

Aus der Abteilung Kardiologie der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin,
Zentrum für Innere Medizin, Universität Rostock

Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Christoph A. Nienaber

**In-vitro und in-vivo Untersuchungen zur Nutzbarkeit des
QuickOpt Verfahrens zur Individualisierung des AV-Delays**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Universität Rostock

vorgelegt von

Björn Riedel

Rostock, 2011

Dekan: Prof. Dr. med. Emil Christian Reisinger

Dekan: Prof. Dr. med. Emil Christian Reisinger

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Hüseyin Ince
Stellv. Direktor Abt. Kardiologie, Zentrum für Innere Medizin
Universität Rostock
2. Gutachter: PD Dr.-Ing. med. habil. M. Heinke
Klinik für Innere Medizin I
Universitätsklinikum Jena
3. Gutachter: Prof. Dr. rer. nat. habil. Bruno Ismer
Peter Osypka Institute for Pacing and Ablation
Offenburg University of Applied Sciences

Einreichung der Inauguraldissertation am 16.05.2011

Verteidigung der Inauguraldissertation am 28.02.2012

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Der Schrittmacher-Parameter AV-Delay	1
1.2	Bedeutung des AV-Delays in der klinischen Routine	2
1.2.1	Patienten mit Sinusknotensyndrom	3
1.2.2	Patienten mit AV-Block	4
1.2.3	Patienten mit Herzinsuffizienz	5
1.3	Methoden der AV-Delay Optimierung	6
1.3.1	Serielle Verfahren	6
1.3.2	Kalkulierende Verfahren	7
1.3.3	Die Elektro-Doppler-Echokardiografische Methode	7
1.3.3.1	Determinanten des AV-Delays	11
1.3.3.2	Die Methode nach Ritter	12
1.3.3.3	Die iterative Methode	14
1.3.3.4	Die Methode nach Ishikawa	16
1.3.4	Approximation des optimalen AV-Delays	17
1.3.4.1	AV-Delay Approximationen nach von Knorre	17
1.3.4.2	AV-Delay Approximation nach Koglek	19
1.3.4.3	AV-Delay Approximation nach Placke	19
1.3.4.4	AV-Delay Approximation nach Pomsel	21
1.3.5	AV-Delay Optimierung mit Programmiergeräteoptionen	22
1.3.5.1	Manuelle Programmeroptionen zur AV-Delay Optimierung	23
1.3.5.1.1	Linksatriale Ableitung am EPR 1000	23
1.3.5.1.2	Linksatriale Ableitung am ICS 3000	23
1.3.5.2	Automatische Programmeroptionen zur AV-Delay Optimierung	24
1.3.5.2.1	AV-Delay Optimierung mittels Peak Endocardial Acceleration	24
1.3.5.2.2	AV-Delay Optimierung mittels ExpertEase	25
1.3.5.2.3	AV-Delay Optimierung mittels QuickOpt	26
1.3.6	Mathematische Beziehungen zwischen AV-Delay Formeln	27
1.3.7	Zielstellungen	29
2	Material und Methoden	30
2.1	In-vitro Untersuchungen am Herzrhythmusmodell	30
2.1.1	Gerätetechnik	30
2.2	In-vitro Untersuchung des QuickOpt Algorithmus	32

2.2.1	Untersuchung zum Einfluss der rechtsatrialen Amplitude	34
2.2.2	Untersuchung zum Einfluss der Herzfrequenz	36
2.2.3	Untersuchung zur Messung der linksventrikulären Latenzzeit	37
2.3	In-vivo Beobachtung am QuickOpt Algorithmus	37
2.3.1	In-vivo Verlaufsbeobachtung zur QuickOpt Empfehlung	38
2.4	Statistische Datenanalyse	38
3	Ergebnisse	39
3.1	In-vitro Ergebnisse zum QuickOpt AV-Delay	39
3.1.1	Amplitudeneinfluss bei automatischer Empfindlichkeit	39
3.1.2	Amplitudeneinfluss bei konstanter Empfindlichkeit	42
3.1.3	Einfluss der Herzfrequenz	44
3.2	In-vivo Ergebnisse zum QuickOpt AV-Delay	49
3.2.1	In-vivo Verlaufsbeobachtung der QuickOpt Empfehlung	51
4	Diskussion	57
4.1	QuickOpt bestätigende Studien	57
4.2	QuickOpt kritisch betrachtende Studien	61
4.3	Bedeutung der QuickOpt in-vitro Simulationen	64
4.3.1	QuickOpt Empfehlung versus atriale Amplitude	65
4.3.2	QuickOpt Empfehlung versus Herzfrequenz	67
4.4	Unzulänglichkeiten des QuickOpt Algorithmus	68
4.5	In-vivo Vergleich QuickOpt versus Echo	69
4.6	QuickOpt im Therapieverlauf	71
4.7	Kritik an der QuickOpt Hardware	73
4.8	Andere IEGM-basierte AV-Delay Algorithmen	74
4.8.1	Nutzbarkeit des linksatrialen Farfields	74
4.8.2	Nutzbarkeit des Elektrogramms LVtip/SVC	75
4.9	Eigene Patente und Publikationen	77
4.9.1	Patentschriften	77
4.9.2	Publizierte Kongressbeiträge	77
5	Zusammenfassung	80
6.1	Abkürzungsverzeichnis	82
6.2	Abbildungsverzeichnis	84
6.3	Tabellenverzeichnis	85

6.4	Literaturverzeichnis	86
7	Anhang	
	Tabelle 2A	I
	Mitautorschaft an Patenten	IV
	Eigene Publikationen und Kongressbeiträge	VII
	Zusammenfassende Thesen	XV
	Selbstständigkeitserklärung	XVII
	Curriculum vitae	XVIII
	Danksagung	XIX

1 Einleitung

1.1 Der Schrittmacher-Parameter AV-Delay

Das AV-Delay (deutsch: die Vorhof-Kammer-Verzögerung) ist ein programmierbarer technischer Parameter, der bei einem Herzschrittmacher oder Defibrillator die Verzögerung des ventrikulären Stimulus nach einem rechtsatrialen Ereignis beschreibt. Die Dauer des AV-Delays beeinflusst die Diastole und hat somit einen Einfluss auf die Hämodynamik des Herzens. Seine individuelle Programmierung ermöglicht die Restauration der natürlichen atrioventrikulären Überleitung.

Die Definition des AV-Delays ist für vorhofwahrnehmende (VDD-Betrieb) und vorhofstimulierende Betriebsart (DDD-Betrieb) unterschiedlich:

Im VDD-Betrieb ist das AV-Delay als Zeitintervall As-Vp zwischen dem rechtsatrial wahrgenommenen Triggerereignis (As) und dem ventrikulären Stimulus (Vp), im DDD-Betrieb definiert sich das AV-Delay als Zeitintervall Ap-Vp zwischen dem rechtsatrialen Stimulus (Ap) und dem ventrikulären Stimulus (Vp).

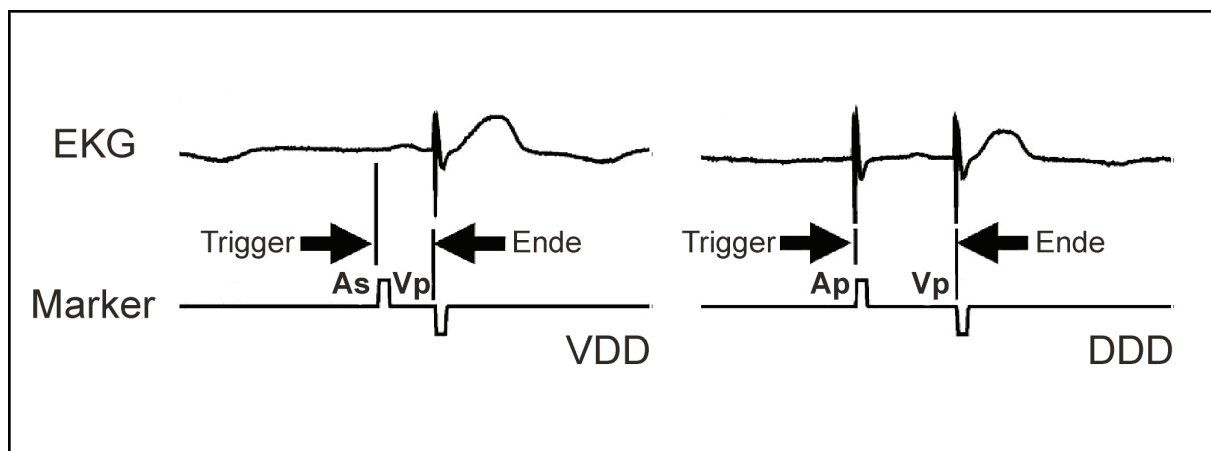


Abb. 1: Definition der Dauer des AV-Delays. Die Abbildung zeigt ein Oberflächen-Elektrokardiogramm und den vom Schrittmacher ausgegebenen Echtzeit-Markerkanal. As symbolisiert im letzteren den Zeitpunkt der Wahrnehmung einer Eigenaktion bei Sinusrhythmus (VDD-Betrieb), Ap die Abgabe eines Stimulus an der rechtsatrialen Elektrode (DDD-Betrieb). As bzw. Ap in der jeweiligen Betriebsart (VDD bzw. DDD) stellen die Trigger des in seiner Dauer programmierbaren AV-Delays dar, welche stets mit dem ventrikulären Stimulus Vp endet.

Nach an der Universität Rostock verwendeter Nomenklatur erfolgt die Angabe des AV-Delays für Ruhebedingungen für DDD- und VDD-Betrieb in Millisekunden durch einen Schrägstrich getrennt. Beispielsweise charakterisiert die Angabe AVD 180/100 ein AV-Delay von 180 ms für DDD-Stimulation und von 100 ms für VDD-Stimulation. Die Angabe des AV-Delays für DDD-Stimulation (hier 180 ms) zusammen mit der sogenannten Sensekompensation (in diesem

Beispiel - 80 ms) erfüllt denselben Zweck. Sie wird z. B. bei Implantaten der Firma Biotronik verwendet. Der Begriff *Sensekompensation* bezeichnet dabei die Differenz des AV-Delays für VDD- und DDD-Stimulation.

Moderne Implantate gestatten neben der Einstellung des AV-Delays für die Ruhesituation (der Patienten) auch ihre automatische individuelle Veränderung unter frequenzsteigernder Belastung. Diese Möglichkeit soll die natürlichen Verhältnisse nachahmen und erlaubt so eine Restauration der beobachteten frequenzabhängigen Verkürzung der atrioventrikulären Überleitung [1-4]. Nach einer Studie von Melzer et al. [5] fiel diese bei herzinsuffizienten Patienten mit kardialer Resynchronisationstherapie im VDD-Betrieb um $6,2 \pm 16,1$ ms geringer aus. Die Einstellung der Änderung des AV-Delays bei Belastung sollte in der kardialen Resynchronisationstherapie (CRT) daher zur Zeit deaktiviert werden [5].

Zusätzlich stehen für spezielle Krankheitsbilder in vielen Implantaten besondere AV-Delay Algorithmen zur Verfügung. Mit ihnen kann beispielsweise bei Patienten mit primärer Sinusknotenerkrankung die vorhandene intrinsische AV-Überleitung erhalten und somit eine unnötige rechtsventrikuläre Stimulation vermieden werden [6-8].

