Patientengruppe)

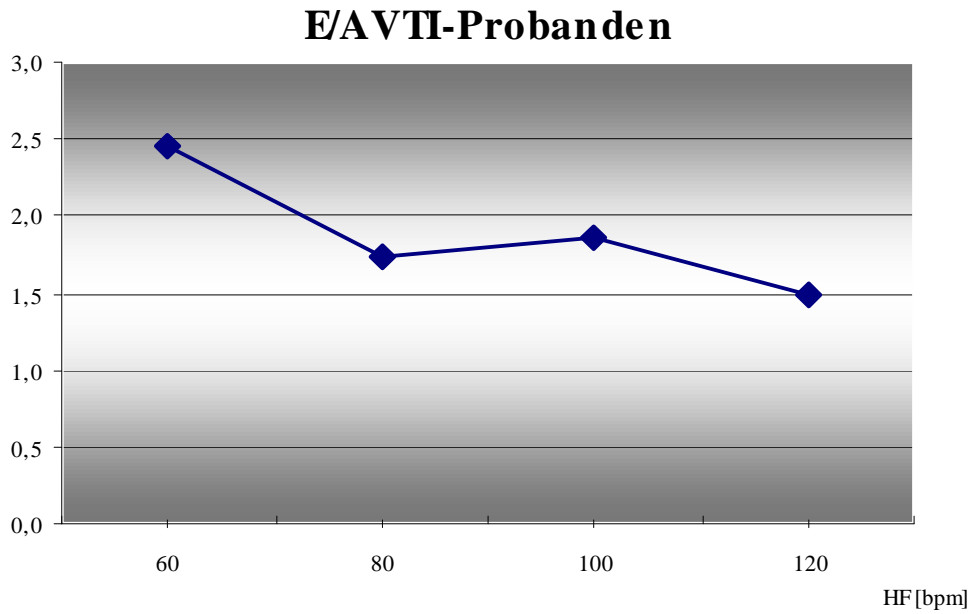


Abbildung 100 E/AVTI (Quotient aus dem Geschwindigkeitszeitintegral der E und A-Welle) in Abhängigkeit von der Herzfrequenz (Mittelwerte der Probandengruppe)

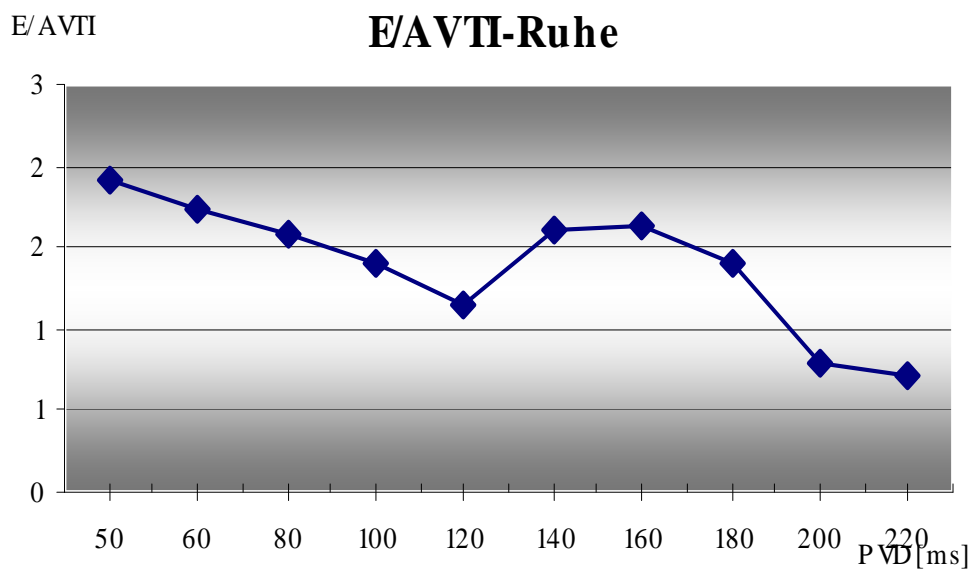


Abbildung 101 E/AVTI in Abhängigkeit vom AV-Delay (Mittelwerte der Patientengruppe)

Ergebnisse

		60 bpm	80 bpm	100 bpm	120 bpm
Belastung 1 Patienten	Mittelwert	1,56	0,82	1,07	0,85
	Median	1,26	0,75	0,77	0,85
	Stabw	0,99	0,41	0,50	0,41
	SE	0,33	0,11	0,22	0,29
	Anzahl	9	13	5	2
Belastung 2 Patienten	Mittelwert	1,41	1,49	1,05	0,98
	Median	1,47	1,46	0,95	0,89
	Stabw	0,48	0,61	0,53	0,59
	SE	0,16	0,21	0,26	0,34
	Anzahl	9	8	4	3
Belastung 3 Patienten	Mittelwert	1,71	1,29	1,34	
	Median	1,47	1,46	0,95	
	Stabw	0,65	0,70	0,38	
	SE	0,16	0,21	0,26	
	Anzahl	5	8	5	
Belastung Probanden	Mittelwert	2,44	1,73	1,86	1,48
	Median	2,26	1,75	2,03	1,37
	Stabw	0,74	0,83	0,90	0,80
	SE	0,28	0,28	0,32	0,36
	Anzahl	7	9	8	5

Tabelle 39 E/AVTI Ergebnisse in Abhängigkeit von der Herzfrequenz für die Belastungen 1, 2, 3 der Patientengruppe und für die Belastungsuntersuchung der Probandengruppe

Der Mittelwerte des Quotienten aus den Geschwindigkeitszeitintegralen der E- und der A-Welle aller drei Belastungsuntersuchungen der Patientengruppe nehmen mit steigender Herzfrequenz ab. Betrachtet man die Werte aller 3 Belastungsuntersuchungen gemeinsam, so ist eine Abnahme von 1,53 (bei einer HF von 60 pro Minute) auf 0,93 bei den maximalen Herzfrequenzen (HF 120 pro Minute) festzustellen. Dies bedeutet eine Abnahme in diesem Frequenzbereich um etwa 39 %.

Die Probandengruppe zeigt im Frequenzbereich von 60 bis 120 /min eine Abnahme des E/AVTI von 2,44 ms auf 1,48 ms (Abnahme um 39 %).

4 Diskussion

In zahlreichen Untersuchungen der Vergangenheit wurden bereits Einflüsse der SM-Stimulation und einer unterschiedlichen AV-Delay-Programmierung auf die systolische und diastolische Funktion beschrieben (8, 4, 21, 63, 93, 103, 126). Die Patienten sind häufig uneinheitlich, was insbesondere den Zeitpunkt der Untersuchungen nach Implantation des Schrittmachersystems und der zugrunde liegenden Reizbildungs- und Reizleitungsstörungen (AV-Block II/III; SSS) betreffen. Wenige Studien betrachteten bisher die Auswirkungen unter einer physiologischen Belastung bei Patienten mit permanenter RV-Stimulation. Die in dieser Arbeit untersuchten Variablen wurden unter insgesamt vier Aspekten analysiert:

1. unter körperlicher Belastung im Vergleich zu körperlicher Ruhe
2. in ihrer Abhängigkeit vom programmierten PV-Delay in körperlicher Ruhe
3. im Vergleich zu einer gesunden Probandengruppe
4. Konstanz der Variablen im zeitlichen Verlauf (Zeitpunkt 0, 3 und 6 Monate nach Implantation).

Ziel der Arbeit war es somit, sich einen Überblick über das Verhalten der systolischen und diastolischen Funktion und Elektromechanik unter oben genannten Bedingungen in einem einheitlichen Patientenkollektiv zu verschaffen. Zudem war der Vergleich mit der Probandengruppe von besonderem Interesse, um ein etwaiges Abweichen der Funktionswerte der Patienten von physiologischen Funktionswerten der Probandengruppe zu dokumentieren. Auf dem Boden der gewonnenen Daten sollten in einem Ausblick Rückschlüsse auf mögliche sinnvolle Veränderungen der Schrittmacherprogrammierung gezogen werden.

4.1 Variablen zur Beschreibung des evozierten ventrikulären Potentials (EVP)

Der Begriff des elektrisch evozierten ventrikulären Potentials (EVP) steht für einen durch den ventrikulären Schrittmacherimpuls (Stimulus) erzeugten QRS-Komplex.

Unter ventrikulärer Stimulation wurden am EKG die drei folgenden Variablen untersucht: das Intervall vom Stimulus bis zur Spitze der R-Welle (IRI), das Intervall vom Stimulus bis Spitze der T Welle (IPT), das Intervall vom Stimulus bis Ende der T-Welle (IET) (Abbildung 8, Seite35). In der Probandengruppe wurden entsprechend die

Diskussion

QR-Intervalle und QT-Intervalle bis zur T Wellenspitze und bis Ende der T-Welle gemessen. Eine Abhängigkeit die Variablen des EVP vom PV-Delay wurde nicht untersucht.

Interatriale und intraatriale Leitungszeiten wurden nicht ermittelt. In einigen Untersuchungen konnte eine hohe interindividuelle Variabilität (intraatriale Latenzzeit bis 100 ms (2), interatriale Leitungszeit bis 380 ms (124, 74)) nachgewiesen werden. Beim Wechsel von der sequentiellen Stimulation (DVI) zur vorhofgetriggerten Ventrikelstimulation (VAT) ist eine zum Teil ausgeprägte Verlängerung der LA-LV Sequenz durch die verzögerte Erkennung der Vorhofdepolarisation zu beobachten. Alle neuen Schrittmacher tragen heute diesem Aspekt Rechnung, indem eine feste oder freiprogrammierbare Verkürzung der AV-Zeit beim Wechsel von DVI auf VAT Modus stattfindet (124). In dieser Untersuchung wurden die Patienten ausschließlich unter vorhofgetriggelter Ventrikelstimulation untersucht.

4.1.1 Intervall vom Stimulus bis zur Kammerhauptschwankung (IRI)

Systematische Untersuchungen des IRI Intervalls unter Belastung sind in der Literatur kaum vorhanden. Das IRI ist ein Maß für die intra- und interventrikuläre Erregungsausbreitung. So gehen verzögerte interventrikuläre Erregungsausbreitungen (Zeit vom RV Stimulus bis zur LV Erregung = interventricular Conduction time = IVCT) mit einem langen IRI Intervall einher (20). Der Einfluss der vorhofgetriggerten Ventrikelstimulation (atrial sense, ventrikular pace = ASVP) auf die IVCT mit dem Resultat unphysiologisch langer linksventrikulärer AV-Intervalle konnte durch Chirife et al. nachgewiesen werden (IVCT 44-100 ms) (18). Zumindest auf Vorhofebene konnte Ismer keinen Einfluss des adrenergen Stimulus unter Belastung auf die interatrialen Leitungszeiten nachweisen (62).

In allen drei Belastungsuntersuchungen reduziert sich das IRI unter Belastung im Mittel um 21% (4,6 ms) (Abbildung 12, Seite 10) und war damit etwas ausgeprägter als in der Probandengruppe (QR-Reduktion um 15% (25 ms), Abbildung 13, Seite 43). Beide Gruppen sind sicherlich nur schwer zu vergleichen, da IRI den Zeitabschnitt von der RV-Stimulation bis zum Peak der Kammererregung beschreibt (somit Erregung über das Arbeitsmyokard) und das QR-Intervall des normalen schmalen QRS-Komplexes zum großen Teil durch die Erregung über das spezifische Erregungsleitungssystem

bestimmt wird. Dadurch ist auch der große Unterschied der absoluten Werte zwischen den im rechten Ventrikel stimulierten Patienten und den gesunden Probanden zu erklären (Patienten IRI: 120 ± 8 ms, Probanden QR: 27 ± 8 ms in Ruhe). Möglicherweise ist auch der Einfluss der Katecholamine auf die Leitungseigenschaften des Arbeitsmyokards relativ gesehen größer, als auf das spezifische Erregungsleitungssystem. Findet in der Probandengruppe eine mittlere Reduktion von 4,6 ms der IRI statt, so reduziert sich die IRI der Patientengruppe um 25 ms im Mittel. Die Veränderung des IRI-Wertes in der Patientengruppe lässt erkennen, dass bereits anhand eines einfachen Diagnostikums (Oberflächen-EKG) Veränderungen der intrakardialen Leitungseigenschaften erkannt werden können. Diese Beobachtung wird interessant, wenn man nach einfachen Möglichkeiten sucht, die PV-Zeiten individuell zu optimieren. So könnte man anhand des Ausmaßes der IRI-Abnahme im Belastungs-EKG Rückschlüsse auf die Programmierung der frequenzabhängigen PV-Zeit ziehen. Beispielsweise. wäre bei ausgeprägter IRI-Verkürzung die Programmierung einer eher moderaten frequenzabhängigen PV-Zeit-Verkürzung zu erwägen.

4.1.2 Intervall vom ventrikulären Schrittmacherimpuls bis zum Peak der T-Welle (IPT) und Intervall vom Impuls bis zum Ende der T-Welle (IET)

IPT und IET der Patienten, QPT und QT der Probandengruppe beinhalten neben der inter- und intraventrikulären Erregungsausbreitung (IRI) auch die Erregungsrückbildung bis zur Spitze der T Welle bzw. bis Ende der T Welle. IPT wurde als Parameter gewählt, weil heutige Schrittmachersysteme nicht das Ende der T Welle, sondern den höchsten Punkt der T Welle erfassen (60).

In den Belastungsuntersuchungen der Patientengruppe lassen sich in allen drei Serien fast identische Graphen nachweisen, so dass eine Abhängigkeit vom Untersuchungszeitpunkt nach Implantation nicht zu bestehen scheint. Die IET/IPT Intervalle verkürzen sich unter Belastung von 361 ± 26 ms/ 280 ± 60 ms auf 188 ± 62 ms/ 180 ± 48 ms in der Patientengruppe. Der Abfall ist dabei nahezu linear.

Die QTc-Dauer in der Probandengruppe ist in Ruhe etwas kürzer und unter maximaler Belastung etwas länger als das QT-Soll (QTc60 = 340ms, QTcsoll = 390 ms; QTc 160 = 280ms, QT soll = 243 ms) (Frequenzkorrigierte QT Zeit nach Bazett (7)).

Das IET der Patienten ist im Vergleich zur QT-Zeit der Probanden zu Beginn der Belastung um 128 ms länger. Dies ist wiederum durch die Erregungsausbreitung über das Arbeitsmyokard im Falle der Patientengruppe zu erklären. Da der Unterschied der Erregungsausbreitung (IRI) in Ruhe bereits 89,5 ms ausmacht, beträgt der Unterschied der Erregungsrückbildung in Ruhe im Vergleich der beiden Gruppen nur 29,5 ms. Unter Belastung verkürzt sich QT (Probanden) prozentual mit 48% deutlich mehr als das IET der Patienten (32%). Somit bleibt festzuhalten, dass in der Patientengruppe unter Belastung vorwiegend eine Verkürzung der Erregungsausbreitung stattfindet. In der Patientengruppe ist im Gegensatz dazu die Verkürzung der Erregungsrückbildung viel ausgeprägter.

Akhras konnte nachweisen, dass es unter tachykarder Vorhofstimulation zu einer weitaus geringeren QT Verkürzung kommt, als dies unter einer adäquaten Belastung bei gleicher Herzfrequenz der Fall ist. Er postulierte damit extrinsische Faktoren (Katecholamine), die für die Verkürzung der Erregungsausbreitung und -rückbildung verantwortlich sind (1). Dieses Prinzip der Verkürzung der QT Zeit durch Katecholamineinfluss unter Belastung machen sich heutige Schrittmachersysteme mit QT-Sensoren zur adäquaten Frequenzsteigerung zu Nutze (30).

Ishikawa untersuchte die Frage, ob es eine Korrelation zwischen der Dauer des evoziertes QT-Intervalls und eines nach hämodynamischen Kriterien optimierten AV-Intervalls gibt. Er ermittelte die besten hämodynamischen Ergebnisse unter dem längsten evozierten QT-Intervall. Dies ist insbesondere interessant, da Schrittmacher das evozierte QT-Intervall messen können und damit automatisch das AV- und PV-Intervall anpassen könnten (58,60). Ob dies jedoch auch in der Belastungssituation durchführbar und auch sinnvoll ist, bleibt nachzuweisen.

Die Bedeutung der aus dem EKG gewonnen Werte für eine klinische Anwendung konnte Koglek nachweisen (68). Anhand der Messung der Zeit vom Ende der P-Welle bis zur Kammerhauptschwankung konnte er nach einem einfachen mathematischen Verfahren eine AV-Delay-Optimierung vornehmen, die gut mit den ermittelten AV-Delay-Werten nach anderen Methoden (101) übereinstimmten.

Zusammenfassend verhalten sich die elektrisch evozierten Intervalle der Schrittmacherpatienten unter Belastung ähnlich wie die gemessenen Intervalle in der Probandengruppe. Die Leitungszeiten sind aufgrund der Erregungsfortleitung über das spezifische Erregungsleitungssystem in der Probandengruppe absolut gesehen kürzer. Unterschiede bestehen in der Beeinflussung der Dauer der Erregungsausbreitung und Erregungsrückbildung unter Belastung. Im Falle der Patienten kommt es vorwiegend zur Verkürzung der Erregungsausbreitung; im Falle der Probanden zur Verkürzung der Erregungsrückbildung.

Bei allen drei Variablen lassen sich keine offensichtlichen Veränderungen in Abhängigkeit vom Untersuchungszeitpunkt (Implantation, 3- und 6-Monats-Kontrolle), d.h. von der Dauer der chronischen Ventrikelstimulation ausmachen. Dies spricht zumindest in diesem relativ kurzen Zeitraum nach der Schrittmacherimplantation gegen ein wesentliches elektrisches Remodeling auf ventrikulärer Ebene.

4.2 Variablen zur Beschreibung der evozierten linksventrikulären Elektromechanik (ELVEM)

Den Variablen der linksventrikulären Mechanik kommt in der Auswertung eine besondere Rolle zu, da einige Verfahren zur AV-Delay-Optimierung echokardiographische Parameter der Elektromechanik benutzen (101,123). In der aktuellen Untersuchung wurden IEAV (Zeit vom Stimulus bis zum Mitralklappenschluss), EIRT (Intervall vom Ende der T-Welle bis zur Mitralklappenöffnung = elektromechanische isovolumetrische Relaxationszeit) und PEP (Pre-ejection-period) bestimmt.

4.2.1 Intervall vom ventrikulärem Stimulus bis zum Ende der A-Welle (IEAV)

Bei der Variation der PV-Delays von 50-220 ms in Ruhe ist eine fast lineare Beziehung der IEAV zu sehen (Abbildung 31, Seite 58). Unter sukzessiver Verlängerung des PV-Intervalls kommt es zu einer Verkürzung der Zeit vom Ventrikelstimulus bis zum Schluss der Mitralklappe. Bei 220 ms kommt es bei einigen Patienten zu einem negativen IEAV Wert, weil der Mitralklappenschluss bereits passiv vor dem

Diskussion

Ventrikelstimulus auftritt. Eine prä systolische Mitralklappeninsuffizienz wurde nicht ermittelt.

Zentraler Punkt der AV-Optimierung nach elektromechanischen Kriterien ist die richtige Koordination zwischen Mitralklappenschluss und Ventrikelsystole. Zu lange AV-/PV-Intervalle können eine prä systolische Mitralklappeninsuffizienz bedingen und über eine Verkürzung der LV-Füllungszeit zu einem Abfall des Herzminutenvolumens führen. Zu kurze AV-Zeiten bedingen eine verfrühte ventrikuläre Kontraktion, was dazu führt, dass die AV-Klappen (insbesondere die Mitralklappe) zum Zeitpunkt der atrialen Kontraktion bereits geschlossen sind. Dies ist hämodynamisch besonders ungünstig (Vorhoffropfung) (89, 90, 96, 2, 125, 63, 24, 13, 12, 74). Eine optimale Einstellung nach diesen Kriterien ist somit das kürzest mögliche AV- respektive PV-Intervall - mit der Gewährleistung einer maximalen Dauer der diastolischen Füllung, ohne jedoch die Vorhofkontraktion zu kompromittieren (Vorhoffropfung).

Die optimierten AV-Intervalle lagen in der aktuellen Untersuchung zwischen 120 und 180 ms. Darunter betrug die IEAV 60-90 ms. Dryander hatte in einer Gruppe von 10 Patienten in diesem AV-Bereich eine in etwa vergleichbare IEAV um etwa 100 ms gemessen (31).

Von Bibra konnte bei einem AV-Delay von 50/150/250 ein IEAV von 127ms/83ms/20ms ermitteln. Entsprechend konnte in der aktuellen Untersuchung bei AV-Intervallen von 50/140/220 ein IEAV von 130 ± 25 ms/ 78 ± 42 ms/ 15 ± 20 ms eine gute Übereinstimmung festgestellt werden (12).

Das durchschnittliche IEAV der Patientengruppe betrug im Mittel 82 ms in Ruhe. Im Vergleich dazu war die IEAV der Probandengruppe in Ruhe mit 71 ms nur unwesentlich kürzer. In einer Gruppe von 21 herzgesunden Probanden ermittelte von Bibra einen Mittelwert von 52 ± 11 ms für die IEAV (13). Somit sind die in dieser Arbeit ermittelten IEAV-Werte etwas länger. Postuliert man das gemessene IEAV der Probandengruppe von 72 ms als Zielwert für eine physiologische Stimulation, so entsprechen die bei einem AV-Delay 140 ms ermittelten IEAV-Werte- nämlich 78 ms- am ehesten diesen Werten.

Unter Belastung gibt es eine Tendenz zu kürzeren IEAV Intervallen in der Patientengruppe, auch wenn dies nur in der 3. Belastungsserie klar zu sehen ist. Auffällig ist in der Probandengruppe ein steiler Abfall der IEAV bereits bei Frequenzen zwischen 60/min und 80/min mit nachfolgendem sukzessivem Anstieg.

Hämodynamisch gesehen bedeutet dies, dass in der Probandengruppe im Verlauf der Belastung der Beginn des linksventrikulären Druckanstiegs frühzeitiger stattfindet. Damit wird eine Maximierung der LV-Füllundauer (Dauer der E/A-Welle = DFP = Diastolic-filling-period)) erreicht. Dies ist sicher als hämodynamisch sinnvoll zu erachten, da eine längere DFP mit höheren Schlagvolumina verbunden ist und somit bei gleicher Herzfrequenz ein höheres Herzzeitvolumen ermöglicht wird (109). Die Ergebnisse der Belastungsuntersuchungen 1-3 sind sehr ähnlich ohne Hinweis auf eine Abhängigkeit der Variablen vom Untersuchungszeitpunkt nach Implantation.

4.2.2 Elektromechanische isovolumetrische Relaxationszeit (EIRT)

Die EIRT (Zeit vom Ende der T Welle bis zur Mitralklappenöffnung) ist bei einem AV-Delay von 120 ms am größten. Absolut gesehen ist sie in Ruhe in der Patientengruppe mit durchschnittlich 120 ms länger als die Ruhe-EIRT der Probandengruppe (75 ms). Welche Werte aus hämodynamischer Sicht erstrebenswert sind, wird in der Literatur nicht angegeben. Bei herzgesunden Probanden wird die EIRT im Alter unter 50 Jahren um 76 ± 11 ms und im Alter über 50 Jahren mit 90 ± 17 ms angegeben. Die Werte stimmen somit sehr gut mit den in dieser Arbeit gemessenen Werten der relativ jungen Probandengruppe überein (65, 109).

Unter Belastung kommt es zu einer fast linearen Verkürzung der EIRT in der Patienten- und der Probandengruppe. Dabei ist die relative Verkürzung unter Belastung mit 54% und 60% der EIRT in beiden Gruppen sehr ähnlich, so dass ein wesentlicher Unterschied lediglich in den deutlich niedrigeren Absolutwerten für EIRT in der Probandengruppe besteht.

Die Ergebnisse der Belastungsuntersuchungen 1-3 sind sehr ähnlich ohne Hinweis auf eine Abhängigkeit der Variablen vom Untersuchungszeitpunkt nach der Schrittmacherimplantation.