1.2 Bedeutung des AV-Delays in der klinischen Routine

Verschiedene Erkrankungen erfordern die Einstellung des AV-Delays nach unterschiedlichen Gesichtspunkten. So steht bei Patienten mit Sinusknotensyndrom, die einen DDD-Schrittmacher zum Schutz gegen die möglicherweise spätere Entwicklung eines AV-Blocks erhalten, der Erhalt der intrinsischen Überleitung im Vordergrund. In der konventionellen antibradykarden DDD-Schrittmachertherapie und insbesondere im Rahmen der Resynchronisationstherapie bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz hat dagegen die individuelle Programmierung des AV-Delays unter vorhofwahrnehmender und vorhofstimulierender Schrittmacherfunktion wegen der damit erzielbaren hämodynamischen Vorteile [9-11] Bedeutung [9, 12-15]. Ein Problem bei der Optimierung ihrer Dauer ergibt sich daraus, dass mit dem Implantat die Koordinierung des hämodynamisch ausschlaggebenden linken Herzens über rechtskardiale Signale und Stimuli erfolgen muss. Hieraus ergibt sich, dass die Dauer des optimalen AV-Delays sowohl von individuellen, den zeitlichen Erregungsablauf bestimmenden interatrialen und interventrikulären Zeitintervallen als auch von individuellen elektromechanischen Zeitintervallen abhängig ist [9, 16, 17].

Je nach Erkrankung sind somit für die Routineprogrammierung des AV-Delays verschiedene Gesichtspunkte zu berücksichtigen:

1.2.1 Patienten mit Sinusknotensyndrom:

Für Patienten mit isoliertem Sinusknotensyndrom ist nach den Leitlinien der Gesellschaft für Kardiologie [18] der AAI(R)-Modus die ideale Therapieform. Sofern so ein empfohlener AAI-Schrittmacher implantiert wird, entfällt das AV-Delay. Als Voraussetzung für die Wahl einer AAI(R)-Schrittmacherimplantation sollten nach Körber et al. [6] folgende Bedingungen erfüllt sein:

- PQ-Zeit bei Spontanrhythmus ≤ 200 ms
- keine ventrikulären Leitungsstörungen (auch kein isolierter Hemiblock)
- intraoperativ bestimmter Wenckebachpunkt ≥ 130 / min

Sind diese Bedingungen nicht erfüllt, ist ein DDD-System indiziert. Um auf das Risiko der späteren Entwicklung einer AV-Überleitungsstörung eingestellt zu sein, sind die AV-Delays dann so lang zu programmieren, dass die intrinsische Überleitung bis zu einer individuellen Grenze dem ventrikulären Impuls zuvorkommt. Auf diese Weise kann eine adverse Wirkung der rechtsventrikulären apikalen Stimulation vermieden werden. Um dieses zu erreichen, halten die Implantate eine Vielzahl von Algorithmen bereit.

Ein Beispiel hierzu ist die Möglichkeit zur Programmierung einer AV-Delay Hysterese. Dabei handelt es sich um eine Verlängerung des zuvor individuell festgelegten Ruhe AV-Delays um einen bestimmten Betrag, der entweder vom Schrittmacher vorgegeben, programmierbar oder innerhalb eines Suchalgorithmus adaptiv sein kann. Werden innerhalb der AV-Zeit und seines Hystereseintervalls ventrikuläre Eigenaktionen detektiert, bleibt der ventrikuläre Stimulus aus. Ein Ablauf der verlängerten AV-Zeit ohne ventrikuläre Eigenaktionen erzwingt den Ventrikelstimulus [19].

Eine weitere Möglichkeit stellt der zuerst unter der Bezeichnung AAI-Safe-R eingeführte und zwischenzeitlich von verschiedenen Firmen angebotene Algorithmus dar. Hierbei handelt es sich um eine automatische Modusumschaltung zwischen AAI- und DDD-Betrieb. Ein primär im AAI-Modus arbeitender Herzschrittmacher detektiert dabei die ventrikulären Aktivitäten des Patienten und schaltet bei Vorliegen definierter Kriterien zeitweise oder endgültig vom AAI- in den DDD-Betrieb [19].

Dies geschieht zum Beispiel:

- wenn nach atrialer Stimulation oder Wahrnehmung nacheinander zwei ventrikuläre Wahrnehmungen fehlen oder von zwölf atrialen Zyklen drei nicht auf die Kammer übergeleitet sind;

- wenn nacheinander sechs „lange“ AV-Delays ($A-R > 450 \text{ ms}$; $P-R > 350 \text{ ms}$) auftreten;
- wenn die Kammerwahrnehmung über eine programmierbare Zeit von zwei bis vier Sekunden ausbleibt.

1.2.2 Patienten mit AV-Block:

Bei Patienten mit AV-Block ermöglicht die individuelle Programmierung des AV-Delays die Restauration der atrioventrikulären Überleitung. Sie kann entweder empirisch oder eigens mit hierfür unter Ruhebedingungen vorgenommener Messungen erfolgen. Letztere verfolgen das Ziel, unter den Bedingungen der rechtskardialen Wahrnehmung und Stimulation mit dem Implantat die bestmögliche linkskardiale Hämodynamik zu realisieren. Die gefundenen Einstellungen sind individuell sehr verschieden und weichen überwiegend von der Nominaleinstellung der Implantate ab [11, 20]. Die Programmierung von zu diesem Zweck unter Ruhebedingungen individuell bestimmten hämodynamisch optimalen AV-Delays für Vorhofwahrnehmung und Vorhofstimulation kann bei modernen Systemen durch Zuschaltung einer automatischen Komponente ergänzt werden, die die natürliche Modulation der atrioventrikulären Leitungszeit unter belastungsbedingter Frequenzänderung nachbildet.

Für die Ermittlung des Ruhe oder Basis AV-Delays haben sich verschiedenen Messverfahren etabliert (siehe 1.3 Methoden der AV-Delay Optimierung). Die mit ihnen gefundenen optimalen AV-Delays für VDD- und DDD-Stimulation lassen sich bei den aktuellen Implantaten mit weitgehend frei wählbaren AV-Parametern in der Regel auch programmieren.

Messtechnisch schwierig ist dagegen die objektive Erfassung des optimalen AV-Delay Verlaufs unter frequenzmodulierender Belastung. Zudem sind der Programmierbarkeit dieses „dynamischen“ AV-Delay Parameters oft systemabhängige Grenzen gesetzt. Darum kann, wenn nicht gänzlich darauf verzichtet werden soll, eine AV-Delay Dynamik durch Simulation einer an der Natur orientierten Frequenzabhängigkeit der atrioventrikulären Leitungszeit realisiert werden [21].

Wie Gras et al. [22] feststellten, geschieht dieses bisher in ganz unterschiedlichem Rahmen. Im Rahmen der internationalen Freedom Studie mit Teilnahme von 116 Untersuchern aus 16 Ländern wurde bei 58 % der Patient zum Zeitpunkt der Implantation keine CRT-Optimierung durchgeführt. Nur 9 % der Untersucher führten eine systematische AV- und VV-Delay Optimierung nach der Implantation durch. Zum Zeitpunkt der Entlassung wurde von 40 % der Untersucher keine, von 13 % der Untersucher systematisch das AV- und VV-Delay optimiert. Die übrigen 47 % der Untersucher führten eine AV- und VV-Delay Optimierung selektiv bei 40 bis 60 % der Patienten durch [22].

1.2.3 Patienten mit Herzinsuffizienz:

Während bei der konventionellen antibradykarden Therapie mit Ein- und Zweikammer-Schrittmachern die Normalisierung der Herzfrequenz im Vordergrund steht, zielt die Implantation von biventrikulär stimulierenden DDD-Systemen primär auf eine Verbesserung der kardialen Pumpfunktion. Biventrikuläre Systeme haben sich bei chronisch herzinsuffizienten Patienten bewährt, bei denen die Synchronisation der linken Herzkammer verloren gegangen ist und auch unter der bestmöglichen medikamentösen Therapie keine zufriedenstellende kardiale Pumpfunktion erreicht werden konnte.

In diesen Fällen lässt sich vielfach eine Verbesserung der kardialen Hämodynamik erreichen, wenn zusätzlich zur rechtsatrialen und rechtsventrikulären Elektrode eine linksventrikulär wirksame Elektrode implantiert werden kann. In Verbindung mit einem biventrikulär stimulierenden DDD-System, dessen linksventrikulär stimulierende Elektrode im günstigsten Fall nahe am desynchronisierten Areal liegt, eröffnet sich mit ihr die Möglichkeit, durch eine vom Vorhof gesteuerte Stimulation beider Ventrikel deren Desynchronisation mit elektrischen Mitteln auszugleichen.

Im Gegensatz zum konventionellen Bedarfsschrittmacher müssen bei einer Resynchronisationstherapie sowohl der rechte als auch der linke Ventrikel ständig und in einer individuell anzupassenden zeitlichen Abfolge stimuliert werden. Eine Resynchronisationstherapie erfordert daher in besonderem Maße die postoperative Optimierung des Timings unter hämodynamischen Gesichtspunkten. Ziel ist dabei eine individuell auf den Patienten und die Lage seiner Elektroden abgestimmten Verbesserung der kardialen Pumpfunktion. Bei biventrikulär stimulierenden Implantaten ist zusätzlich zum AV-Delay auch das VV-Delay individuell zu programmieren. Sofern nicht zusätzlich auch Erregungsbildungs- und Überleitungsstörungen vorliegen, wird die Frequenz dieser biventrikulären Stimulation von der an der rechtsatrialen Elektrode wahrgenommenen Aktivität des Sinusknotens vorgegeben [15, 23, 24].

Hieraus ergibt sich, dass für eine effektive Resynchronisationstherapie neben der intraoperativ zu optimierenden Position der linksventrikulär stimulierenden Elektrode eine individuelle und akkurate Optimierung der AV- und VV-Intervalle von essentieller Bedeutung ist. Letzteres erfordert das Vorhandensein einer geeigneten, im Rahmen der Schrittmachertherapie nutzbaren Messtechnik.

Sofern bei Patienten mit AV-Block die linksventrikuläre Funktion nicht beeinträchtigt ist, lässt sich bei einer allein antibradykard ausgerichteten Therapie der Aufwand einer exakten Bestimmung des AV-Delays reduzieren. Für diese Fälle wurde vorgeschlagen, die individuellen AV-Intervalle mittels vereinfachter Verfahren zu approximieren [25].

1.3 Methoden der AV-Delay Optimierung

In der Resynchronisationstherapie und bei der Therapie des AV-Blocks zielt die AV-Delay Optimierung auf das Erreichen der bestmöglichen Hämodynamik. Das optimale AV-Delay kann mit hämodynamischen Messmethoden festgestellt werden und ist zunächst für Patienten unter Ruhebedingungen von Interesse. Der gefundene Ruhewert ist dabei Ausgangspunkt für weitere Überlegungen zur eventuellen Programmierung eines unter körperlicher Belastung frequenzmodulierten AV-Delays [3, 5].

Eine hohe Genauigkeit bietet unter Ruhebedingungen die Messung des linksventrikulären Druckanstieges (LV dp/dt-Messungen). Jedoch schränkt die Notwendigkeit zeitaufwendiger und unter sterilen Bedingungen durchzuführender serieller invasiver Messungen [26] die praktische Anwendbarkeit dieser Methode erheblich ein. Dieses macht den Wunsch nach geeigneten nicht- oder semiinvasiven Verfahren für die tägliche Routine verständlich. Ausschließlich auf diese soll im Folgenden eingegangen werden [9].