4.2.3 Intervall vom ventrikulären Stimulus bis zum Aortenklappenfluss (Pre-ejection-period, PEP)

Unter rechtsventrikulärer (RV) Stimulation kommt es ähnlich wie bei einem Linksschenkelblock (LSB) zu einer Verzögerung der linksventrikulären Mechanik. Dies ist im Oberflächen-EKG kaum zu erkennen, echokardiographisch finden sich jedoch

Diskussion

verlängerte elektromechanische Parameter, wie z. B. eine verlängerte Präejektionsphase (PEP = Zeit vom Beginn der Kammererregung bis zur Öffnung der Aortenklappe) (19, 3). Die aortale PEP ist somit auch ein Maß für die inter- und intraventrikuläre Leitungszeit (PEP = Zeit vom RV-Stimulus bis zum Beginn des systolischen transaortalen Flusses). Der Einfluss der vorhofgetriggerten Ventrikelstimulation auf die IVCT (damit auch auf die PEP) mit dem Resultat verlängerter linksventrikulärer AV-Intervalle konnte durch Chirife nachgewiesen werden (IVCT 44-100 ms) (20). In der aktuellen Untersuchung zeigten sich in Ruhe in der Patientengruppe PEP-Werte von 110 bis 200 ms (Mittelwert 167 +/-33 ms). Im Vergleich dazu waren die Ruhewerte der Probanden erwartungsgemäß deutlich kürzer und einheitlicher (70-100 ms, Mittelwert 87 +/-11ms). Eine Erklärung hierfür ist wiederum die langsamere und interindividuell variabelere Erregungsausbreitung über das Arbeitsmyokard im Falle der Patientengruppe. In der Probandengruppe erfolgt die Erregung über das spezifische Erregungsleitungssystem und ist somit deutlich schneller und interindividuell konstanter. Dieser Unterschied machte sich bereits im Oberflächen-EKG bei der Messung der IRI bemerkbar.

Eine Abhängigkeit der PEP-Werte vom eingestellten AV-Delay war nicht erkennbar. Diese Beobachtungen sind gut mit den Ergebnissen einer Studie von Bibras vereinbar, in der ebenfalls keine AV-Delayabhängigkeit der PEP gefunden wurde (12, 13).

Unter Belastung kommt es in beiden Gruppen zur Abnahme der PEP. Diese kann im Falle der Patienten in einem Frequenzspektrum von 60-160/min bis zu 70 ms betragen (Abbildung 25, Seite 54). Dabei ist der Abfall der PEP unter Belastung sowohl in der Patientengruppe als auch in der Probandengruppe nahezu linear und in der Patientengruppe zu den Belastungsterminen 1-3 fast kongruent (Abbildung 18, Seite 49). Somit besteht kein Hinweis auf eine Abhängigkeit der PEP vom Untersuchungszeitpunkt. Anhand der einzeln aufgeführten PEP-Verläufe (Abbildung 21/Abbildung 22 Seite 51) kann ein minimaler Abfall von 20 ms und ein maximaler Abfall von 70 ms beim jeweiligen Patienten unter Belastung nachgewiesen werden. Diese Beobachtung ist deswegen interessant, da zumindest in Ruhe bereits kleine Abweichungen vom optimalen AV-Delay (25 ms) einen Abfall des Herzminutenvolumens (HMV) um bis zu 26% bedeuten können (63). Unter der Hypothese, dass auch unter Belastung bereits kleinere Abweichungen vom optimalen AV-Delay einen hämodynamischen Nachteil bedeuten können, bekommt der Abfall der PEP unter Belastung seine klinische Relevanz, da derzeitige Schrittmachersysteme die

physiologische belastungsabhängige Abnahme der Pre-ejection-period nicht berücksichtigen. Weil die elektromechanische AV-Zeit ($emAV = \text{Zeit vom Vorhofstimulus/Vorhofdetektion bis zur Öffnung der Aortenklappe}$) von der PEP und der eingestellten AV-Zeit abhängig ist, wäre die derzeitige Praxis von der programmierbaren sukzessiven Verkürzung des eingestellten AV-Delays unter Belastung zu hinterfragen, weil es im Einzelfall unter Belastung ohnehin zu einer Abnahme des $emAV$ um bis zu 70 ms kommen kann. Eine zu starke Verkürzung wäre mit dem hämodynamisch ungünstigen Ereignis einer Vorhoffropfung verbunden und kann sich klinisch als Herzinsuffizienz manifestieren. Bisherige Studien befürworten den programmierbaren Abfall der AV-Zeit unter Herzfrequenzanstieg (14). Eine sukzessive automatische Reduktion des AV-Delay mit steigender Herzfrequenz erscheint aufgrund eines höheren Schlagvolumens und somit eines höheren Herzzeitvolumens (HZV) auch unter tachykarder Stimulation (HF 150/min, keine physische Belastung) sinnvoll zu sein (100). Durch die automatische Reduktion der AV-Zeit möchte man dem Fakt Rechnung tragen, dass Patienten unter Belastung eine nahezu lineare Abhängigkeit der PQ-Zeit innerhalb eines Frequenzspektrums von 70-150 /min aufweisen (5, 25). Von Bibra konnte unter Belastung eine längere diastolische Füllungszeit (DFP) für kurze AV-Intervalle ($AV = 50 \text{ ms}$) im Vergleich zu längeren AV Intervallen ($AV = 150 \text{ ms}$) ermitteln. Bei längeren AV Intervallen fiel das Herzminutenvolumen (HMV) in der gleichen Studie um 15% ab. Allerdings bestanden schon in Ruhe bei kurzem AV-Delay signifikante Vorteile für beide Parameter (DFP/HZV) (14). Mehta konnte in einer Gruppe von 13 Patienten ein hinsichtlich HZV optimales AV-Delay zwischen 120-150 ms in Ruhe ermitteln. Unter Belastung lag das optimal programmierte AV-Delay bei 75-80 ms und somit bei eher kurzen AV-Intervallen (80). Fraglich bleibt jedoch, ob Patienten mit besonders starker Verkürzung der PEP unter Belastung von einer sukzessiven Verkürzung unter Belastung profitieren. Aus großen randomisierten Studien weiß man, dass ein wesentlicher Teil der Patienten die RV-Stimulation gut toleriert. Bei einem Anteil von etwa 10% kommt es jedoch zum Auftreten von klinischen Herzinsuffizienzzeichen (117). Für diese Gruppe von Patienten ist eine inadäquate Verkürzung der AV-Zeit unter Belastung zumindest ein möglicher Erklärungsversuch für die Entstehung der Herzinsuffizienz. Interessant wäre ein Belastungstest dieser Subgruppe mit der Fragestellung, ob es durch PEP-Verkürzung und programmierbarer frequenzabhängiger Verkürzung unter Belastung zum Auftreten von Vorhoffropfungen kommt. Da diese nur echokardiographisch

Diskussion

ermittelt werden können und Belastungsechokardiographien nicht zur Routinediagnostik im Rahmen der Herzschrittmacher-Kontrollen und – Programmierungen gehören, werden solche Phänomene unentdeckt bleiben. Im Falle der aktuellen Untersuchung kam es zumindest bei drei Patienten unter Belastung zu einem solchen Ereignis (auch ohne programmierte AV-Verkürzung). Daraus lässt sich auch folgern, dass ein in Ruhe als optimal eingestuftes AV-Intervall unter Belastung aus hämodynamischer Sicht keineswegs mehr optimal sein muss.

Zusammenfassend ist für alle drei Variablen festzuhalten, dass im Rahmen der Belastungsuntersuchungen 1-3 keine Abhängigkeit der Variablen vom Untersuchungszeitpunkt zu erkennen ist. Unter Belastung verändern sich alle Variablen tendenziell ähnlich wie die der Probandengruppe. Interessant ist die interindividuelle Varianz und teils ausgeprägte Verkürzung der PEP unter Belastung in der Patientengruppe. Dies ist so in bisherigen Arbeiten nicht dokumentiert worden.

4.3 Variablen zur Beschreibung der evozierten linksventrikulären systolischen Funktion (ELVSF)

In der Untersuchung wurden das Geschwindigkeits-Zeit-Integral der Aortenklappe (VTIAo), die maximale Geschwindigkeit des transaortalen Flusses (AMax) sowie die Dauer der Austreibungsphase (EP) und die Systolendauer (SD) gemessen. Vor den Belastungsuntersuchungen wurden die Pumpfunktion, die linksventrikulären intracavitären Diameter sowie die Wanddiameter gemessen.

Die globale linksventrikuläre (LV) Ejektionsfraktion (EF) der Patientengruppe veränderte sich im Mittel nur unwesentlich während der Monate 0 (EF 50%), 3 (EF 50%) und 6 (EF 52%). Ebenso veränderte sich der mittlere LVEDD innerhalb dieser Zeit mit 55mm (Monat 0), 57mm (Monat 3) und 56 mm (Monat 6) nur wenig. Hinweise auf ein wesentliches Remodeling des linken Ventrikels unter rechtsventrikulärer (RV) Stimulation mit Veränderung dieser Funktionswerte innerhalb von 6 Monaten nach Schrittmacherimplantation ergaben sich somit nicht. Dies widerspricht nicht der bisherigen Datenlage, da Remodeling mit Abnahme der LV-Pumpfunktion und Zunahme der LV-Diameter innerhalb der ersten 6 Monate unter RV-Stimulation eher die Ausnahme ist (117).

Beim Wechsel von Eigenrhythmus zur Schrittmacherstimulation sind hingegen sofort Veränderungen zu beobachten. So wurde der Einfluss einer AV-sequentiellen Stimulation in Ruhe auf die LV/LA Dimensionen von Bergbauer et al. beschrieben. Hier zeigte sich bei einer Gruppe von 24 Patienten eine signifikante Verringerung des LVEDD unter RV-Stimulation. Eine weitere Abnahme des diastolischen LV-Diameter und ein begleitender Anstieg der linksatrialen Diameter als Zeichen der Kongestion fand sich unter einem schrittweise Anstieg des AV-Delays (50-150 ms) (9).

4.3.1 Geschwindigkeitszeitintegral des aortalen Flussprofils (VTIAo) und maximale Geschwindigkeit des aortalen Flussprofils (AoMax)

Das VTIAo ist ebenso wie AoMax in der Ruheuntersuchung am höchsten bei langen AV Intervallen (Anstieg von $26,6 \pm 9$ cm auf $34,7 \pm 18$ cm, Anstieg von $1,25 \pm 0,45$ m/s auf $1,74 \pm 0,73$ m/s). VTIAo ($\int V_{ao}$) ist nach der Formel $SV = \int V_{ao} \times \pi(d/2)^2$ ein Maß für das Schlagvolumen (SV). Vergleichbare Studien zeigten hier unterschiedliche Ergebnisse. Von Bibra hat maximale Werte für das SV bei eher kurzen AV-Intervallen gefunden (14). Dies erscheint plausibler, da kurze AV-Intervalle längere diastolische Füllungszeiten ermöglichen, worunter es zum Anstieg des Schlagvolumens kommt. Hingegen konnte Göhl insbesondere bei Patienten mit struktureller Herzerkrankung (dilatative Kardiomyopathie = DCM, Hypertensive Herzerkrankung = HHE) ein anderes Verhalten des SV beobachten. In dieser Patientengruppe ließ sich unter langen AV-Delays das höchste SV nachweisen (45).

Die Dauer der Systole (SD) sowie die Dauer der Ejektionsphase (EP) bleiben unter AV-Delay Änderungen nahezu konstant.

Unter Belastung nehmen die Ejektionsphase (EP) (bei Patienten: von 299 ± 36 auf 225 ± 13 (-25%); Probanden: von 392 ± 29 ms auf 185 ± 6 ms (-40%)) und die Systolendauer (SD) (Patienten: von 462 ± 3 auf 322 ± 22 (-31%); Probanden: von 378 ± 28 ms auf 211 ± 9 ms (-45%)) in beiden Gruppen erwartungsgemäß ab. Das Geschwindigkeitszeitintegral nimmt sowohl in der Patientengruppe als auch in der Probandengruppe ab (Patienten: von 32 ± 3 cm auf 26 ± 4 cm (-23%); Probanden: von 25 ± 2 cm auf 23 ± 2 cm, (-8%)). Dies mag formal durch Abnahme des Schlagvolumens (SV) auf dem Boden von verkürzten Austreibungszeiten unter maximaler Belastung zu erklären sein. Als alternative Erklärung bietet sich die katecholamin- und damit

belastungsabhängige Abnahme des linksventrikulären endsystolischen und enddiastolischen Volumens und dadurch begründet die Abnahme des Schlagvolumens an. In der Frühphase der Belastung steigt das HZV durch Herzfrequenzanstieg und Zunahme der Kontraktilität mit resultierender erhöhter Ejektionsfraktion und erhöhtem Schlagvolumen (61). Bei steigender Belastung ist die Zunahme des Herzzeitvolumens im Wesentlichen durch eine Frequenzsteigerung bedingt. Das SV nimmt darunter ab (55, 111). Dieses Verhalten ist in der Belastungsuntersuchung 1 und 3 sowie der Probandengruppe gut nachvollziehbar. Nach initialem Anstieg der AoVTI kommt es ab einer Herzfrequenz um 100/min in der Patientengruppe und ab Herzfrequenzen von 150/min in der Probandengruppe zu einem geringen Abfall der AoVTI (Abbildung 35, Seite 62). Zwar entspricht die VTIAo ($\int V_{ao}$) nicht dem Schlagvolumen, jedoch geht es als einziger variabler Faktor in die Berechnung des Schlagvolumens (SV) ein ($SV = \int V_{ao} \times \pi(d/2)^2$). Somit sind Veränderungen des SV nur durch Veränderungen der AoVTI bedingt, da ($d = \text{LVOT-Durchmesser}$) eine Konstante ist (122).

Zusammenfassend verhalten sich die Variablen der systolischen Funktion der Patientengruppe unter Belastung ähnlich wie die der Probandengruppe. Unterschiede gibt es in der AoMax, die in der Probandengruppe einen deutlichen Anstieg unter Belastung erfährt. Bei allen gemessenen Variablen der systolischen Funktion lassen sich offensichtliche Veränderungen in Abhängigkeit zum Untersuchungszeitpunkt (Implantation, 3 und 6 Monats-Kontrolle) nicht erkennen.

4.4 Variablen zur Beschreibung der evozierten linksventrikulären diastolischen Funktion (ELVDF)

Grundsätzlich besteht unter rechtsventrikulärer (RV) Stimulation ein verändertes linksventrikuläres Füllungsmuster im Vergleich zur spontanen Kammeraktion (83). Die Variablen der diastolischen Funktion sind wichtige Funktionsparameter im täglichen klinischen Alltag und werden als Parameter zur Einstellung des AV-Delays genutzt.

In Ruhe reduzierte sich in der aktuellen Untersuchung die diastolische Füllungsdauer (DFP) innerhalb des AV-Delay-Spektrums von 50 bis 220s um fast 150 ms, wohingegen die Gesamtdauer der Diastole - gemessen als Intervall vom Schluss der Aortenklappe bis zum nachfolgenden ventrikulären Schrittmacherimpuls - unverändert

blieb. Mit zunehmendem AV-Intervall kommt es zu einer Verschiebung des Beitrags von E und A-Welle zur Ventrikelfüllung: mit längerem AV-Delay nimmt die A-Welle bezüglich A_{max} (+ 35%) und VTIA (+ 26%) zu; genau gegenläufig verhalten sich die Werte der E-Welle (EVTI – 43%, E_{max} -8%). Das Verhältnis VTIE/A nimmt somit stetig ab. Diese Ergebnisse stimmen mit den Untersuchungen von Mertens und Rokey gut überein (81,102). Erklärt wird das Verhalten der E- und A-Welle unter AV-Verlängerung durch die sukzessive Verkürzung der passiven Füllung (frühdiastolische Füllung) und der zunehmenden Bedeutung der aktiven Vorhofkontraktion (spätdiastolische Füllung) bei längeren AV-Delays. Grundsätzlich besteht bei jeder rechtsventrikulären Stimulation eine atypische Erregungsausbreitung mit paradoxer Septumbewegung. Hierdurch wird der frühdiastolische Einstrom in den linken Ventrikel im Sinne einer Relaxationsstörung behindert. Die Folge davon ist ein geringerer Beitrag der passiven Füllung (E-Welle) zur Füllung des linken Ventrikels ($E_{max} < A_{max}$). Die Verlängerung der AV-Zeit führt zu einer Verkürzung der passiven Füllung bei zeitlich konstanter Spätdiastole. Es kommt dadurch zur Volumenverschiebung in die Spätdiastole mit höheren Werten für A_{max} und VTIA (31). Lediglich bei sehr kurzen AV-Delays (50 und 60 ms) waren in unserer Untersuchung E_{max} und A_{max} noch in etwa ausgeglichen. Für alle höheren AV-Delays galt $E_{max}/A_{max} < 1$. In der Probandengruppe war das Verhältnis von E_{max} zu A_{max} stetig > 1 und repräsentiert somit das normale transmitrale Flussprofil für ein physiologisches LV-Füllungsverhalten. Das Verhältnis der frühdiastolischen Füllung (E-Welle) zur aktiven Vorhoffüllung (A-Welle) ist ein entscheidender Wert zur Beurteilung der diastolischen Funktion. So führt eine frühdiastolische Störung (Relaxationsstörung) zu einer Verlangsamung des frühdiastolischen Druckabfalls im linken Ventrikel und zu einer nachfolgenden Abnahme der frühdiastolischen Füllungsgeschwindigkeit. Dies resultiert in einer Abflachung der E-Welle und in Werten kleiner 1 für das E/A-Verhältnis (113). Bei einer Compliancestörung ist die spätdiastolische Füllung beeinträchtigt. So kann die aktive atriale Systole aufgrund erhöhter Kammersteifigkeit (z.B. bei restriktiver Kardiomyopathie, Perikarditis constrictiva) keinen nennenswerten Beitrag zur Kammerfüllung leisten. Die Folge ist eine starke Abnahme oder gar das Verschwinden der A-Welle (113) im transmitralen Flussprofil.

Unter Belastung kommt es in der Patientengruppe zum Anstieg der E- und A-Maximalgeschwindigkeiten, Abfall des E_{max}/A_{max} -Quotienten, Abfall des VTI der E-

Diskussion

Welle und Anstieg des VTI der A-Welle. Die Verschiebung der Geschwindigkeitszeitintegrale zu Gunsten der A-Welle ist hauptsächlich bedingt durch eine weitaus größere Abnahme der Dauer der E-Welle (57%) als die Abnahme der Dauer der A-Welle (16 %) unter Belastung. Erklärbar wird dies durch die Verkürzung der Diastolendauer bei steigender Herzfrequenz. Da in unserem Fall das AV-Delay fest programmiert wurde, ist vor allem die frühdiastolische Füllung von der Verkürzung betroffen.

Die Ergebnisse der Probandengruppe unter Belastung sind prinzipiell ähnlich. Unter Belastung kommt es zu einer noch klareren Verschiebung zu höheren Werten für Amax und VTIA. Dies spricht ebenso wie in der Patientengruppe für eine zunehmende Bedeutung der Vorhofkontraktion als Beitrag zur linksventrikulären Füllung bei steigender Herzfrequenz. Anders als in der Patientengruppe verkürzt sich aber auch die Dauer der A-Welle, da die AV-Überleitungszeit unter Katecholamineinfluss sich ebenfalls verkürzt. Diese Beobachtung unterstützt die Annahme, dass unter Ruhebedingungen die LV Füllung nach Beendigung der E-Welle fast völlig abgeschlossen ist und somit die Vorhofkontraktion nur einen geringen Beitrag leisten kann. Anders sind die Verhältnisse bei höheren Herzfrequenzen. Hier verkürzt sich die Diastole wesentlich stärker als die Systole (in unserer Untersuchung 76% vs. 31% im Bereich 60-140/min). Unter diesen Bedingungen kann die Vorhofsystole noch wesentlich zur Füllung des Ventrikels beitragen (109).

Allerdings kommen Iliceto und Linde-Edelstam (54,76) auch zu abweichenden Ergebnissen.

Unter akzellerierter Vorhofstimulation (AAI) konnte Iliceto folgendes zeigen:

1. Die maximale Geschwindigkeit der A-Welle bleibt unverändert (Amax).
2. Das Verhältnis des maximalen Geschwindigkeiten (Emax/Amax) nimmt mit höheren Frequenzen ab.
3. Der Anteil des Integrals der A-Welle und damit der Anteil der Vorhofkontraktion am Gesamtbeitrag nimmt ab.
4. Der Betrag des Gesamtintegrals des transmitralen Flusses nimmt zu.

Daraus folgerte er, dass der Anteil der aktiven Füllung unter Tachykardie nicht steigt und somit die passive Füllung (E-Welle) weiterhin an Bedeutung zunimmt (54). Dies ist

vereinbar mit einer Untersuchung von Linde-Edelstam, wonach der Beitrag der Vorhofsystole zur Kammerfüllung in Ruhe am wichtigsten ist unter Belastung stetig abnimmt (76). Worin die unterschiedlichen Ergebnisse begründet sind, ist nicht eindeutig auszumachen. Eine Ursache kann das fest programmierte AV-Intervall in der hier vorliegenden Untersuchung mit den oben beschriebenen Auswirkungen sein. Zum anderen bestehen sicherlich Unterschiede zwischen einer physiologischen belastungsinduzierten Steigerung der Sinusknotenfrequenz und vorhofgetriggelter Ventrikelstimulation im Vergleich zu einer Herzfrequenzsteigerung durch alleinige Vorhofstimulation mit anschließender intrinsischer Ventrikeldepolarisation. Somit können unter körperlicher Belastung die Auswirkungen der endogen ausgeschütteten Katecholamine für das entsprechend geänderte LV-Füllungsmuster von Bedeutung sein.

Zusammenfassend sind die Ergebnisse unter AV-Delay-Veränderung gut mit dem derzeitigen Stand der Literatur vereinbar. Insgesamt kann man somit sagen, dass kurze AV-Intervalle den passiven Einstrom in den linken Ventrikel begünstigen und lange AV-Intervalle eher zu einer Zunahme der Vorhofkontribution und damit der aktiven spätdiastolischen Füllung des linken Ventrikels führen.

Die Ergebnisse der Belastungsuntersuchungen bleiben widersprüchlich. In dieser Studie war eine relative Zunahme des Beitrages der Vorhofkontraktion zur LV-Füllung unter Belastung auszumachen. Dies war sowohl in der Patientengruppe als auch in der Probandengruppe zu beobachten.

Auffällige Veränderung der diastolischen Parameter zwischen Monat 0-6 ließ sich nicht ausmachen.

.

4.5 Zusammenschau und Ausblick

Seit der Einführung der Zweikammerschrittmacher vor 30 Jahren stellt sich die Frage, welcher Modus und welche Programmierungen der Einzelparameter einen möglichst physiologischen Ablauf der elektrischen (Erregungsleitung und -Ausbreitung) und mechanischen Vorgänge gewährleisten (26). Vorhofstimulation kann zu verlängerten intra- und interatrialen Leitungszeiten führen und somit das AV-Delay maßgeblich beeinflussen (44, 26, 91). Rechtsventrikuläre Stimulation führt ähnlich wie der Linksschenkelblock zu einer unphysiologischen Erregungsausbreitung mit

Diskussion

konsekutivem Verlust einer physiologischen ventrikulären Kontraktion und somit Beeinträchtigung der Hämodynamik mit Veränderung der LV/LA Dimensionen (91, 104, 9, 118). Bei Patienten mit erhaltener AV-Knotenfunktion ist die Erhaltung der physiologischen intrinsischen Überleitung wegen der mit ihr verbundenen besseren systolischen und diastolischen Funktionswerte erstrebenswert (103, 8, 24). Diese Stimulationsform ist hinsichtlich LV-Pumpfunktion (EF), Vorlast (pulmonary capillary wedge pressure = PCWP) den konventionellen Stimulationsformen (VAT, DDD, VVI) überlegen (73). Es besteht jedoch eine Abhängigkeit des Nutzens einer intrinsischen Überleitung von den Leitungseigenschaften des AV-Knotens in der Hinsicht, dass noch akzeptable Überleitungszeiten (PQ-Intervall < 270 ms) hämodynamisch günstiger sind (VTIMi und VTIAo sind größer als unter ventrikulärer Stimulation). Ein hämodynamischer Vorteil dieser eher langen AV-Zeiten (zwischen 200 und 270 ms) gegenüber einer Ventrikelstimulation lässt sich unter Belastung nicht nachweisen (53). Einer der wesentlichen Faktoren, die die Auswahl eines auf den Patienten abgestimmten AV-Delays beeinflussen, sind die individuellen intrakardialen Leitungszeiten.

Alt konnte bereits 1987 eine intraatriale Leitungszeit (Zeit vom atrialen Stimulus bis zur rechtsatrialen Erregung) von bis zu 100 ms nachweisen (2). Die interatriale Leitungszeit (Zeit vom rechtsatrialen Stimulus bis zur linksatrialen Erregung) ist ebenfalls ein wichtiger zu berücksichtigender Faktor, da sie den Ablauf zwischen linksatrialer Systole und linksventrikulärer Systole maßgeblich beeinflusst (98, 4) und zudem individuell stark variieren kann (70-380 ms) (124, 74). Die Zeit zwischen linksatrialer Depolarisation und linksventrikulärer Systole beeinflusst die linksventrikuläre Hämodynamik ebenfalls und ist physiologischerweise ca. 80 ms lang (126).