1.3.1 Serielle Verfahren

Bei den seriellen Methoden wird die optimale Dauer des AV-Delays durch den bestmöglichen Wert eines hämodynamischen Surrogatparameters unter Ruhebedingungen definiert. Dieser kann durch serielle Messungen unter verschiedenen AV-Delay Einstellungen gesucht werden. Je feiner dabei die Stufung gewählt wird, umso genauer lässt sich das optimale AV-Delay finden. Die Verwendung verschiedener Surrogatparameter und Messmethoden wurden dazu beschrieben. Hierzu gehören:

- die doppler-echokardiografische Bestimmung des Geschwindigkeit-Zeitintegrals [27]
- die Radionuklid-Ventrikulografie Methode [28]
- die Impedanzkardiografie Methode [29, 30]
- die Velocimetrie [31]

Bei der seriellen Bestimmung des optimalen AV-Delays ist zwischen den notwendigen Einzelmessungen eine Wartezeit einzuhalten bis ein steady-state erfolgt ist und sich damit der Messparameter auf einen konstanten Wert einpendelt.

Serielle Verfahren sind bezogen auf die Wünsche der Praxis zeitaufwendig und auf Ruhebedingungen beschränkt. Die mit ihnen ermittelten optimalen AV-Delays ermöglichen allerdings keinerlei Rückschlüsse auf den Anteil der verschiedenen, seine Gesamtdauer beeinflussenden Komponenten [9].

1.3.2 Kalkulierende Verfahren

Die praktische Bedeutung kalkulierender Methoden zur AV-Delay Optimierung besteht darin, dass mit ihnen, im Gegensatz zu den seriellen Verfahren, das optimale Ruhe AV-Delay durch einmalige nichtinvasive Messung definierter Zeitintervalle berechnet werden kann. Alle derzeit bekannten kalkulierenden Verfahren zielen auf eine diastolische Optimierung auf der Basis der individuellen Vermessung elektromechanischer bzw. elektrokardiografischer Zeitintervalle. Zu unterscheiden sind dabei Methoden, die die Dauer des AV-Delays exakt angeben und solche, die zu einem Näherungswert führen. Für den Einsatz in der Routine wurden verschiedene Methoden beschrieben und untereinander validiert:

1.3.3 Die Elektro-Doppler-Echokardiografische Methode

Die Entwicklung der elektro-doppler-echokardiografischen Methode entstand im Ergebnis der Analyse bekannter und validierter Verfahren der diastolischen AV-Delay Optimierung. Nach Ismer et al. [32] ist die Dauer des optimalen AV-Delays grundsätzlich die Summe individueller elektrokardiografischer und elektromechanischer Zeitintervalle.

Sie setzt sich zusammen aus dem in der jeweiligen Betriebsart (VDD- bzw. DDD-Betrieb) postoperativ hinzunehmenden implantatbedingten interatrialen Zeitintervall und einem elektromechanischen Intervall von individueller, optimaler Dauer. Beide Komponenten lassen sich durch Simultanregistrierung des transmitralen Flussprofils und einer linksatrialen Ösophagusableitung messtechnisch an Einzelschlägen erfassen:

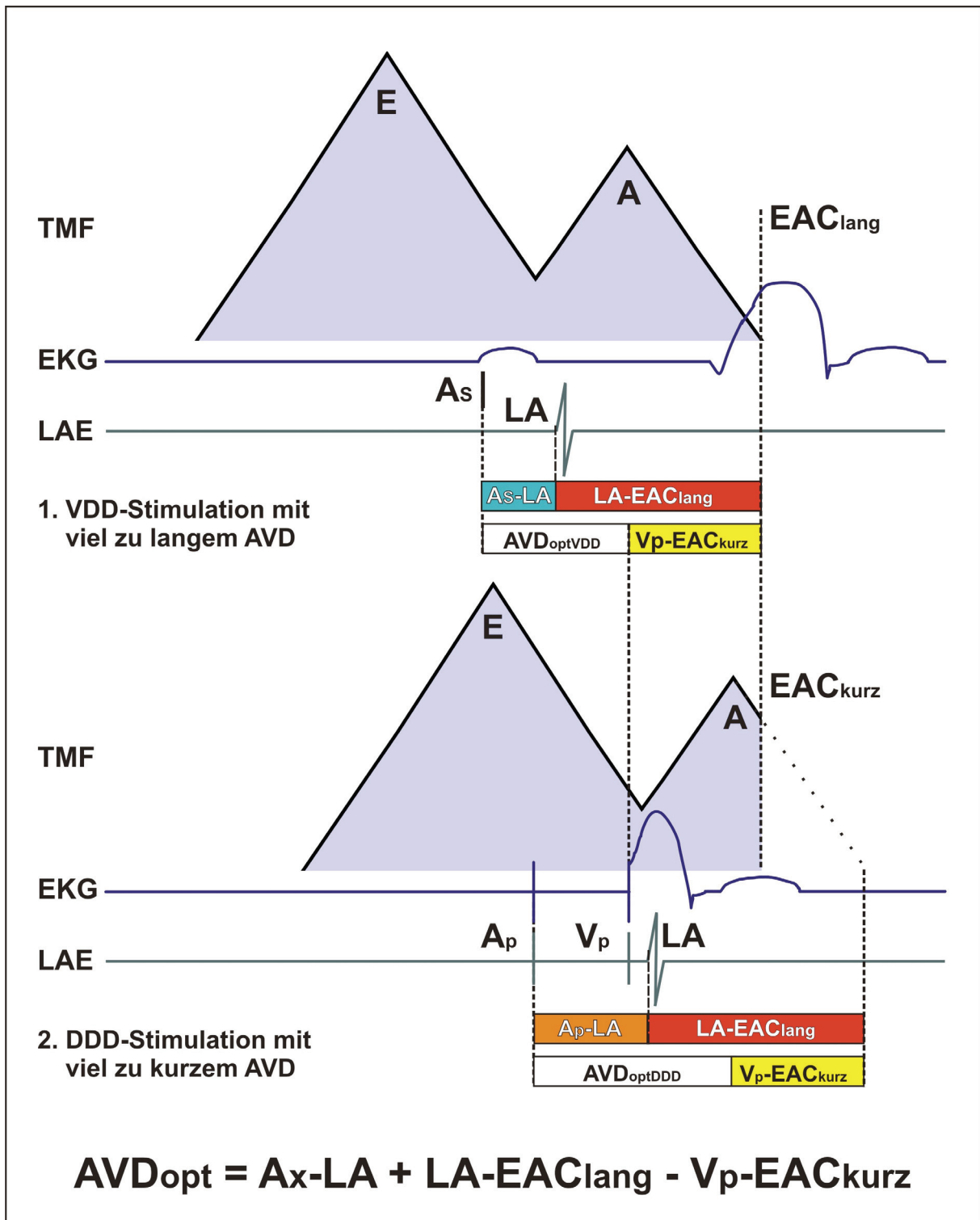


Abb. 2: Schematisierte Darstellung zur Bestimmung des optimalen AV-Delays. Die Abbildung zeigt die E-/A-Welle des transmitralen, echokardiografisch bestimmten Flussprofils (TMF) mit Simultanregistrierung des Oberflächen-EKGs und der transösophagealen linksatrialen Ableitung. Bei 1 (oben) erfolgt unter VDD-Stimulation ($A_x\text{-LA} = A_s\text{-LA}$) mit viel zu langem AVD die Ventrikelstimulation lange nach dem Ende der linksatrialen Aktion (LA). Bei 2 (unten) erzwingt bei DDD-Stimulation ($A_x\text{-LA} = A_p\text{-LA}$) mit viel zu kurzem AVD der vorzeitige ventrikuläre Stimulus ein vorzeitiges Ende der A-Welle und reduziert damit den linksatrialen Beitrag zur linksventrikulären Füllung.

Die Dauer des postoperativ hinzunehmenden implantatbedingten interatrialen Zeitintervalls (**IALZ**) ist für VDD- und DDD-Stimulation verschieden:

- Es kann bei VDD-Stimulation als interatriales Zeitintervall As-LA zwischen dem atrialen Wahrnehmungsmarker (As) und der linksatrialen Deflektion (LA) in einer linksatrialen Ableitung vom Ösophagus (LAE) gemessen werden.
- Im Unterschied dazu ist es bei DDD-Stimulation als interatriale Leitungszeit Ap-LA zwischen dem atrialen Stimulus (Ap) und der linksatrialen Deflektion (LA) messbar.

Zur Bestimmung der optimalen Dauer des elektromechanischen Anteils am AV-Delay kann bei einer diastolischen Optimierung der Vorschlag von Ritter et al. [33] als „Goldstandard“ angenommen werden:

Danach ist das AV-Delay dann optimal, wenn der Zeitpunkt für den ventrikulären Stimulus so gewählt wird, dass das von ihm ungestörte Ende des linksatrialen Beitrags zur linksventrikulären Füllung (EAC: End of the atrial contribution, erkennbar am Ende der A-Welle im transmitralen Flussprofil) mit dem durch die beginnende Ventrikelkontraktion bedingten vollständigen Schluss der Mitralklappe zusammenfällt. Eine messtechnische Erfassung dieser beiden Bedingungen erfordert die zwei folgenden unterschiedlichen Programmierungen:

- Wird unter VDD-Stimulation das AV-Delay unphysiologisch lang programmiert (ca. 200 ms länger als das implantatbedingte interatriale Zeitintervall), lässt sich im transmitralen Flussprofil der Zeitpunkt des ungestörten Endes der A-Welle (EAClang) in Bezug auf die linksatriale Deflektion (LA) in der Ösophagusableitung (LAE) als **Dauer der linksatrialen elektromechanischen Aktion (LA-EAClang)** erfassen. Bei Simultanregistrierung des transmitralen Flussprofils und einer linksatrialen Ösophagusableitung kann unter dieser Programmierung zudem die **Dauer des implantatbedingten interatrialen Zeitintervalls** bei VDD-Stimulation (As-LA) zwischen dem rechtsatrialen Triggerereignis (As) und der linksatrialen Deflektion (LA) in der Ösophagusableitung gemessen werden.
- Wird unter DDD-Stimulation das AV-Delay unphysiologisch kurz programmiert (ca. 30 ms kürzer als die implantatbedingte interatriale Leitungszeit), leitet der ventrikuläre Stimulus die Ventrikelkontraktion ein, was zu einem vorzeitigen Schluss der Mitralklappe und damit zum Abreißen der A-Welle führt. Im transmitralen Flussprofil lässt sich nun der Zeitpunkt des vom Ventrikelstimulus eingeleiteten Endes der A-Welle (EACkurz) in Bezug auf den ventrikulären Stimulus (Vp) als **Dauer der linksventrikulären Latenzzeit (Vp-EACkurz)** messen. Bei Simultanregistrierung des transmitralen Flussprofils und einer linksatrialen Ösophagusableitung kann unter dieser Programmierung auch die **Dauer der interatrialen Leitungszeit** (Ap-LA) zwischen dem atrialen Stimulus (Ap) und der linksatrialen Deflektion (LA) gemessen werden.

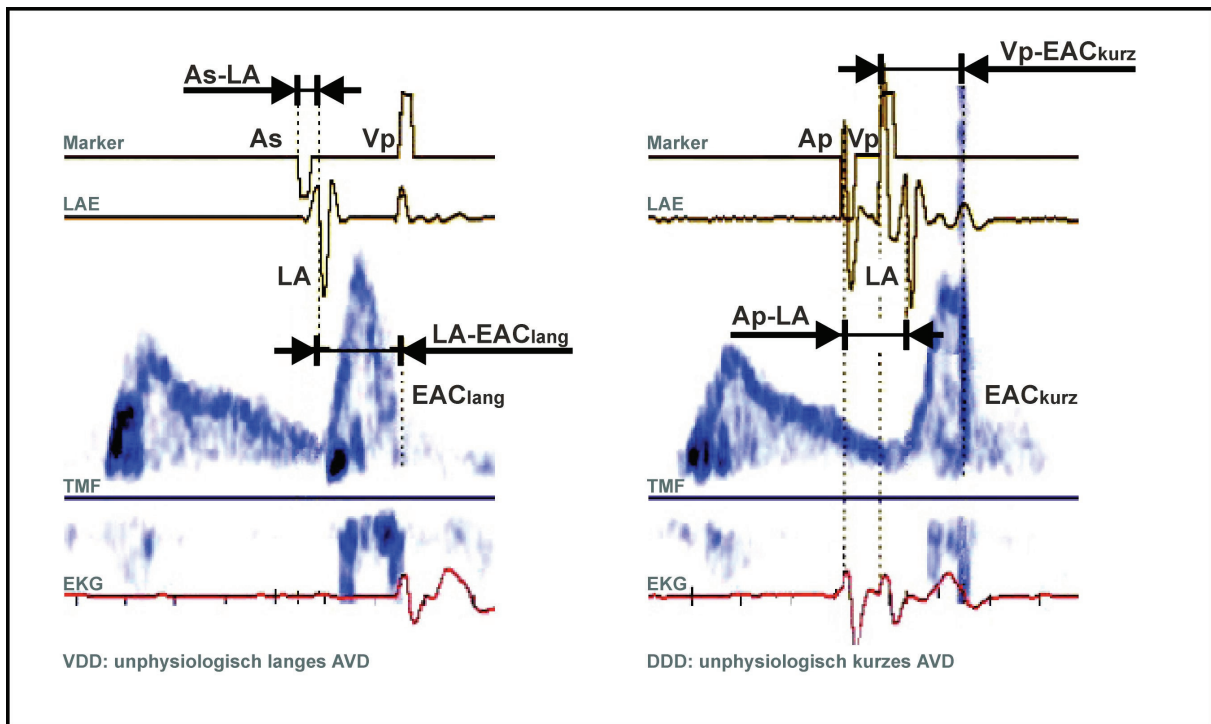


Abb. 3: Beispiel der Bestimmung der elektrokardiografischen und elektromechanischen Determinanten des AV-Delays durch Simultanregistrierung des transmitralen Flussbildes (TMF), des Schrittmacher-Marker-Kanals (Marker) und einer transösophagealen linksatrialen Ableitung (LAE). Erläuterung der Zeitintervalle siehe Text [32].

Aus den mit diesen zwei Bildern erfassten vier Messgrößen berechnen sich die optimalen AV-Delays für beide Betriebsarten (VDD- und DDD-Stimulation) aus ihren Determinanten:

$$\text{AVDopt} = \text{IALZ} + \text{LA-EAClang} - \text{Vp-EACkurz}$$

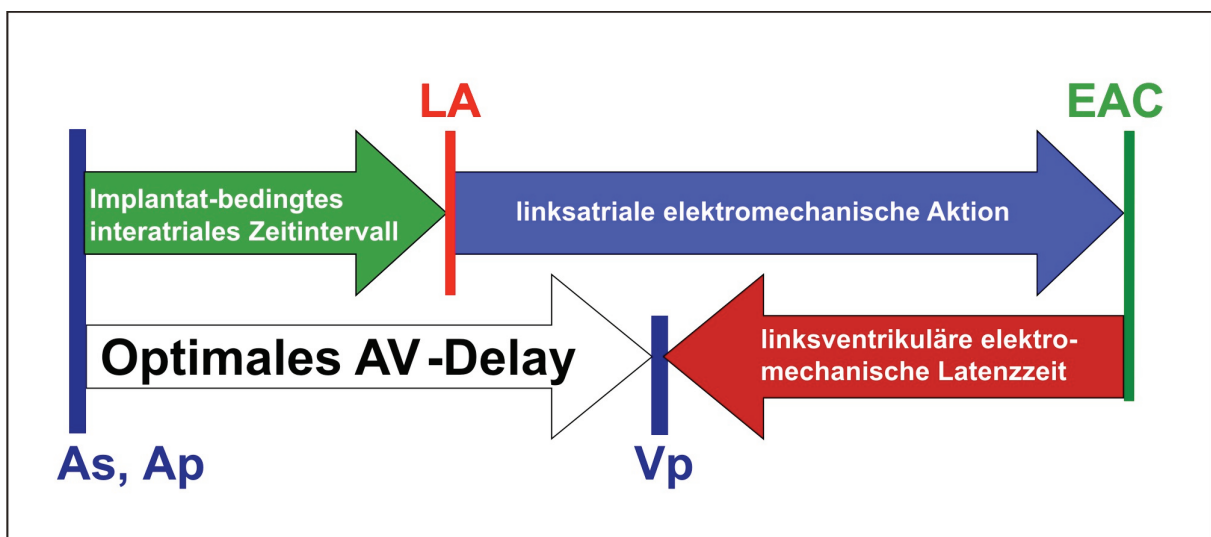


Abb. 4: Veranschaulichung der Definition des optimalen AV-Delays als Summe seiner elektrokardiografischen und elektromechanischen Determinanten [32].

IALZ ist dabei der für die jeweilige Betriebsart gemessene Wert für das implantatbedingte interatriale Zeitintervall (As-LA für VDD-, Ap-LA für DDD-Stimulation).

Die beschriebene Methode hat den Vorteil, nicht nur die Gesamtdauer der individuell optimalen AV-Delays für beide Betriebsarten zu liefern. Sie ermöglicht detaillierte Informationen über den individuellen Anteil ihrer elektrischen und elektromechanischen Determinanten.

Voraussetzung für die Durchführung dieser Methode ist die Simultanregistrierung des transmitalen Flussprofils und einer linksatrialen Ableitung. Letztere kann mit einer bipolaren Elektrode (z. B. Osypka „TOslim“) transösophageal erfasst und über ein Butterworth-Hochpassfilter (z. B. Fiab „Rostockfilter“) in den DC-Eingang des Echogerätes eingeblendet werden [25].

1.3.3.1 Determinanten des AV-Delays

Die mit der eben beschriebenen elektro-doppler-echokardiografischen Methode erhobenen Detailinformationen gehen über die Bedürfnisse der Routine hinaus. Die mit ihr eingeführte Darstellung des optimalen AV-Delays als Ergebnis individueller elektrischer und elektromechanischer Determinanten hat aber gegenüber allen anderen Verfahren einen entscheidenden Vorteil: Sie verdeutlicht grundsätzliche Zusammenhänge, die für die Optimierung und Programmierung des AV-Delays von Bedeutung sind.

Die folgenden Grundsätze zum AV-Delay ergeben sich aus der Betrachtung der mathematischen Beziehungen der obigen AV-Delay Gleichung.

- Das optimale AV-Delay ist stets die Summe aus einem elektrokardiografischen und einem elektromechanischen Anteil.
- Das optimale AV-Delay startet mit dem implantatbedingten interatrialen Zeitintervall. Es endet mit dem Ablauf eines sich daran anschließenden elektromechanischen Intervalls.
- Da das implantatbedingte interatriale Zeitintervall postoperativ vorgegeben und durch Programmierung nicht zu beeinflussen ist, ist jede postoperative AV-Delay Optimierung auf die Optimierung des elektromechanischen Intervalls beschränkt.
- Als nichtinvasiv zugängliche Zeitmarke teilt die linksatriale Deflektion in der Ösophagusableitung das optimale AV-Delay in diese beiden Anteile.
- Der elektromechanische Anteil des optimalen AV-Delays ist die Differenz aus der Dauer der linksatrialen elektromechanischen Aktion und der linksventrikulären Latenzzeit.
- Der elektromechanische Anteil des optimalen AV-Delays ist in der Regel positiv und in jedem Fall [9] für beide Betriebsarten (VDD- und DDD-Stimulation) gleich.
- Folglich ist das optimale AV-Delay in beiden Betriebsarten (VDD- und DDD-Stimulation) in der Regel größer als das betreffende interatriale Zeitintervall.
- Der Unterschied der optimalen AV-Delays für DDD- und VDD-Betrieb ist grundsätzlich gleich der Differenz der jeweiligen implantatbedingten Zeitintervalle.

1.3.3.2 Die Methode nach Ritter

Nach Ritter et al. ist das AV-Delay optimal programmiert, wenn der Ventrikelstimulus (Vp) zu genau dem Zeitpunkt das Ende des Vorhofbeitrags (EAC) bewirkt, an dem es physiologisch (ohne Ventrikelstimulus) enden würde [25, 33].

Ritter schlug vor, das AV-Delay zunächst unphysiologisch lang (**AVDlang**) zu programmieren. Unter dieser Programmierung lässt sich im transmitralen Flussprofil der Zeitpunkt des ungestörten Endes der A-Welle in Bezug auf den ventrikulären Stimulus als **Intervall Vp-EAClang** erfassen.

Wird danach das AV-Delay unphysiologisch kurz programmiert, leitet der ventrikuläre Stimulus die Ventrikelkontraktion vorzeitig ein, was zum vorzeitigen Schluss der Mitralklappe und somit zum Abreißen der A-Welle führt. Im transmitralen Flussprofil lässt sich bei dieser Programmierung der Zeitpunkt des vom Ventrikelstimulus bestimmten Endes der A-Welle in Bezug auf den ventrikulären Stimulus als **Dauer der linksventrikulären Latenzzeit (Vp-EACkurz)** messen.

Eine Berechnung des optimalen AV-Delays nach Ritter et al. erfordert somit für jede Betriebsart (VDD- und DDD-Stimulation) zwei Messungen am transmitralen Flussprofil unter den beiden Programmierungen „unphysiologisch langes“ und „unphysiologisch kurzes“ AV-Delay.

Aus den gemessenen Werten berechnet sich das optimale AV-Delay aus

$$\mathbf{AVD_{optimal} = AVD_{lang} + Vp-EAC_{lang} - Vp-EAC_{kurz},}$$

wobei die für die jeweilige Betriebsart (VDD- bzw. DDD-Stimulation) programmierten AV-Delays (**AVDlang**) und die im transmitralen Fluss gemessenen Werte (**Vp-EAClang**, **VP-EACkurz**) einzusetzen sind [25, 33].