Beeinträchtigt werden alle intrakardialen Leitungszeiten durch die jeweilige Katecholamineinwirkung. So konnte eine Verkürzung des AR-Intervalls (Intervall von der Vorhofstimulation bis zur Kammeraktion) unter Katecholaminen nachgewiesen werden (99,100). Postuliert man, dass alle intrakardialen Leitungszeiten und elektromechanischen Kopplungszeiten durch Katecholamine beeinflusst werden, so wird klar, dass ein individuell optimales und der jeweiligen Belastungssituation angepasstes und somit physiologisches AV-Delay von vielen Faktoren abhängt. Derzeitige Schrittmachersysteme sind meist mit einer herzfrequenzabhängigen Verkürzung der AV-Delays ausgestattet, um somit der physiologischen Verkürzung der PQ-Zeit unter Belastung herzgesunder Probanden Rechnung zu tragen. AV-sequentielle Stimulationen und vorhofgetriggerte ventrikuläre Stimulationen unterscheiden sich

wesentlich in Bezug auf die interatrialen Leitungszeiten. So sind die vorhofgetriggerten interatrialen Leitungszeiten um 30-50 ms kürzer im Vergleich zu einer Zweikammerstimulation (87). In allen modernen Schrittmachern ist daher eine Verkürzung beim Wechsel von vorhofstimuliertem zu vorhofgetriggertem Modus programmierbar.

Aufgrund der ausgeprägten interindividuellen Unterschiede bezüglich elektrischer und elektromechanischer Leitungszeiten, die zudem auch unter Belastung höchst variabel sind, ist zu fragen, ob eine individuelle AV-Optimierung aufgrund so vieler Einflussgrößen sinnvoll durchführbar ist.

Unter Ruhebedingungen konnte ein Anstieg des Herzminutenvolumens um 8% bis 32% nach individueller Optimierung nachgewiesen werden (63, 66, 64). In anderen Studien wurde eine Verbesserung systolischer und diastolischer Funktionswerte durch die AV-Delay-Optimierung bei Patienten mit ausschließlicher elektrischer Funktionsstörung und Patienten mit struktureller Herzerkrankung nachgewiesen (8, 96, 125). Leonelli konnte anhand echokardiographischer Untersuchungen eine Zunahme des Schlagvolumens durch AV-Optimierung um bis zu 42% nachweisen. Die optimale AV-Einstellung war erfüllt, wenn die erste septale Kontraktion kurz nach dem A-Wellen Peak und somit kurz vor Ende des transmitralen Flusses zustande kam. Insbesondere die beobachteten großen individuellen Unterschiede der Leitungszeiten ließen die AV-Optimierung sinnvoll erscheinen (75). Panou konnte nach Optimierung des AV-Delays eine Abnahme des ANP als Marker für kardiale Kongestion beschreiben (94). Eine Verkürzung der AV-Zeiten kann nach Rossi zu einer Reduktion der Mitralklappenregurgitation führen (105). Neben diesen echokardiographischen Funktionsparametern konnte Erckelens zeigen, dass durch Umprogrammierung des AV-Delays eine Verbesserung der aeroben Kapazität erreicht werden kann (34).

Klinisch messbare Hinweise auf eine Verbesserung der Leistungsfähigkeit nach AV-Delay-Optimierung finden sich kaum in der Literatur. Eine Auswirkung der AV-Optimierung auf die maximale Sauerstoffaufnahme unter Belastung konnte nicht nachgewiesen werden, obwohl in Ruhe eine Verbesserung der linksventrikulären Pumpfunktion nachweisbar war (39). Auch Ryden konnte nach Optimierung der AV-Intervalle unter Belastung für die Parameter Exercise Capacity, maximale Sauerstoffaufnahme und Atemminutenvolumen keine besseren Ergebnisse nachweisen. Für eine Verbesserung der Leistung wurde in erster Linie eine erhaltende chronotrope Kompetenz verantwortlich gemacht (106). Lediglich Sulke konnte zumindest unter sehr

Diskussion

langen AV-Delays (250 ms) einen Nachteil bezüglich der Lebensqualität nachweisen (115). Ein positiver Einfluss auf die Lebensqualität durch Optimierung des AV-Delays konnte jedoch nicht bestätigt werden (38).

Aktuell bestehen keine generellen Richtlinien für ein einheitliches Vorgehen bei der Programmierung des AV-Delays. In der Literatur sind optimale AV-Delays zwischen 75 und 300 ms beschrieben worden. (124, 100, 99, 98, 63). Alle diese Optimierungen waren jedoch Untersuchungen in Ruhe. Ob ein in Ruhe optimiertes AV-Intervall auch Vorteile in der Belastungssituation bietet, wurde in diesen Studien nicht getestet. Heutige Schrittmachersysteme verkürzen sukzessive die AV-Zeit, um eine physiologische katecholaminbedingte Verkürzung der AV-Überleitung nachzuahmen. Des Weiteren ermöglicht eine Verkürzung des AV-Delays eine Verkürzung der totalen atrialen Refraktärperiode (TARP). Auf diesem Wege besteht insbesondere bei jungen leistungsfähigen Patienten die Möglichkeit, die obere Tracking Frequenz und damit die maximal erreichbare stimulierte Herzfrequenz zu steigern (50).

Welche Patienten profitieren insbesondere von einer Optimierung der AV-Delays?

Zu allererst sind es die Patienten, die anhand der Schrittmacherdokumentation aufgrund hochgradiger AV-Blockierungen überwiegend ventrikulär stimuliert werden. Ist dies der Fall, so sollten Patienten mit reduzierter LV-Pumpfunktion, LV-Hypertrophie und diastolischer LV-Funktionsstörung besonders profitieren (26, 21). Patienten mit diastolischer Dysfunktion erzielen bereits bei geringen Veränderungen des AV-Intervalls verbesserte echokardiographische Funktionswerte (36). So kann beispielsweise bereits eine Abweichung von 25 ms des programmierten AV-Delays vom optimalen AV-Delay einen Abfall des Herzminutenvolumens HMV um 26% bedingen (63). Patienten mit diastolischen Funktionsstörungen profitieren von einer möglichst langen diastolischen Füllung und einer verlängerten LA-LV Kopplungszeit (63). Ein nicht optimiertes AV-Intervall kann sogar zu einem Abfall des HZV unterhalb des Niveaus einer asynchronen ventrikulären Stimulation im VVI-Modus führen. Ein weiteres Patientenkontingent, welches von einer AV-Optimierung des AV-Delay besonders profitiert, sind Patienten mit langen AV-Überleitungszeiten (125).

Modena et al. konnten in einer Gruppe von 18 Patienten mit pathologischem transmitralen Flussprofil (Relaxationsstörungen, Compliancestörungen, restriktive Störungen) eine Normalisierung des LV-Füllungsmusters unter individuell

eingestelltem verkürzten AV-Intervall sowie eine verbesserte maximale Sauerstoffaufnahme unter Belastung belegen (83).

Bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie kann eine Optimierung des AV-Delays hin zu kürzeren Intervallen zu einer Reduktion der Mitralklappenregurgitation und zu einer Verlängerung der LV-Füllungszeiten führen, die sich sogar in einer Zunahme des HZV sowie der maximalen O₂-Aufnahme unter Belastung niederschlagen (11).

Neben der AV-Delay-Optimierung und Untersuchung unterschiedlicher Stimulationsmodi werden seit einiger Zeit andere Wege zur Optimierung der Hämodynamik unter Schrittmacherstimulation beschritten.

Unter rechtsventrikulärer apikaler (RVA) Stimulation kommt es grundsätzlich zu einem nicht physiologischen Kontraktionsmuster der Herzmuskulatur: durch die übliche Stimulation im Bereich der RV-Spitze kommt es nicht nur zu einem veränderten zeitlichen Ablauf der Ventrikelkontraktion, sondern auch zu veränderten Kontraktionsmustern. Die Kontraktion früh erregter Regionen führt zu einer Dehnung der noch nicht erregten Regionen. In diesen vorgedehnten Arealen kommt es im Rahmen eines lokalen Frank-Starling-Mechanismus zu einer verstärkten Kontraktion nach Erregung. Die Folge davon ist anschließend eine paradoxe Dehnung der früh erregten und nicht mehr kontrahierenden Bezirke. Diese Prozesse führen somit zu wechselseitigen Dehnungs- und Kontraktionsvorgängen, die weniger effizient sind (117). Lösungsansätze für dieses systemimmanente Problem der RV-Stimulation bestehen in der Reduktion der asynchronen Ventrikelregung durch Implantation zusätzlicher Sonden mit dem Ziel der multifokalen ventrikulären Stimulation. Etabliert sind diese Methoden bereits in der Herzinsuffizienztherapie bei reduzierter LV-Pumpfunktion (15). Eine multizentrische randomisierte prospektive Studie beschäftigt sich derzeit mit der Frage, ob auch Patienten ventrikulärem Stimulationsbedarf (z.B. mit permanentem AV-Block Grad III) mit erhaltener Herzpumpleistung von einer zusätzlichen linksventrikulären Sonde profitieren (41).

5 Zusammenfassung

Technische Fortschritte im Bereich der Herzschrittmachertechnologie haben in den letzten Jahren zu sehr differenzierten und leistungsstarken Schrittmachersystemen geführt, deren tatsächlicher Nutzen für den Patienten in der alltäglichen Praxis bestätigt werden muss.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden 16 Patienten und 13 Probanden in Ruhe und unter körperlicher Belastung untersucht. Diese Untersuchung wurde im Falle der Patientengruppe an zwei Follow-Up-Untersuchungen wiederholt. Mit Hilfe elektrokardiographischer und echokardiographischer Parameter wurden Variable zur Beschreibung des evozierten Potentials, der linksventrikulären evozierten Elektromechanik und der linksventrikulären systolischen und diastolischen Funktion gemessen. Insgesamt wurden so ca. 13.000 Rohdaten erhoben. Bereits vor Beginn der Untersuchung war es offensichtlich, dass ein direkter Vergleich der Probandengruppe mit der Patientengruppe nur unter Vorbehalt aufgrund der erheblichen Unterschiede der Kollektive möglich und sinnvoll sein würde. Trotzdem war es von Interesse zu beobachten, wie sich die gemessenen Parameter bei herzgesunden Probanden verhalten. So konnte ganz überwiegend ein sehr ähnliches Verhalten der Variablen dokumentiert werden. Erhebliche Unterschiede bestanden häufig in den Absolutwerten der gemessenen Variablen, die aufgrund einer Verzögerung der Erregungsleitung über das unspezifische Arbeitsmyokard im Falle der Schrittmachergruppe bedingt sein dürften.

Bezüglich der Belastungsuntersuchungen ist hervorzuheben, dass sich die Ergebnisse zu allen drei Terminen kaum unterschieden. Häufig verliefen die Abbildungen parallel oder sogar nahezu deckungsgleich. Bei keiner Variablen war eine eindeutige Abhängigkeit der Werte vom Untersuchungszeitpunkt offensichtlich. Der Einfluss des Untersuchungszeitpunkts nach Schrittmacherimplantation auf die Variablen der systolischen und diastolischen Funktion scheint somit zumindest in den ersten sechs Monaten von geringer Bedeutung zu sein.

Besonders interessant sind die Ergebnisse der Pre-ejection Period (PEP). Die doch ausgeprägte Verkürzung unter Belastung in beiden Gruppen war so bisher in der Literatur nicht beschrieben. Dies Ergebnis ist auch für die alltägliche Praxis von Bedeutung, da heutige Schrittmachersysteme diesen Ergebnissen bisher keine Rechnung

getragen haben. Sicher wäre eine weitere statistische Evaluierung anhand einer größeren Patientengruppe notwendig. Problematisch war es in dieser Arbeit, eine ausreichende Patientenzahl mit den genannten Ein- und Ausschlusskriterien zu rekrutieren. Insbesondere die wichtige Forderung der fehlenden eigenen Überleitung unter Belastung führte zu zahlreichen Ausschlüssen. Darin liegt auch eine Schwäche der Arbeit begründet, da wir uns aufgrund der geringen Patientenzahl und vorhandener Datenlücken auf eine rein deskriptive Statistik beschränkten. Die Arbeit soll somit als Basis für weitere auch statistisch höherwertige Auswertungen verstanden werden.