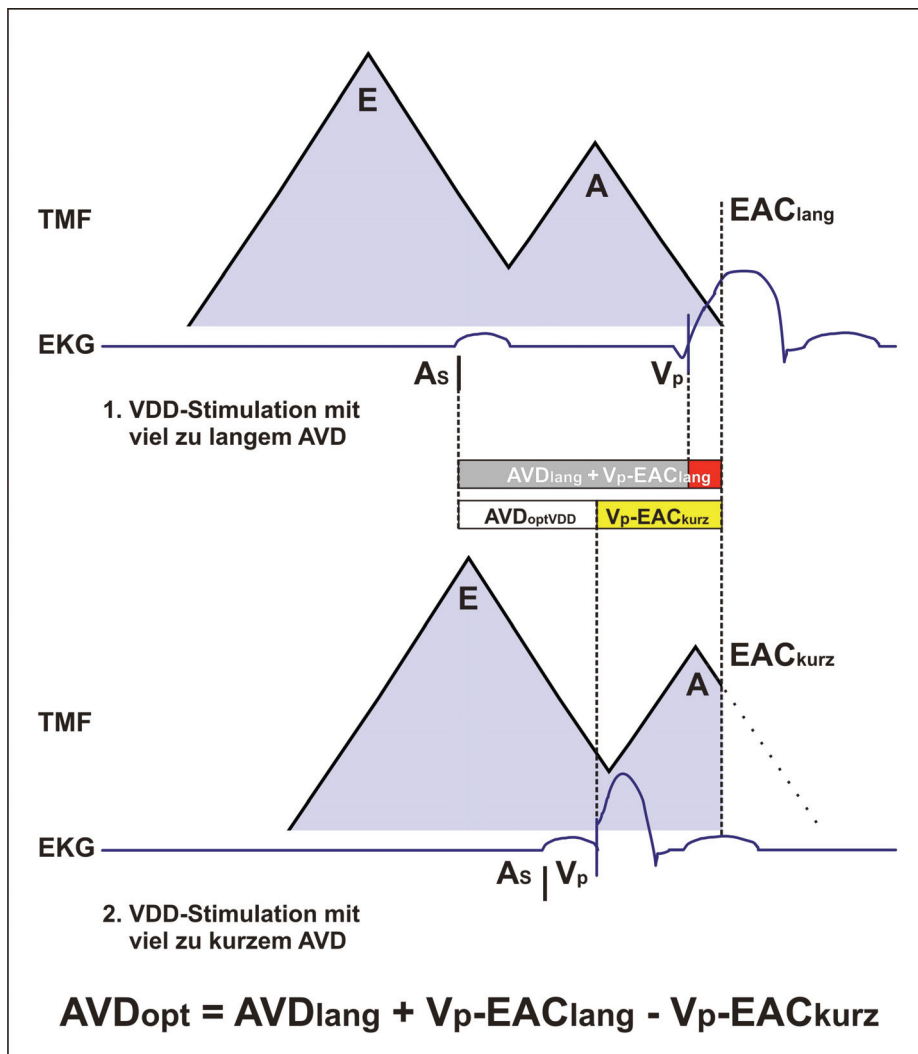


Abb. 5: Bestimmung des optimalen AV-Delays im VDD-Betrieb nach Ritter et al. [33]. Die Abbildung zeigt schematisch die E-/A-Welle im transmitralen Flussbild (TMF) bei Simultanregistrierung des Oberflächen-EKGs im VDD-Betrieb. Darunter erfolgt bei 1.) eine rechtsventrikuläre Stimulation bei unphysiologisch langem AVD zur Erfassung der Summe aus $\text{AVD}_{\text{lang}} + \text{Vp-EAC}_{\text{lang}}$. Bei 2.) erfolgt eine rechtsventrikuläre Stimulation mit unphysiologisch kurzem AVD. Unter dieser wird das Zeitintervall $\text{Vp-EAC}_{\text{kurz}}$ erfasst. Es liefert die Information, nach welcher Zeitdauer ein ventrikulärer Stimulus den linksatrialen Beitrag zur linksventrikulären Füllung beendet.

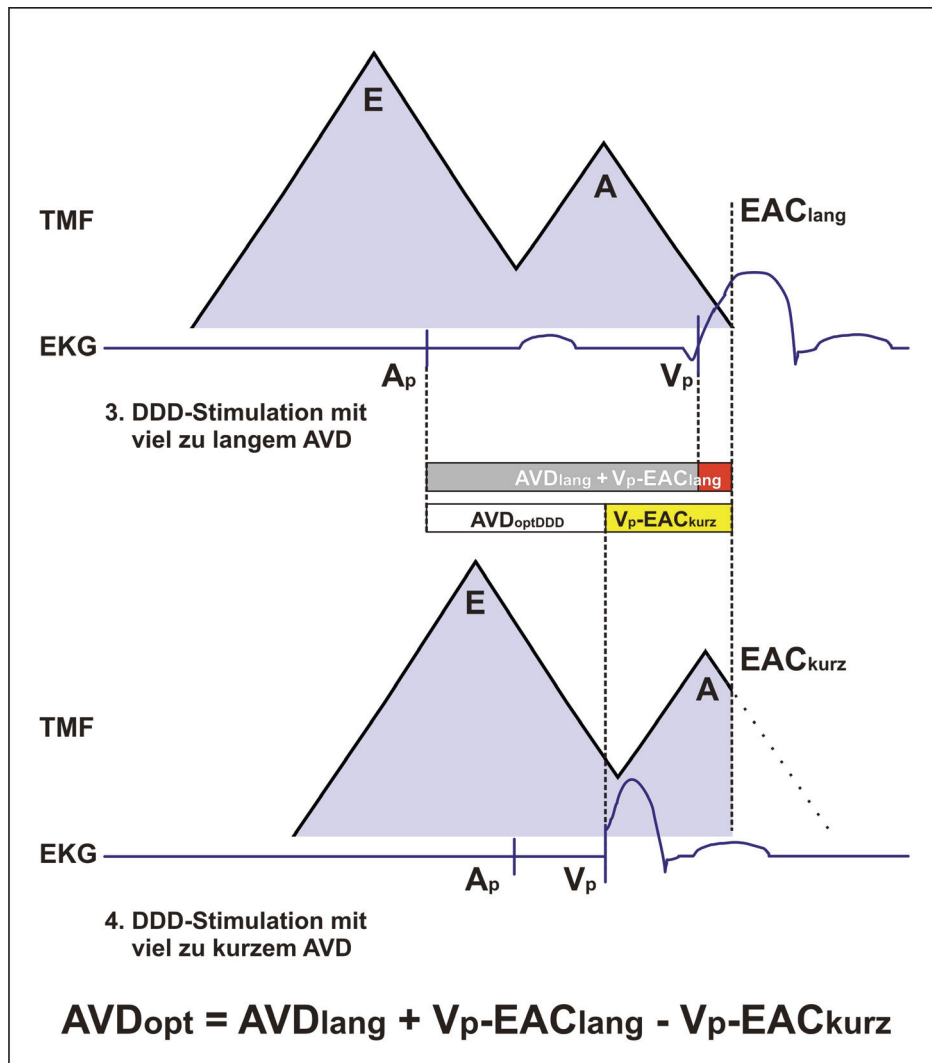


Abb. 6: Bestimmung des optimalen AV-Delays im DDD-Betrieb nach Ritter et al. [33]. Die Abbildung zeigt schematisch die E-/A-Welle im transmittalen Flussbild (TMF) bei Simultanregistrierung des Oberflächen-EKGs im DDD-Betrieb. Darunter erfolgt bei 3.) eine rechtsventrikuläre Stimulation bei unphysiologisch langem AVD zur Erfassung der Summe aus $AVD_{lang} + V_p-EAC_{lang}$. Bei 4.) erfolgt eine rechtsventrikuläre Stimulation mit unphysiologisch kurzem AVD. Unter dieser wird das Zeitintervall V_p-EAC_{kurz} erfasst. Es liefert die Information, nach welcher Zeitdauer ein ventrikulärer Stimulus den linksatrialen Beitrag zur linksventrikulären Füllung beendet.

1.3.3.3 Die iterative Methode

Eine korrekte Durchführung der Methode nach Ritter erfordert zwingend die individuelle Festlegung der Messbedingungen „unphysiologisch langes“ und „unphysiologisch kurzes“ AV-Delay. Dieses kann insbesondere bei Patienten, die ein sehr kurzes oder sehr langes optimales AV-Delay benötigen, zu Fehlern führen. In diesen Einzelfällen kann nämlich das AV-Delay insbesondere unter VDD-Stimulation nicht kurz genug programmiert sein. Im Rahmen der durchzuführenden Messungen wird dieses an unterschiedlichen Messwerten für die linksventrikuläre Latenzzeit unter VDD- und DDD-Stimulation deutlich. Eine fehlerfreie Durchführung der Methode nach Ritter mittels Echo erfordert in jedem Einzelfall die Einhaltung

der beiden Messbedingungen „unphysiologisch langes“ und „unphysiologisch kurzes“ AV-Delay. Diesbezügliche Unsicherheiten lassen sich vermeiden, wenn in beiden Betriebsarten (VDD- und DDD-Stimulation) wie folgt vorgegangen wird:

Das AV-Delay wird zunächst sehr lang programmiert. Dann wird seine Dauer schrittweise soweit reduziert bis im transmitralen Flussbild die A-Welle gerade noch nicht abgeschnitten wird. Die dabei in der jeweiligen Betriebsart programmierte Dauer ist das annähernd optimale AV-Delay. Aufgrund des iterativen Vorgehens könnte dieses Verfahren auch „Rittermethode ohne Rechnen“ genannt werden und ist mit dem Ablauf bei seriellen Verfahren vergleichbar [25].

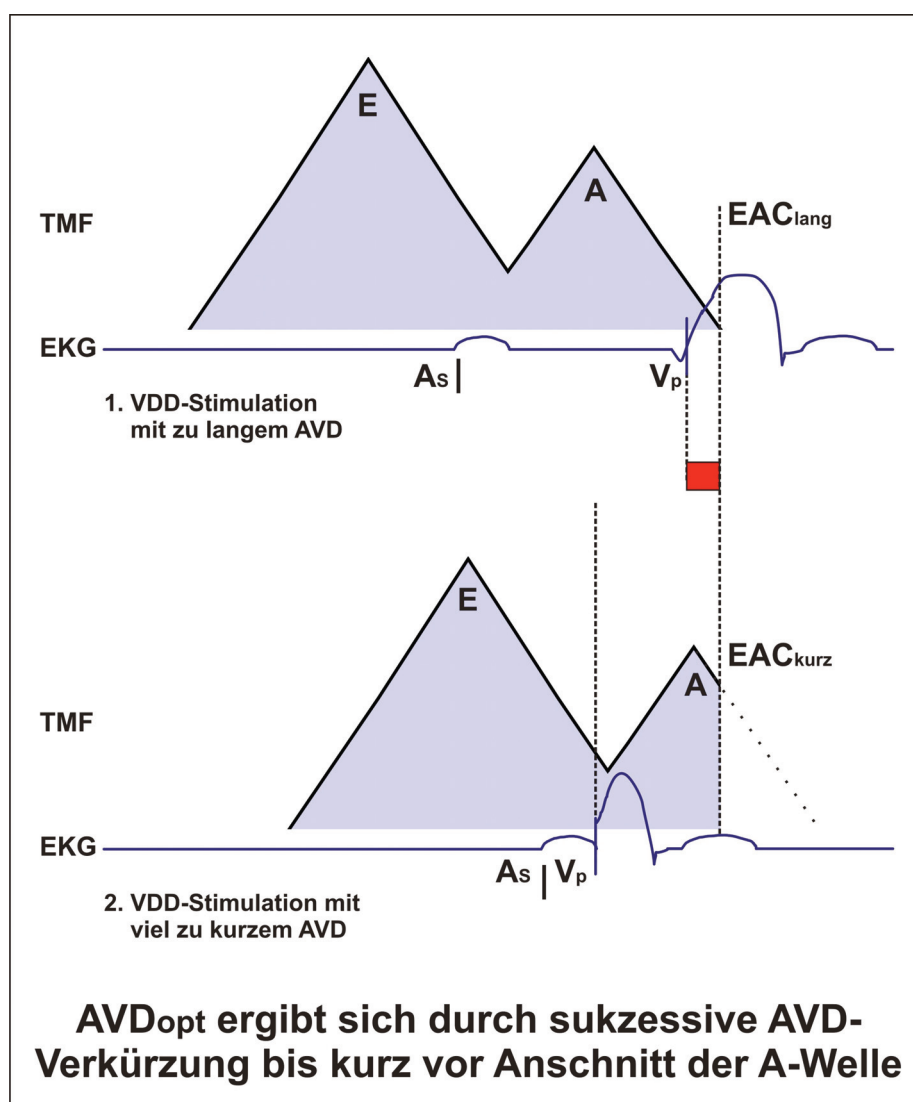


Abb. 7: Iterative Bestimmung des optimalen AV-Delays. Die Abbildung zeigt schematisch die E-/A-Welle im transmitralen Flussbild (TMF) bei Simultanregistrierung des Oberflächen-EKGs im VDD-Betrieb. Das optimale AVD ergibt sich durch sukzessive Verkürzung des AVD bis kurz vor den Anschnitt der A-Welle.

1.3.3.4 Die Methode nach Ishikawa

Bei Patienten mit AV-Block III und einem AV-Delay von optimaler Dauer fällt der Zeitpunkt des Beginns des 1. Herztones mit dem Ende der A-Welle zusammen und verlagert sich um den Betrag, um den das AV-Delay verlängert wird. Dies wird bei der Methode nach Ishikawa et al. [25, 32, 34] durch Simultanregistrierung des transmitralen Flusses und des Phonokardiogramms ausgenutzt.

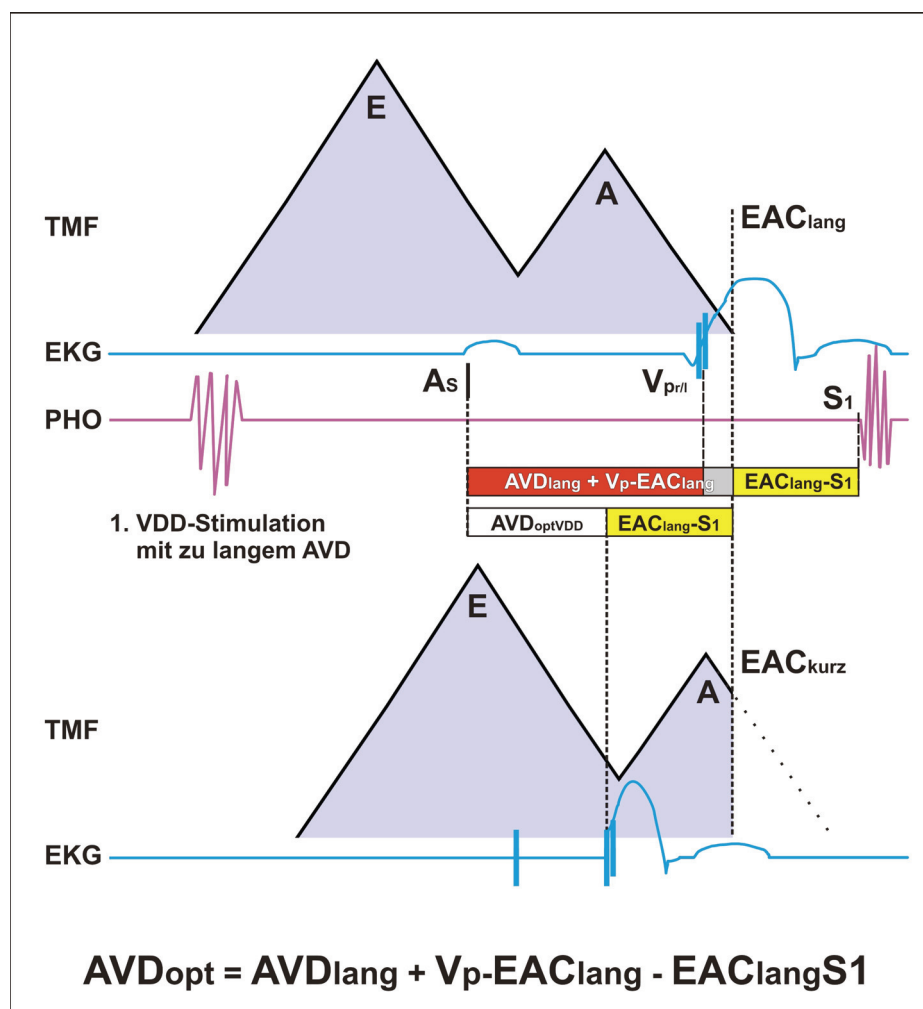


Abb. 8: Bestimmung des optimalen AV-Delays nach der Methode von Ishikawa et al. [34]. Die Abbildung zeigt schematisch die E-/A-Welle im transmitralen Fluss (TMF), das Oberflächen-EKG sowie das zugehörige Phonokardiogramm im VDD-Betrieb.

Unter einem unphysiologisch lang programmierten AV-Delay (AVD_{lang}) bestimmt das zwischen dem Ende der A-Welle (EAC_{lang}) und dem Beginn des 1. Herztones ($S1$) gemessene Zeitintervall ($EAC_{lang} - S1$) den Betrag, um den das programmierte AV-Delay gegenüber dem individuell optimalen AV-Delay zu lang programmiert ist.

Das optimale AV-Delay errechnet sich somit für beide Betriebsarten aus

$$\mathbf{AVD_{optimal} = AVD_{lang} - EA_{Clang-S1},}$$

wobei die in der jeweiligen Betriebsart (VDD- bzw. DDD-Stimulation) programmierten (**AVD_{lang}**) und gemessenen Werte (**EA_{Clang-S1}**) eingesetzt werden.

Voraussetzung für die Durchführung dieser Methode ist die Simultanregistrierung des transmitralen Flussprofils und eines Phonokardiogramms. Letzteres ist vielfach optionaler Bestandteil von Echogeräten [25, 34].

1.3.4 Approximation des optimalen AV-Delays

1.3.4.1 AV-Delay Approximationen nach von Knorre

Grundlage für die AV-Delay Approximation nach von Knorre et al. [11] bildet die vorher beschriebene Interpretation des optimalen AV-Delays als Summe individueller elektrokardiografischer und elektromechanischer Determinanten.

Eine Approximation der optimalen Dauer des AV-Delays ist nach von Knorre et al. bei Patienten mit AV-Block III. Grades und uneingeschränkter Ventrikelfunktion möglich [11]. Mit Rücksicht auf die erheblichen interindividuellen Unterschiede in den implantatbedingten interatrialen Leitungszeiten, deren Anteil am AV-Delay individuell exakt berücksichtigt wird, kann der Anteil für das optimale elektromechanische Intervall jedoch durch einen kollektiven Mittelwert angenähert werden [11]: Für AV-Block Patienten gilt ein Mittelwert von ca. 70 ms, für Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz beträgt dieser Mittelwert ca. 50 ms [11, 25, 35].

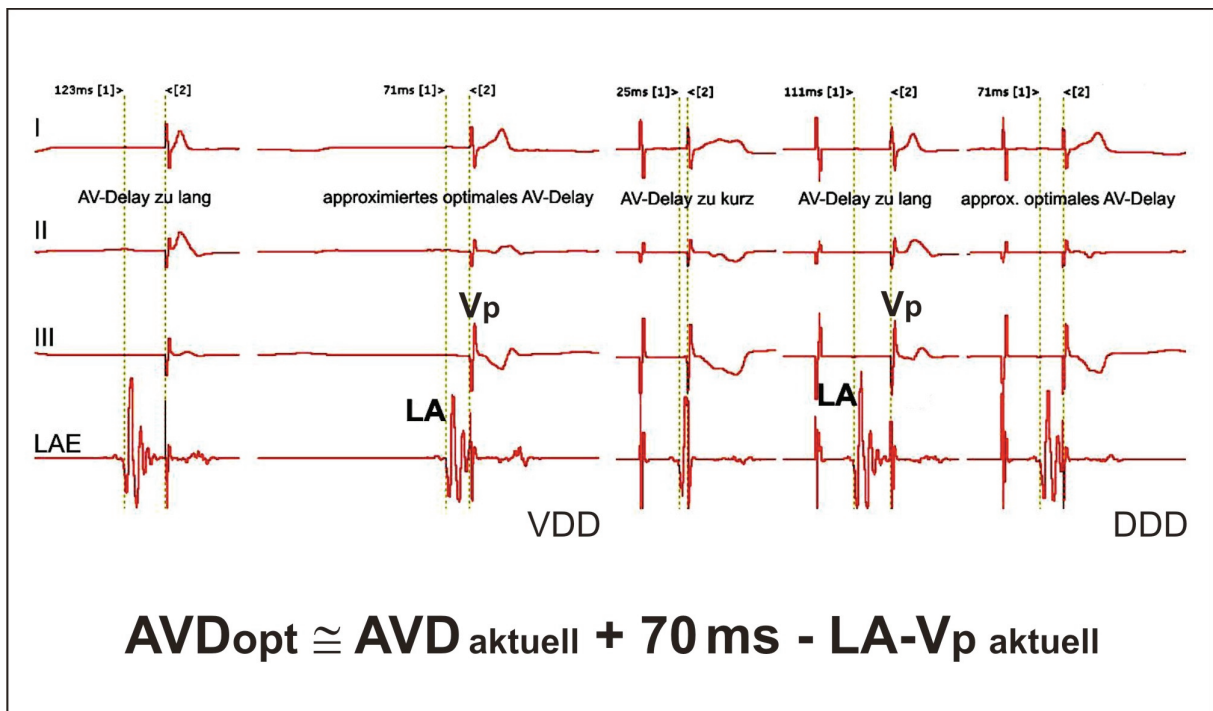


Abb. 9: Bestimmung des optimalen AV-Delays nach von Knorre et al. [11] für AV-Block Patienten mit unbeeinträchtigter linksventrikulärer Funktion. Die Abbildung zeigt Ableitung I, II und III eines Oberflächen-EKGs sowie das zugehörige transösophageale, linksatriale Elektrogramm im VDD- und DDD-Betrieb.

Soll in der Routine eine AV-Delay Approximation nach von Knorre und Ismer et al. [11] vorgenommen werden, so muss das AV-Delay so programmiert werden, dass sich in der Ösophagusableitung zwischen dem Beginn der linksatrialen Deflektion (LA) und dem ventrikulären Stimulus (Vp) ein Zeitintervall mit dem für die jeweilige Patienten-Gruppe gültigen kollektiven Mittelwert ergibt. Dazu wird unter dem aktuell programmierten AV-Delay (AVD) zunächst das aktuelle Zeitintervall **LA-Vp** zwischen der linksatrialen Deflektion in der Ösophagusableitung (LA) und dem ventrikulären Stimulus (Vp) gemessen. Für AV-Block Patienten mit einem Zielwert für LA-Vp von **70 ms** berechnet sich das optimale AV-Delay dann aus [11, 25]

$AVDOptimal = AVD - LA-Vp + 70 \text{ ms}.$

Mittels der Ösophagusableitung wird das AV-Delay somit auf eine Zeitdauer programmiert, unter der sich zwischen dem Beginn der linksatrialen Deflektion und dem ventrikulären Stimulus ein Zeitintervall mit dem oben genannten kollektiven Mittelwert von 70 bzw. 50 ms einstellt [25, 35].