Die Optimierung des AV-Delays wird auch zukünftig von großer Bedeutung sein. Zwar wird die Mehrzahl der Schrittmacherpatienten im klinischen Alltag kaum eine individuelle Anpassung erfahren, jedoch besteht mit der rasanten Entwicklung der biventrikulären ICD- und Schrittmachersysteme zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz viel Forschungsbedarf im Bereich atrioventrikulären (AV) und intra- sowie interventrikulären (VV) Synchronität. Neben der AV Optimierung wird bei diesen Patienten ein weiterer Parameter, die Synchronisation beider Ventrikel (VV-Delay), eine wichtige Rolle spielen. Von besonderem Interesse sollten in Zukunft auch Schrittmacher sein, die selbstständig anhand elektrischer oder sogar hämodynamischer Variablen eine automatische AV-/VV-Optimierung vornehmen können. Derartige komplexe Systeme sind derzeit noch nicht verfügbar.

6 Literaturverzeichnis

1. Akhras F, Rickards AF. The relationship between QT interval and heart rate during physiological exercise and pacing. *Jpn Heart J.* 1981; 22(3):345-51.
2. Alt AU, von Bibra H, Blomer H. Different beneficial AV Intervals with DDD Pacing after sensed and paced atrial events. *J Electrophysiology* 1987; 11:250-256 .
3. Askenazi J, Alexander JH, Koenigsberg DI, Belic N, Lesch M. Alteration of left ventricular performance by left bundle branch block simulated with atrioventricular sequential pacing. *Am J Cardiol.* 1984; 53(1):99-104.
4. Ausubel K, Klementowicz P, Furman S. Interatrial conduction during cardiac pacing. *PACE Pacing Clin Electrophysiol.* 1986; 9:1026-31.
5. Barbieri D, Percoco GF, Toselli T, Guardigli G, Ansani L, Antonioli GE. AV-Delay and exercise stress tests: behaviour in normal subjects. *PACE Pacing Clin Electrophysiol.* 1990; 13:1724-7.
6. Barold SS, Cazeau S, Mugica J, Garrigue S, Clementy J. Permanent multisite cardiac pacing. *PACE Pacing Clin Electrophysiol.* 1997; 20(11):2725-9.
7. Bazett HC. An analysis of the time relationship of electrocardiograms *Heart.* 1920; 7:353-380.
8. Bedotto JB, Grayburn PA, Black WH, Raya TE, McBride W, Hsia HH, Eichhorn EJ. Alterations in left ventricular relaxation during atrioventricular pacing in humans. *J Am Coll Cardiol.* 1990;15(3):658-64.

9. Bergbauer M, Börsch G, Sabin G. Der Einfluss unterschiedlicher AV-Delays auf kardiale Größenverhältnisse und Bewegungsabläufe. *Herz/Kreislauf* 84; 141-44.
10. Berkovits BV, Castellanos A Jr, Lemberg L, Callard G, Jude JR. *Chest*. 1971 ; 59(4):360-4.
11. Brecker SJ, Xiao HB, Sparrow J, Gibson DG
Effects of dual-chamber pacing with short atrioventricular delay in dilated cardiomyopathy. *Lancet*. 1992; 28;340:1308-12.
12. Von Bibra H, Wirtzfeld A, Hall R, Ulm K, Blömer H. Mitral valve closure and left ventricular fillingtime in patients with VDD pacemakers. *Br Heart J* 1986; 55:355-63.
13. von Bibra H, Busch U, Klein G, Wirtzfeld A Bestellen. Physiologic effect of short AV intervals on LV filling time in VDD pacemakers--mitral valve closure in relation to atrial and ventricular contraction. *Z Kardiol* 1985; 74(9):548-51.
14. Von Bibra H, Heinz M, Emsländer HP. Relevanz der echokardiographischen Bestimmung der Mitralklappenbewegung zur optimierten Einstellung von Zweikammerherzschrittmachern. *Herzschrittmacher und Elektrophysiologie* 1992; 11:358-64.
15. Bristow MR, Feldman AM, Saxon LA. Heart failure management using implantable devices for ventricular resynchronization: Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Chronic Heart Failure (COMPANION) trial. COMPANION Steering Committee and COMPANION Clinical Investigators. *J Card Fail*. 2000; 6(3):276-85.
16. Castellanos A Jr, Lemberg L, Berkovits BV. The use of the demand pacemaker in auriculo-ventricular conduction disturbances. *J Cardiovasc Surg* . 1966; 7(2):92-6.

Literaturverzeichnis

17. Chardack WM, Gage AA, Greatbatch W. A transistorized, self-contained, implantable pacemaker for the long-term correction of complete heart block
Surgery 1960; 48(4): 643-54.
18. Chirife R. Prediction of optimal atrioventricular delay in patients with implanted DDD pacemakers. PACE Pacing Clin Electrophysiol. 2000; 23(5):926.
19. Chirife R .Proposal of a method for automatic optimization of left heart atrioventricular interval applicable to DDD pacemakers. PACE Pacing Clin Electrophysiol. 1995; 18(1 Pt 1):49-56.
20. Chirife R, Ortega DF, Salazar AI. Nonphysiological left heart AV intervals as a result of DDD and AAI "physiological" pacing. Pacing Clin Electrophysiol 1991; 14:1752-6.
21. Chirife R. Left heart function during right heart pacing.PACE Pacing Clin Electrophysiol. 1994; 17(9):1451-5.
22. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L. Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators: The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. N Engl J Med. 2005; 14; 352(15):1539-49.
23. Crystal E, Ovsyshcher IE. Cardiac output-based versus empirically programmed AV interval--how different are they? Europace. 1999; 1(2):121-5.
24. Crystal E, Battler A, Ovsyshcher I. Is it essential to estimate cardiac output for optimal programming pacemakers? (personal communication)
25. Daubert C, Ritter P, Mabo P, Ollitrault J, Descaves C, Gouffault J. Physiological relationship between AV interval and heart rate in healthy subjects: applications to dual chamber pacing. PACE Pacing Clin Electrophysiol. 1986; 9:1032-9.

26. Daubert, JC, Mabo P, Gras D, et al. Physiological Cardiac Pacing: an individual objective. In AE Aubert, H Ector (eds.): Cardiac Pacing and Electrophysiology. A Bridge to the 21st century. Stroobandt, Kluwer Academic publishers, Dordrecht/Boston/London, pp. 228-250.
27. Deutsches Zentralregister Herzschrittmacher. Jahres Berichte 1982-2007.
28. De Divitiis M, Galderisi M, Santangelo L, Mayer MS, de Divitiis O, Iacono A. Impact of heart rate and atrioventricular delay on left ventricular diastolic filling in patients with dual-chamber pacing for sick sinus syndrome or atrioventricular block. Am J Cardiol. 1998; 15;82(6):816-20.
29. Donaldson RM, Rickards AF. Towards multisensor pacing. Am Heart Journal 1983; 106(6) :1454-57.
30. Donaldson RM, Rickards AF. Rate responsive pacing using the evoked QT principle. A physiological alternative to atrial synchronous pacemakers. Pacing Clin Electrophysiol. 1983; 6(6):1344-9.
31. Von Dryander S, Lemke B, Jäger D, Machraoui A, Barmeyer J. Der linksventrikuläre Einstrom an der Mitralklappe mit Vorhofwahrnehmung im Zweikammerschrittmacherbetrieb im Vergleich zum Eigenrhythmus. Herzschrittmacher Eletrophys 1992; 365-73.
32. Edhag O, Swahn A. Prognosis of Patients with complete Heart block or arrhythmic syncope who were not treated with artificial pacemakers. Acta Med Scand. 2000: 457-63.
33. Elmquist R, Senning A. An implantable pacemaker for the Heart. Medical Electronics: Proceedings of the second international conference on medical electronics; Smyth CN (Ed.) – Iliffe & Sons, London, 1959.
34. Van Erckelens F, Sigmund M, Reupke CH, P.Niewind und Hanrath P. Einfluss einer unterschiedlichen Programmierung eines AV-Intervalls auf die maximale

- und submaximale Belastbarkeit bei DDD-Schrittmacher-Patienten während Fahrradergometri. H & E.1992; 3,110-114.
35. Erbel R (35). Funktionsdiagnostik des linken Ventrikels mittels zweidimensionaler Echokardiographie. Steinkopfverlag, Darmstadt (1983).
36. Eugene M, Lascault G, Frank R, Fontaine G, Grosgeat Y, Teillac A. Assessment of the optimal atrio-ventricular delay in DDD paced patients by impedance plethysmography. Eur Heart J. 1989;10(3):250-5.
37. Fananapazir L, Srinivas V, Bennett DH. Comparison of resting hemodynamic indices and exercise performance during atrial synchronized and asynchronous ventricular pacing. PACE Pacing Clin Electrophysiol. 1983; 6:202-9.
38. Frielingsdorf J, Deseo T, Gerber AE, Bertel O. A comparison of quality-of-life in patients with dual chamber pacemakers and individually programmed atrioventricular delays. PACE Pacing Clin Electrophysiol. 1996; 19(8):1147-54.
39. Frielingsdorf J, Gerber AE, Hess OM . Importance of maintained atrio-ventricular synchrony in patients with pacemakers. Eur Heart J. 1994; 15(10):1431-40.
40. Frielingsdorf J, Gerber AE, Dur P, Vuillomenet A, Bertel O. Importance of an individually programmed atrioventricular delay at rest and on work capacity in patients with dual chamber pacemakers. PACE Pacing Clin Electrophysiol. 1994; 17(1):37-45.
41. Funck RC, Blanc JJ, Mueller HH, Schade-Brittinger C, Bailleul C, Maisch B; BioPace Study Group. Biventricular stimulation to prevent cardiac desynchronization: rationale, design, and endpoints of the 'Biventricular Pacing for Atrioventricular Block to Prevent Cardiac Desynchronization (BioPace)' study. Europace. 2006; 8(8):629-35.

42. Furman S, Robinson G. The use of an intracardiac pacemaker in the correction of total heart block. *Surg. Forum* 9.1958; 111: 245-8.
43. Gaasch WH. Congestive heart failure in patients with normal left ventricular systolic function: a manifestation of diastolic dysfunction. *Herz*. 1991; 16(1):22-32.
44. Grimm RA, Sun JP, Agler D, Fitzgerald B, Wilkoff B, Hilpisch K, Perlic G, Chinchoy E. Shorter AV delays provide improved echocardiographic hemodynamics during exercise in patients receiving cardiac resynchronization therapy. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2009;32(4):457-65.
45. Göhl K, Perl S, Wortmann A, Bachmann K. Ventricular performance in relation to heart rate and AV-Delay at rest. *Eur Heart J* 1992.; 13 Suppl E:91-8.
46. Greatbatch W . Twenty-five years of pacemaking. *PACE* 1984, 7: 143-7.
47. Hannen R . Geschichte der Herzschrittmacher. 1992, Düsseldorf, Univ., Diss.
48. Harrison MR, Clifton GD, Pennell AT, DeMaria AN.
Effect of heart rate on left ventricular diastolic transmitral flow velocity patterns assessed by Doppler echocardiography in normal subjects. *Am J Cardiol*. 1991 ; 15;67(7):622-7.
49. Haskell RJ, French WJ. Physiological importance of different atrioventricular intervals to improved exercise performance in patients with dual chamber pacemakers. *Br Heart J*. 1989; 61(1):46-51.
50. Hayes D.L. Timing Cycles of permanent Pacing. *Cardiology Clinics*. Volume 10, Number 4, November 1992, 592-608.
51. Henry W.L. et al. Report of the American Society of Echocardiography Committee on Nomenclature Standards in Two-Dimensional Echocardiography. *Circulation*. 1980; 62:212-217.