Die Erfassung des Beginns der linksatrialen Deflektion erfordert eine Ösophagusableitung. Letztere kann über ein Butterworth-Hochpassfilter (z. B. Fiab „Rostockfilter“) abgeleitet und mit einem EKG-Gerät aufgezeichnet werden. Auch steht auf eine Anregung der Universität Rostock hin die Butterworth-Hochpass gefilterte Ösophagusableitung zwischenzeitlich als integrierte Option in den Programmiergeräten Biotronik ICS3000 und PMS1000 zur Verfügung [25].

1.3.4.2 AV-Delay Approximation nach Koglek

Sofern nur das Oberflächen-EKG zur Verfügung steht, bietet das Ende der P-Welle einen näherungsweise Zeitpunkt für das Ende des interatrialen Zeitintervalls. Koglek et al. [36] schlugen vor, das optimale AV-Delay durch ein mittleres Intervall Pe-R von **100 ms** zwischen dem Ende der P-Welle (Pe) und der Spitze der R-Zacke (R) zu approximieren. Wird das aktuell vorliegende Intervall **Pe-R** unter dem aktuell programmierten AV-Delay (**AVD**) im Oberflächen-EKG gemessen, so ergibt sich ein Näherungswert für das optimale AV-Delay aus [25, 36]

$$\mathbf{AVD_{optimal} = AVD - Pe-R + 100\ ms.}$$

Im Gegensatz zur Approximation nach von Knorre et al. [11] besteht das Prinzip dieser Methode somit darin, beide individuellen Anteile des AV-Delays, die implantatbedingten interatrialen Zeitintervalle und das optimale elektromechanische Intervall, durch Mittelwerte anzunähern [25]. Daher stellt dieses Verfahren eine „Approximation der Approximation“ dar [9]. Unterschiede in der Dauer des empirischen Intervalls im Hinblick auf die linksventrikuläre Funktion treffen Koglek et al. nicht.

1.3.4.3 AV-Delay Approximation nach Placke

Der Ansatz von Placke et al. [37] versucht durch Auswertung vorhandener Simultanregistrierungen von Oberflächen-EKG und Ösophagus-EKG, die messtechnischen Schwierigkeiten der Methode nach Koglek et al. [36] zu umgehen.

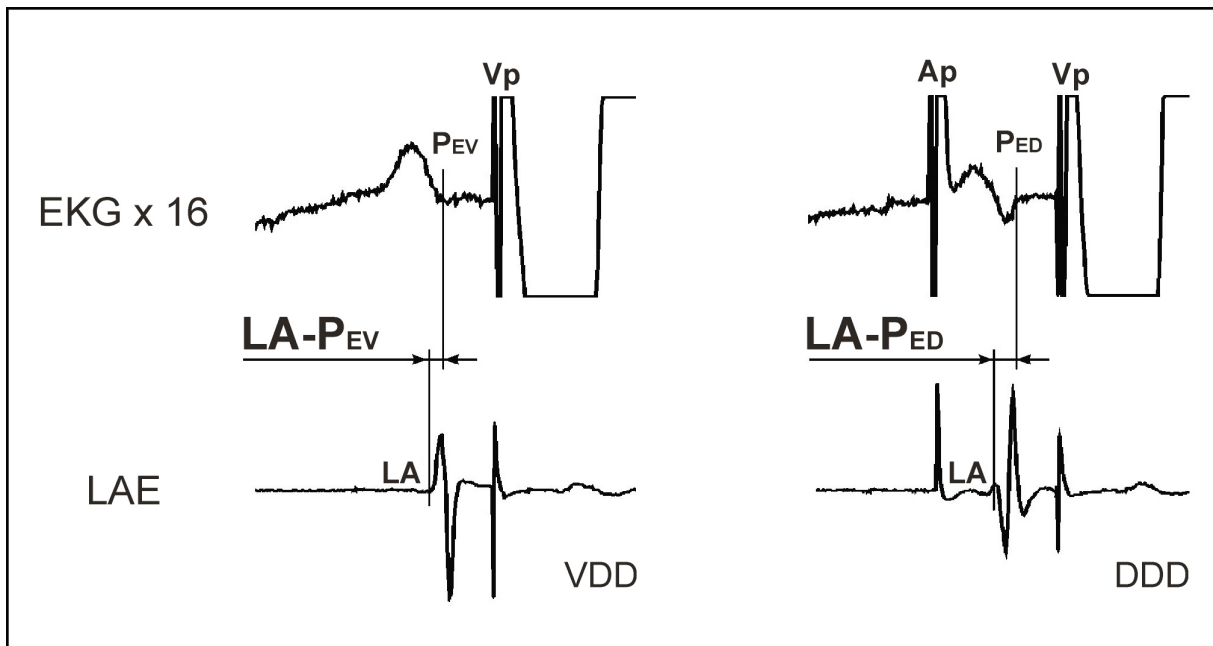


Abb. 10: Bestimmung des optimalen AV-Delays nach der Approximationsmethode nach Placke et al. [37]. Die Abbildung zeigt einen Ausschnitt einer elektrischen Herzaktion in einem Oberflächen-EKG (16-fach vergrößert) sowie das zugehörige transösophageale, linksatriale Elektrogramm im VDD- und DDD-Betrieb. Dabei stellt LA-PE die Differenz zwischen dem Beginn der linksatrialen Deflektion für VDD- bzw. DDD-Stimulation und dem Ende der P-Welle im Oberflächen-EKG dar.

Dazu wurde an 56 Patienten das Intervall zwischen dem Ende der P-Welle (PEV bzw. PED) in einer nach guter Erkennbarkeit der P-Welle aus den Ableitungen I bis III ausgewählten und zusätzlich 16-fach verstärkten Oberflächen-EKG-Ableitung und dem Beginn der linksatrialen Deflektion (LA) in LAE bei VDD- (links) und DDD-Stimulation (rechts) bestimmt. Dieses betrug im Mittel 20 ms [37].

Die elektromechanische Determinante wird nach von Knorre und Ismer et al. [38] bei Patienten mit AV-Block im Mittel mit 70 ms approximiert. Vom Beginn der linksatrialen Deflektion bis zum Ende der P-Welle vergehen nach Placke et al. etwa 50 ms. Die sich daraus ergebende Differenz von 20 ms zwischen P-Wellen-Ende und ventrikulärem Spike lässt sich als Orientierungswert verwenden, wenn keinerlei andere Möglichkeiten zur Bestimmung des AV-Delays vorhanden sind. Danach ergibt sich nach Placke et al. [37]

$$\mathbf{AVD = AVD_{\text{aktuell}} + 20 \text{ ms} - PE-Vp.}$$

Da die zeitliche Stellung der R-Zacke in den EKG-Ableitungen unterschiedlich sein kann, der ventrikuläre Spike sich jedoch als scharfe Messmarke abbildet, hat dieses gegenüber der von Koglek [36] vorgeschlagenen Methode einen messtechnischen Vorteil. Da bei unipolarer Stimulation der Ventrikelstimulus zumeist als deutlich sichtbare Zeitmarke erscheint, hat der Anwender nur das Ende der P-Welle klar zu definieren.

1.3.4.4 AV-Delay Approximation nach Pomsel

An der Universität Marburg wurden im Rahmen einer AV-Zeit Optimierungsuntersuchung bei Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA-Klassifikation I und II echo- und elektrokardiografisch an zwei Schrittmachertypen (Typ Chorum und Talent der Firma Ela Medical) Messungen durchgeführt. Nach deren Auswertung folgert Pomsel [39] einen Zusammenhang zwischen dem optimalen AV-Delay und der individuellen Dauer der Vorhof- und Kammeraktion im Oberflächen-EKG sowie der Dauer der A-Welle im transmitralen Fluss. Er approximiert die optimalen AV-Delays mittels einer empirischen Größengleichung aus Messwerten für die Dauer der P-Welle, das atriale Trigger-Delay sowie der Dauer der A-Welle und des QRS-Komplexes [39].

Der Autor geht davon aus, dass die Dauer der isovolumetrischen Kontraktion mit 29 % des QRS-Komplexes angenähert werden kann und die A-Welle im mitralen Fluss nach 90 % der dem AV-Delay Trigger folgenden Zeitdauer bis zum Ende der P-Welle beginnt [39].

Alle Variablen lassen sich im Oberflächen-EKG und im transmitralen Fluss vermessen. Sofern letzteres nicht möglich ist, soll alternativ ein Mittelwert von 160 ms [39] für die Dauer der A-Welle angenommen werden. Die folgende Abbildung demonstriert die Vermessung der einzelnen Zeitintervalle, woraus sich nach Pomsel et al. [39] für ein optimales AV-Delay ergibt

$$\mathbf{AVD_{opt} = 0,9 P - \Delta T + A - 0,71 QRS.}$$

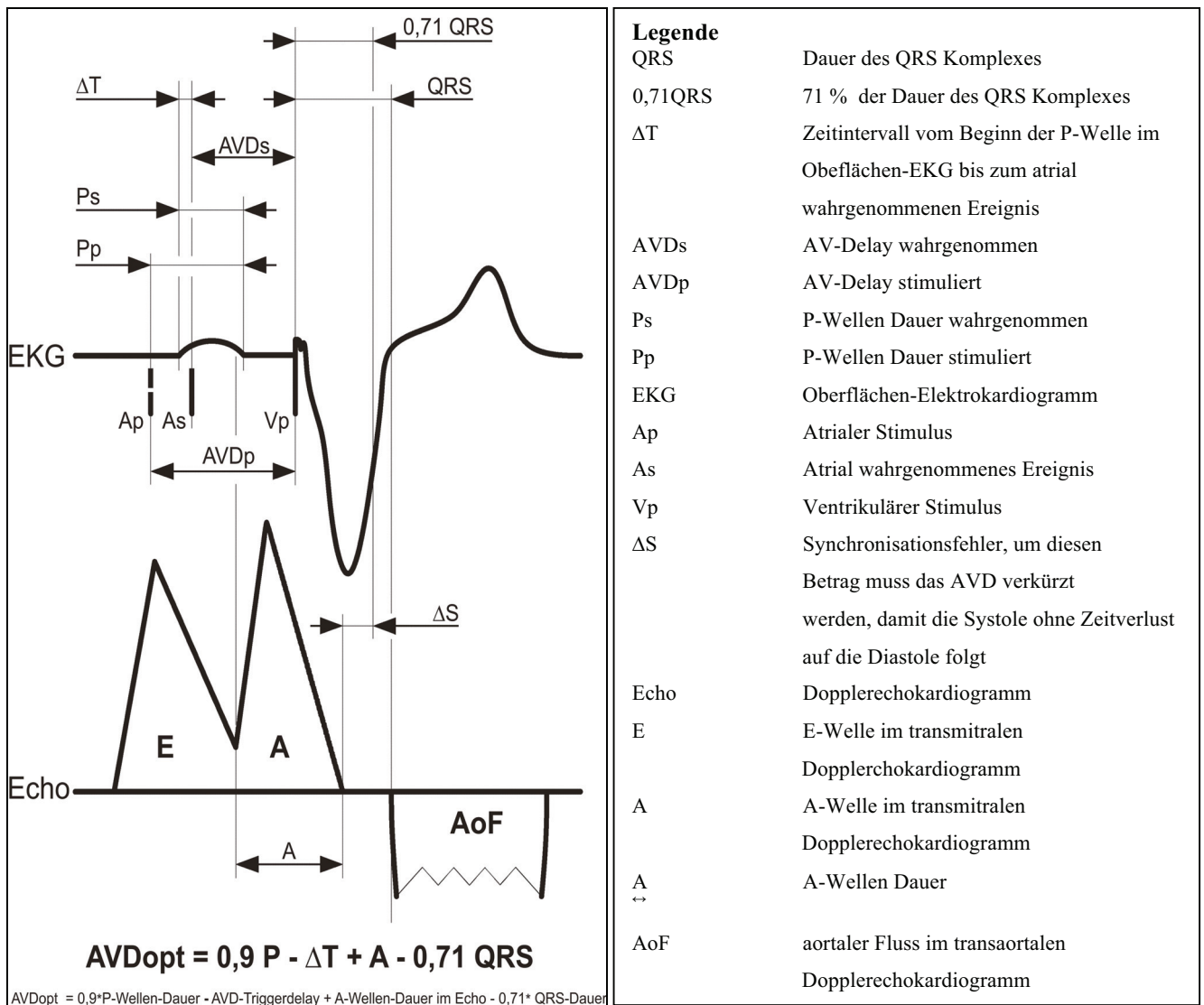


Abb. 11: Bestimmung des optimalen AV-Delays nach Pomsel [39]. Die Abbildung zeigt einen Ausschnitt einer elektrischen Herzaktion im Oberflächen-EKG sowie das zugehörige TMF mit eingezeichneten gemessenen und berechneten Zeitintervallen.