52. Hyman A. Resuscitation of the stopped heart by intracardial therapy, Experimental use of an artificial pacemaker. *Arch Int Med.* 1932; 48:283-305.
53. 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. *PACE Pacing Clin Electrophysiol.* 2000; 23(1):74-83.
54. Iliceto S, Ambrosio GD, Marangelli V, Amico A, Di Biase M and Rizzon P. Echocardiographic and doppler evaluation of the effects of heart rate increments on left atrial pump function in normal subjects. *European Heart Journal.* 1991; 12:345-351.
55. Inagaki Y, Saito T, Shukuya M. Exercise stress testing and systolic time intervals. *Jpn Circ J.* 1979; 43(3):207-13.
56. Ishikawa T, Sumita S, Kimura K, Kuji N, Nakayama R, Nagura T, Miyazaki N, Tochikubo O, Usui T, Kashiwagi M, et al. Critical PQ interval for the appearance of diastolic mitral regurgitation and optimal PQ interval in patients implanted with DDD pacemakers. *PACE Pacing Clin Electrophysiol.* 1994 Nov;17:1989-94.
57. 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. *PACE Pacing Clin Electrophysiol.* 1999; 22(9):1365-71.
58. Ishikawa T, Sugano T, Sumita S, Nakagawa T, Hanada K, Kosuge M, Kobayashi I, Kimura K, Tochikubo O, Usui T, Umemura S. Optimal atrioventricular delay setting determined by evoked QT interval in patients with implanted stimulus-T-driven DDDR pacemakers. *Europace.* 2001; 3(1):46-51.

59. Ishikawa T, Kimura K, Nihei T, Usui T, Kashiwagi M, Ishii M. Relationship between diastolic mitral regurgitation and PQ intervals or cardiac function in patients implanted with DDD pacemakers. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1991; 14:1797-802.
60. Ishikawa T, Sugano T, Sumita S, Toda N, Kosuge M, Kobayashi I, Matsusita K, Ohkusu Y, Kimura K, Usui T, Umemura S. Optimal atrioventricular delay setting determined by QT sensor of implanted DDDR pacemaker. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2002; 25(2):195-200.
61. Iskandrian AS, Hakki AH, Kane SA, Segal BL. Quantitative radionuclide angiography in assessment of hemodynamic changes during upright exercise: observations in normal subjects, patient with coronary artery disease and patients with aortic regurgitation. *Am J Cardiol.* 198; 48(2):239-46.
62. 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(11 Pt 2):1786-90.
63. Janosik DL, Pearson AC, Buckingham TA, Labovitz AJ, Redd RM. The hemodynamic benefit of differential atrioventricular delay intervals for sensed and paced atrial events during physiologic pacing. *J Am Coll Cardiol.* 1989 ; 14(2):499-507.
64. 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(10 Pt 1):2453-62.
65. Klein A, Cohen G. Doppler echocardiographic assesment of constrictive pericarditis, cardiac amyloidosis, and cardiac tamponade. *Cleve Clin J Med.* 1992; 59: 281.

66. Knapp K, Gmeiner R, Hammerle P, Raas E. Influence of atrial contraction on stroke volume in pacemaker stimulation. *Z Kardiol.* 1976; 65(9):783-9.
67. von Knorre GH, Petzsch M, Ismer B et al. Abschätzen des hämodynamisch optimalen AV-Delay bei DDDR Schrittmacherträgern mit AV-Block und anhand der linksatrialen Elektrographie. *Herzschrittmacher und Elektrophysiologie.* 1997; 8 (1); 81-88.
68. Koglek W. AV-Approximierung Anhand des Oberflächen EKGs.
ST-Jude Schulungsmodell 11/2003
69. Lagergren H, Johannson L. Intracardiac stimulation for complete Heart block
Acta Chir Scand. 1963; 125: 562-66.
70. Landzberg JS, Franklin JO, Mahawar SK, Himelman RB, Botvinick EH, Schiller NB, Springer MJ, Griffin J. Benefits of physiologic atrioventricular synchronization for pacing with an exercise rate response.
Am J Cardiol. 1990; 66(2):193-7.
71. Lascault G, Bigonzi F, Frank R, Abergel E, Klimczak K, Fontaine G, Grosgeat. Non-invasive study of dual chamber pacing by pulsed Doppler. Prediction of the haemodynamic response by echocardiographic measurements.
Eur Heart J. 1989; 10(6):525-31.
72. Laurens P, Alais M, Berger R, Boucher R, Mulier P, Piwnica A. Szimulateur cardiaque e energie nucleaire. *Ann Cardiol Angiol.* 1971; 20(4): 395-96.
73. 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):1133-41.
74. Lemke B, Winter UJ. Hämodynamische Bedeutung der programmierbaren atrioventikulären Verzögerungszeiten für die Zwei-Kammer-Stimulation.H&E
1992;3:41-57.

75. Leonelli FM, Wang K, Youssef M, Hall R, Brown D. Systolic and diastolic effects of variable atrioventricular delay in patients with complete heart block and normal ventricular function. *Am J Cardiol.* 1997; 1;80(3):294-8.
76. Linde-Edelstam CM, Juhlin-Dannfelt A, Nordlander R, Pehrsson SK. The hemodynamic importance of atrial systole: a function of the kinetic energy of blood flow? *Pacing Clin Electrophysiol.* 1992; 15(11 Pt 1):1740-9.
77. Lüderitz B. Historische Entwicklung des Herzschrittmachers. *Z Kardiologie* 1986; 75: 57-65.
78. Maisch B. Entwicklungsstand der modernen Herzschrittmachertherapie -ein Überblick. *Praktische Herzschrittmachertherapie; Maisch B, Steilner H (Eds.) - Erlangen: perimed Fachbuch-Verlagsgesellschaft, Beiträge zur Kardiologie, Band 32, 1985.*
79. Mannebach H. Hundert Jahre Herzgeschichte, Entwicklung der Kardiologie 1887-1987. Springer Verlag 1988.
80. Mehta D, Gilmour S, Ward DE, Camm AJ. Optimal atrioventricular delay at rest and during exercise in patients with dual chamber pacemakers: a non-invasive assessment by continuous wave Doppler. *Br Heart J.* 1989; 61:161-6.
81. Mertens H, Treese N, Wittlich N, Mohr-Kahaly S, Erbel R, Meyer J. Dopplerechokardiographische Untersuchungen zum Einfluss unterschiedlicher AV-Überleitungszeiten auf das linksventrikuläre Einstromverhalten unter Zweikammer-Stimulation. *Z Kardiologie* 1991; 80(10):637-44.
82. Mitteilungen der Gesellschaft für Herz- und Kreislaufforschung e.V. Empfehlungen für die Dopplerechokardiographie in der Erwachsenen-Kardiologie. *Z Kardiologie.* 1990; 79: 312-313.

Literaturverzeichnis

83. Modena MG, Mattioli AV, Mattioli G. Right ventricular pacing and left ventricular filling pattern. An echo-Doppler study. *Chest*. 1991; 100(3):744-7.
84. Moderson D, Walde T, Bruch L. Diastolische Herzfunktion, Pathophysiologie, Beurteilungsmöglichkeiten und Beeinflussbarkeit. *Zeitung ärztlicher Fortbildung* 87. 1993, 111-121, Gustav Fischer Verlag; Jena.
85. Nathan DA, Center S. An implantable synchronous pacemaker for the long-term correction of complete heart block. *Am J Cardiol* 1963; 11:362-7.
86. Occhetta E, Piccinino C, Francalacci G, Magnani A, Bolognese L, Devecchi P, Rognoni G, Rossi P. Lack of influence of atrioventricular delay on stroke volume at rest in patients with complete atrioventricular block and dual chamber pacing. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1990; 13(7):916-26.
87. Occhetta E, Sarasso G, Rossi L, Magnani A, Bolognese L, Devecchi P, Rossi P. Late potentials and computerized averaging electrocardiogram in acute myocardial infarct: evaluation of myocardial reperfusion. *G Ital Cardiol*. 1990 ; 20(10):888-900.
88. Otsuji Y, Toda H, Kisanuki A, Nakao S, Tanaka H. Influence of left ventricular filling profile on the effect of atrioventricular synchronous pacing. *Chest*. 1992; 102(4):1199-203.
89. Ovsyshcher I. Toward physiological pacing: optimization of cardiac hemodynamics by AV-Delay adjustment. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997 ; 20:861-5.
90. Ovsyshcher I, Zimlichman R, Katz A, Bondy C, Furman S. Measurements of cardiac output by impedance cardiography in pacemaker patients at rest: effects of various atrioventricular delays. *J Am Coll Cardiol*. 1993; 1;21(3):761-7.

91. Ovsyshcher IE, Gross J, Furmann S. Paradoxical hemodynamic responses to orthostasis in patients with dual chamber pacemakers: manifestations of autonomic dysfunction. *Am J Noninvas Cardiol.* 1994; 8:289-295.
92. Ovsyshcher I, Furman S. (Ovsy 4). Impedance cardiography for cardiac output estimation in pacemaker patients: review of the literature. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1993; 16(7 Pt 1):1412-22.
93. Ovsyshcher I, Zimlichman R, Katz A, Bondy C, Furman S. Measurements of cardiac output by impedance cardiography in pacemaker patients at rest: effects of various atrioventricular delays. *J Am Coll Cardiol.* 1993; 1;21(3):761-7.
94. Panou FK, Kafkas NV, Michelakakis NA, Matsakas EP, Dounis GB, Kouvousis NM, Perpinia AS, Zacharoulis AA. Effect of different AV-Delays on left ventricular diastolic function and ANF levels in DDD paced hypertensive patients during daily activity and exercise. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1999; 22:635-42.
95. Parsonnet V, Furman S, Smyth NPD. A revised code for pacemaker identification. *PACE PacIng Clin Electrophysiol.* 1981; 4: 400-3.
96. Pearson AC, Janosik DL, Redd RR, Buckingham TA, Blum RI, Labovitz AJ. Doppler echocardiographic assessment of the effect of varying atrioventricular delay and pacemaker mode on left ventricular filling. *Am Heart J.* 1988; 115(3):611-21.
97. Raymond J. Gibbons. Update for Exercise Testing. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association. Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing). *J Am Coll Cardiol.* 2002; 16;40(8):1531-40.
98. Rey J-L, Slama M-A, Marek A. et al . Interet de l'echo-doppler pour de le reflage des stimulateurs duple chamber. *Stimucoeur* 1989; 17 (4), 251-255 .

Literaturverzeichnis

99. Ritter P, Mabo P, Cazeau S, Varin C, Kermarrec A, Leclercq C, Berder V, Daubert C. Benefits of automatic atrioventricular delay function in dual-chamber pacing. *H & E* 1992;3:141-147.
100. Ritter P, Daubert C, Mabo P, Descaves C, Gouffault J. Haemodynamic benefit of a rate-adapted A-V delay in dual chamber pacing. *Eur Heart J.* 1989; 10(7):637-46.
101. Ritter P, Dib J-C, Mahaux V, Lelievre T. A new method of determining a optimal atrio-ventricular delay in patients paced in DDD Mode for complete AV-Block. *PACE.* 1995; 18: 855-61.
102. Rokey R, Quinones MA, Zoghbi WA, Kuo LC, Abinader EG . Influence of left atrial systolic emptying on left ventricular early filling dynamics by Doppler in patients with sequential atrioventricular pacemakers. *Am J Cardiol.* 1988 ; 1;62(13):968-71.
103. 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; 15; 67(2):148-56.
104. Rosenqvist M, Bergfeldt L, Haga Y, Ryden J, Ryden L, Owall A. The effect of ventricular activation sequence on cardiac performance during pacing. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1996; 19(9):1279-86.
105. Rossi R, Muia N Jr, Turco V, Sgura FA, Molinari R, Modena MG. Short atrioventricular delay reduces the degree of mitral regurgitation in patients with a sequential dual-chamber pacemaker. *Am J Cardiol.* 1997; 1;80(7):901-5.
106. Ryden L, Karlsson O, Kristensson BE. The importance of different atrioventricular intervals for exercise capacity. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1988 ; 11(7):1051-62.

- 107.Sahn DJ, A. DeMaria, J. Kisslo, A. Weyman. Recommendations Regarding Quantitation in M-mode Echocardiography: Results of a Survey of Echocardiographic Measurements. *Circulation*. 1978; 58: 1072-1084.
- 108.Salukhe TV, Dimopoulos K, Francis D. Cardiac resynchronisation may reduce all-cause mortality: meta-analysis of preliminary COMPANION data with CONTAK-CD, InSync ICD, MIRACLE and MUSTIC. *Int J Cardiol*. 2004; 93(2-3):101-3.
- 109.Schmidt RF, Thews G. *Physiologie des Menschens*. Springer Verlag, 1993, 25. Auflage.
- 110.Seremetis MG, de Guzman VC, Lyons WS, Peabody JW. Cardiac pacemakers. Clinical experience with 289 patients. *Am Heart J* 1973; 85:739-48.
- 111.Sheppard RC, Ren JF, Ross J, McAllister M, Chandrasekaran K, Kutalek SP. Doppler echocardiographic assessment of the hemodynamic benefits of rate adaptive AV-Delay during exercise in paced patients with complete heart block. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1993; 16(11):2157-67.
- 112.Simon G, Dickhuth HH, Staiger J, Essig C, Kindermann W, Keul J Echocardiography during ergometric exercise. *Med Klin* 1979; 14;74(37):1320-7.
- 113.Sitzler G, Stäblein A., Böhm N. Diastolische Funktion des Herzens, eine häufig übersehene Ursache der chronischen Herzinsuffizienz *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 1996; 121:70-76.
- 114.Stangl K, Wirtzfeld A, Alt E, BlomerH. 30 Jahre Herzschrittmachertherapie: Eine Standortbestimmung. *Z Kardiol*. 1990; 79(6): 383-95.
- 115.Sulke AN, Chambers JB, Sowton E. The effect of atrio-ventricular delay programming in patients with DDDR pacemakers. *Eur Heart J*. 1992; 13(4):464-72.

Literaturverzeichnis

- 116.Sunder-Plasmann P. Pacemaker-Implantation bei totalem AV-Block.
Thoraxchir 1962; 10: 220-221.
- 117.Sweeney MO, Hellkamp AS. Baseline and post-implant risk scores for predicting heart failure hospitalization during pacemaker therapy for sinus node dysfunction. Heart Rhythm 2005; 2 Suppl 2:75– 6.
- 118.Thambo JB, Bordachar P, Garrigue S, Lafitte S, Sanders P, Reuter S, Girardot R, Crepin D, Reant P, Roudaut R, Jais P, Haissaguerre M, Clementy J, Jimenez M. Detrimental ventricular remodeling in patients with congenital complete heart block and chronic right ventricular apical pacing. Circulation. 2004 Dec 21;110(25):3766-72.
- 119.Toff W. D., Camm A. J., Skehan J. D. The United Kingdom Pacing and Cardiovascular Events (UKPACE) Trial Investigators. Single-Chamber versus Dual-Chamber Pacing for High-Grade Atrioventricular Block
N Engl J Med 2005; 353:145-155.
- 120.Videen JS, Huang SK, Bazgan ID, MECHling E, Patton DD. Hemodynamic comparison of ventricular pacing, atrioventricular sequential pacing, and atrial synchronous ventricular pacing using radionuclide ventriculography. Am J Cardiol. 1986; 57(15):1305-8.
- 121.Wanderman KL, Loutaty G, Ovsyshcher I, Cantor A, Gussarsky Y, Gueron M. Choice of electrocardiographic leads for recording the earliest QRS onset in noninvasive measurements. Circulation. 1981; 63(4):933-7.
- 122.Wilkenshoff U, Kruck I. Handbuch der Echokardiographie.
Blackwellverlag, 3. Auflage, Berlin, 2002
- 123.Winter UJ, Lemke B. Practical recommendations for the programming of an individually optimal AV-Delay of dual-chamber pacemakers at rest and during exercise. Herzschrittmacher und Elektrophysiologie. 1992; 3: 134-140.

124. Wish M, Fletcher RD, Cohen A. Hemodynamics of AV Synchrony and Rate. *Journal of Electrophysiology*. 1988;3:170-175.
125. Wish M, Fletcher RD, Gottdiener JS, Cohen AI. Importance of left atrial timing in the programming of dual-chamber pacemakers. *Am J Cardiol*. 1987; 1; 60(7):566-71.
126. Wish M, Gottdiener JS, Cohen AI, Fletcher RD. M-mode echocardiograms for determination of optimal left atrial timing in patients with dual chamber pacemakers. *Am J Cardiol*. 1988; 1;61(4):317-22.
127. Ziemssen H. Studien über Bewegungsvorgänge am menschlichen Herzen. Angestellt an dem freiliegenden Herzen der Catherina Serafim. *Arch Klin Med*. 1882; 30:270-303.
128. Zion MM, Marchand PE, Obel IWP . Long-term prognosis after cardiac pacing in atrioventricular block. *Br Heart J* 1973; 35:359-63.
129. Zoll PM (Z1). Resuscitation of the heart In ventricular standstill by external electric stimulation. *N Engl J Med*. 1952 ; 247(20): 768-71.

7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1

Kopie aus www.thebakken.org/artifacts/elmqvist.jpg (The Bakken library and museum)

Abbildung 2

Kopie aus Vitatron Education Modules, Version 4, German, 26.09.95

Abbildung 3

Kopie aus Vitatron Education Modules, Version 4, German, 26.09.95

Abbildung 4

Kopie aus Prospekt der Firma Ergoline (Typ Ergoline 900 EL)

Abbildung 5

Kopie aus Checkliste Echokardiographie; Böhmeke, Thomas

Thieme Verlag

3. Aufl. 2001, 250 S., 563 Abb.

ISBN: 3-13-129403-5

Abbildung 6

Kopie aus Checkliste Echokardiographie; Böhmeke, Thomas

Thieme Verlag

3. Aufl. 2001, 250 S., 563 Abb.

ISBN: 3-13-129403-5

8 Lebenslauf

Eigk Grebe

geb. 28. Juli 1971 in Arolsen

- 08/1978-06/1981 •Grundschule MPS Adorf
- 08/1981-06/1981 •Christian-Rauch-Gymnasium Arolsen
- 06/1991 •Abitur am Christian-Rauch-Gymnasium Arolsen
- 11/1991-02/1993 •Zivildienst im Rettungsdienst mit Ausbildung als
Rettungssanitäter an der DRK-Wache Arolsen
- 04/1993-04/1999 •Studium der Humanmedizin an der Philipps-Universität
Marburg
- 03/1995 •Physikum
- 03/1996 •Erstes Staatsexamen
- 03/1999 •Zweites Staatsexamen
- 04/1999-03/2000 •Praktisches Jahr
- 04/1999-08/1999 •Auslandstertial im Fachbereich Chirurgie der Universität Bern,
Lehrkrankenhaus RSZ Münsingen, Dr. med. H. Mumenthaler
- 08/1999-12/1999 •Wahlfach Neurologie am Klinikum Fulda, Prof. Dr. H. D.
Langohr
- 12/1999-03/1999 •Innere Medizin Schwerpunkt Nephrologie/Onkologie am
Klinikum Fulda, Prof. Dr. W. Fassbinder
- 5/2000 • Drittes Staatsexamen
- 10/2000-04/2002 • Arzt im Praktikum am Herzzentrum Leipzig , Universität
Leipzig, Prof. Dr. G. Schuler
- Ab 4/2002 • Assistenzarzt am Herzzentrum Leipzig , Universität
Leipzig, Prof. Dr. G. Schuler

Lebenslauf

- 01.07.2003 • Abteilung für Endokrinologie und Nephrologie (Prof. Dr. Paschke)
- 01.07.2004 • Assistenzarzt der kardiologischen Intensivstation des Herzzentrum Leipzig (Universität-Leipzig, Prof. Schuler)
- 01.02.2007 • Stationsarzt der kardiologischen Intensivstation des Herzzentrum Leipzig (Universität-Leipzig, Prof. Schuler)
- 19.12.2006 • Facharzt für Innere Medizin
- 01.05.2007 • Katheterassistent im Herzzentrum Leipzig (Universität-Leipzig, Prof. Schuler)
- 01.04.2008 • Funktionsoberarzt im Herzzentrum Leipzig (Universität-Leipzig, Prof. Schuler)
- 10.2008-12.2008 • Oberarzt der Abteilung Innere Medizin/Kardiologie
und 4/5.2009 des Elbland Klinikum Riesa
- 02bis 11/2009 • Oberarzt der kardiologischen Intensivstation des Herzzentrum Leipzig
- 01.01.2010 • leitender Oberarzt der medizinischen Klinik I, Kardiologie, Elblandkliniken Riesa, Lehrkrankenhaus der Gustav Carus Universität Dresden

Famulaturen

- 07/1996 •Famulatur im Bereich Innere Medizin im Stadtkrankenhaus Marsberg
- 08/1996 •Famulatur im Bereich Kardiologie an der Carl-Gustav-Carus-Universität Dresden, Prof. Dr. Daniel
- 03/1997 •Famulatur im Bereich ambulante Anästhesiologie in der Praxis Dr. J. Hess
- 08/1997 •Famulatur im Bereich Chirurgie an der Universität Rostock
- 03/1998-04/1999 •Famulatur im Bereich Kardiologie an der „Shinshu-University of Matsumoto City“, Prof. M.D. Morie Sekiguchi (Japan inklusive eines einwöchigem Aufenthaltes im Bereich Kinderkardiologie im Nagano Childrens Hospital, Dr. Geni Satomi M.D. (Japan)

9 Verzeichnis der
akademischen
Lehrer

Meine akademischen
Lehrer waren die
nachfolgenden Damen
und Herren, denen ich
zu großem Dank
verpflichtet bin.

Arnold, Rudolf
Aumüller, Gerhard
Aurich, H-G
Basler, Heinz-Dieter
Baum, Erika
Beato, Miguel
Bennet, M-A
Bien, Siegfried
Bohra, Shravan
Christiansen,
Dapunt, O
Daut, Jürgen
Eschenbach, C.
Farrokhzad, S
Feuser, Beate
Fritsch, P
Fuhrmann, Günther
Fred
Funck, Reinhard
Ganz, Horst
Geus, Armin
Göke, Burkhard

Göttinger, Wolfgang
Gotzen, Leo
Gressner, Axel M.
Griss, Peter
Grzeschik, Karl-Heinz
Habermehl, Adolf
Happle, Rudolf
Hasilik, Andrej
Havemann, Klaus
Hebebrand, Johannes
Hinney, Anke
Holzberger, Peter
Huffmann, Georg
Joseph, Klaus
Kälble, Tilmann
Kalbfleisch, Heinrich
Karlson, Peter
Kern, Horst Franz
Kleine, Tilmann Otto
Klenk, Hans-Dieter
Klose, Klaus Jochen
Koolman, Jan
Kraus, P
Kretschmer, Volker
Krieg, Jürgen-Christian
Kroll, Peter
Kummer, Wolfgang
Lang, Rudolf Ernst
Lanohr
Lennartz, Herbert
Maisch, Bernhard
Mannherz, H-G
Mennel, Hans-Dieter

Moosdorf, Rainer
Nölling, Hans-Peter
Nölling, Perdita
Oertel, Wolfgang
Perst, H
Ransmayr, D
Remschmidt, Helmut
Rothmund, Matthias
Schäfer, Helmut
Schachtschabel,
Dietrich
Schulz, Klaus-Dieter
Schwarz, Ralph
Seifart, Klaus-Heinrich
Seitz, Jürgen
Seyberth, Hannsjörg
Slenczka, Werner
Steininger, Birte
Stinner, Benno
Sturm, Gerhard
Thomas, Carlos
Thumfart, W-F
Töllner, Uwe
Vohland, Horst-
Wilhelm
Voigt, Karlheinz
Wellstein, Anton
Wesemann, Wolfgang
Westermann, Reiner
Wichert, Peter von

10 Danksagungen

Mein besonderer Dank gilt vor allem dem Leiter der Universitätsklinik für Innere Medizin und Kardiologie, Herrn Prof. Dr. Bernhard Maisch, für die Überlassung des Themas und die Möglichkeit in seiner Abteilung zu arbeiten.

Ebenso danke ich Herrn Dr. Reinhard Funck für die enge Zusammenarbeit in Theorie und Praxis, ohne dessen Zusammenarbeit die Arbeit nicht zustande gekommen wäre.

Der Autor bedankt sich außerdem bei seinen Eltern Doris und Willi Grebe für die Unterstützung über die gesamte Zeit des Studiums, und all den Freunden und Bekannten, die mich aufmunternd und beratend bei meinem wissenschaftlichen Tun begleitet haben.

Nicht zuletzt danke ich meiner lieben Frau Manja, die mir beruflich wie privat eine stetige Stütze war.

11 Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Humanmedizin Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel

„Systolische und diastolische Funktion in Abhängigkeit des AV-Delays in Ruhe und unter Belastung bei Patienten mit AV-Block III und VAT Stimulation“

in der Abteilung Kardiologie - unter Leitung von Prof. Dr. B. Maisch mit Unterstützung durch Dr. R. Funck ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe bisher an keinem in- und ausländischen medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Leipzig, den 02.07.2010

Eigk Grebe