1.3.5 AV-Delay Optimierung mit Programmiergeräteoptionen

Im Rahmen der normalen Schrittmachernachsorge stehen die verwendbaren Methoden routinemäßig allerdings nicht zur Verfügung.

Um möglichst viele Patienten von der AV-Delay Optimierung profitieren zu lassen, wäre eine Integration geeigneter Methoden in Programmiergeräte eine Möglichkeit, individuelle AV-Delay Optimierung bei Patienten mit physiologischen antibradykarden und biventrikulären Schrittmachern in der routinemäßigen Schrittmachernachsorge durchzuführen [9]. Verschiedene Möglichkeiten sind hierzu bereits realisiert:

1.3.5.1 Manuelle Programmeroptionen zur AV-Delay Optimierung

Die Methode der Approximation des hämodynamisch optimalen AV-Delays mittels des LAE eignet sich aufgrund ihrer methodischen und apparativen Einfachheit und der schnellen Durchführbarkeit besonders für eine Integration in Programmiergeräte [9]. Sie konnte daher in zwei Programmern einer Firma implementiert werden:

1.3.5.1.1 Linkatriale Ableitung am EPR 1000

Auf Empfehlung der Universität Rostock wurde in den Programmer EPR 1000 der Firma Biotronik eine Möglichkeit zur Butterworth-Hochpassgefilterten linksatrialen Ösophagusableitung integriert. Dazu wurde eine Softwareoption "Ösophagus-Filter" in die Standardprogrammersoftware eingefügt. Zu ihrer Nutzung wird eine bipolare Ösophaguselektrode über das Patientenkabel direkt an die Oberflächen-EKG-Leitungen der Ableitung I am Programmiergerät angeschlossen. Nach Aktivierung des Filters (Menüoption „Ösophagus 40 Hz“) wird die bipolare Butterworth-Hochpassgefilterte Ösophagusableitung anstelle des Oberflächen-EKGs dargestellt. Sie kann bei Biotronik-Schrittmachern bei aufliegendem Telemetriekopf zusammen mit dem Markerkanal und den telemetrierten Elektrogrammen (insbesondere dem der Vorhofelektrode) simultan dargestellt und vermessen werden und lässt sich im Ausdruck dokumentieren [9].

1.3.5.1.2 Linkatriale Ableitung am ICS 3000

Eine Weiterentwicklung des EPR 1000 stellt das Programmiergerät Biotronik ICS 3000 dar. Auch hier wurde auf Rostocker Initiative hin standardgemäß eine Option zur bipolaren Butterworth-Hochpassgefilterten Ösophagusableitung integriert [32]. Für ihre Nutzung ist lediglich eine bipolare Ösophaguselektrode (z. B. TOslim, Dr. Osypka GmbH, Rheinfelden) zu applizieren und an die dafür vorgesehenen Elektroden eines speziellen EKG-Kabels am Programmer anzuschließen [32]. Die gefilterte linksatriale (Ösophagus-) Ableitung wird beim ICS 3000 zusammen mit einem dreikanaligen Oberflächen-EKG, den intrakardialen Ableitungen des rechten Atriums (A), des rechten Ventrikels (RV), des linken Ventrikels (LV) sowie einem Markerkanal auf dem Monitor dargestellt.

Die eingelesenen Elektrogramme lassen sich entweder in Echtzeit ausdrucken oder über eine Freeze-Funktion speichern. Scrollen ermöglicht dann die Auswahl eines Ausschnittes, der zeitlich und in der Amplitude den Messerfordernissen angepasst werden kann. Die Vermessung

erfolgt mittels zweier Calliper, die zusammen mit der Größe des gemessenen Intervalls auch im Ausdruck erscheinen [9, 40, 41].

Der entscheidende Vorteil dieser in Programmiergeräte implementierten Softwarelösung für die Routineanwendung besteht darin, dass für das Verfahren außer der Ösophaguselektrode keinerlei zusätzliches Equipment benötigt wird [9]. Ein weiterer Vorteil dieser in den Programmierer ICS 3000 implementierten Software ist der, dass die Nutzbarkeit keinesfalls auf Biotronik-Implantate beschränkt ist [9]. Bei Anwendung an Patienten mit Biotronik-Implantaten stehen lediglich zusätzlich zum LAE telemetrische Herzschrittmachersignale zur Verfügung. Durch die implementierte LAE-Darstellung kann der ICS 3000 als universeller LAE-Monitor mit Freeze-Funktion und Ausdruck genutzt werden [9]. Er kann somit bei Schrittmachern beliebiger Fabrikate und Hersteller in der Routine-Nachsorge eingesetzt werden. Die Nutzbarkeit ist dabei nicht auf die Approximation des AV-Delays beschränkt. Auch eignet er sich als LAE-Monitor für Vorhofreizschwellenmessungen und im Rahmen der Rhythmusdifferenzierung [9].

1.3.5.2 Automatische Programmieroptionen zur AV-Delay Optimierung

1.3.5.2.1 AV-Delay Optimierung mittels Peak Endocardial Acceleration

Ein semiautomatisches Verfahren zur Approximation des hämodynamisch optimalen AV-Delays auf der Basis eines "Peak Endocardial Acceleration" (PEA) Beschleunigungssensors in der Spitze der ventrikulären Elektrode steht derzeit beim Schrittmachersystem Sorin MiniBest/MiniLiving zur Verfügung [9]. Bei einem seriellen „AV-Scan“ wird das wirksame AV-Delay automatisch stufenweise verändert. Auf jeder AV-Delay Stufe wird die mit dem Herzschrittmacher erfasste PEA-Messgröße von jeweils mindestens 10 bis maximal 100 Herzschlägen gespeichert und in Abhängigkeit vom AV-Delay grafisch dargestellt. Im typischen Verlauf einer im VDD- oder DDD-Betrieb aufgenommenen Kurve der PEA-Mittelwerte in Abhängigkeit vom AV-Delay deutet dann der Beginn des Übergangs in ein Plateau mit niedrigen PEA-Amplituden den Nutzer auf das optimale AV-Delay hin [9, 42-45].

Die Durchführung eines kompletten semiautomatischen AV-Delay Scans für VDD- und DDD-Stimulation nimmt bereits bei der Erfassung von nur 10 Aktionen pro AV-Delay Stufe insgesamt etwa 6 Minuten in Anspruch [9].

1.3.5.2.2 AV-Delay Optimierung mittels ExpertEase

Auch der ExpertEase for Heart Failure plus (EEHF+) ist ein Algorithmus zur Optimierung des AV-Delays. Diese elektrogrammbasierte Methode basiert auf der Vermessung des intrinsisch wahrgenommenen und stimulierten AV-Delays im IEGM sowie der QRS-Dauer im Oberflächen-EKG. Zur Vermessung der QRS-Dauer werden die Ableitungen II, V1 oder V6 herangezogen. Die Berechnung daraus erfolgt für das optimale AVD im VDD-Betrieb nach folgender Formel [45]

$$\text{Optimales AVD (VDD)} = K1 \times \text{QRS} + K2 \times \text{AVD (intrinsisch)} + K3.$$

Die Berechnung für das optimale AVD im DDD-Modus erfolgt nach der Formel [45]

$$\text{Optimales AVD (DDD)} = K \times \text{QRS} + K2 \times \text{AVD (stimuliert)} + K3,$$

wobei AVD (intrinsisch) das wahrgenommene AVD darstellt, also nach unserer Nomenklatur die Zeit vom A-Sense-Marker (As) bis zum V-Sense-Marker (Vs). Das AVD (stimuliert) ist das stimulierte AVD, also beginnt es bei Ap und endet bei Vp. K steht für spezifische Koeffizienten, die bei nicht ganz optimaler Elektrodenposition der LV-Elektrode näherungsweise geändert und in die Formel eingebracht werden.

Diese Methode ist zurzeit anwendbar für Patienten im Sinusrhythmus mit einer QRS-Breite von 120 ms, einer intakten AV-Überleitung sowie einem intrinsischen AVD zwischen 100 und 400 ms. Im Rahmen einer prospektiven Studie wurde diese von Gold et al. [45, 46] mit invasiven Messungen der LV dP/dt verglichen. Dabei kam es zu einer signifikant höheren Übereinstimmung von EEHF+ und der invasiven Messung als mit den echobasierten Methoden oder nominal-empirischen Werten für das AVD [45, 46].

Das EEHF+ kann manuell als auch automatisch durchgeführt werden und berücksichtigt die Elektrodenposition und ermöglicht, sowohl wahrgenommene als auch das stimulierte AV-Delay zu optimieren [45].

Dennoch gilt es nach Butter et al. abzuwarten, inwiefern diese automatischen Programmieranschläge eine individuelle Optimierung ersetzen können [47].

1.3.5.2.3 AV-Delay Optimierung mittels QuickOpt

Die IEGM-basierte Optimierungsmethode **QuickOpt der Firma St. Jude Medical** ist ein nichtinvasives Verfahren mit dem Ziel, optimale AV-, PV- und VV-Intervalle zur CRT-Optimierung aus der automatisierten Vermessung intrakardialer Zeitintervalle am Programmer zu bestimmen.

Der QuickOpt Algorithmus setzt voraus, dass über eine rechtsatriale Elektrode sowohl die rechts- als auch die linksatriale Aktivität erfasst werden kann. Die Summe aus beiden Anteilen muss dann als Dauer der atrialen Deflektion im AIEGM erfassbar sein und bildet den Ausgangspunkt zur Berechnung des optimalen AV-Delays für VDD-Stimulation. Der optimale Wert für DDD-Stimulation wird daraus unter Addition einer Konstanten gebildet [48-51].

Zusätzlich beinhaltet der QuickOpt Algorithmus auch eine Methode zur Optimierung des VV-Delays. Es wird aus der automatisch gemessenen Verzögerung zwischen der Depolarisation des rechten und linken Ventrikels berechnet [48-51].

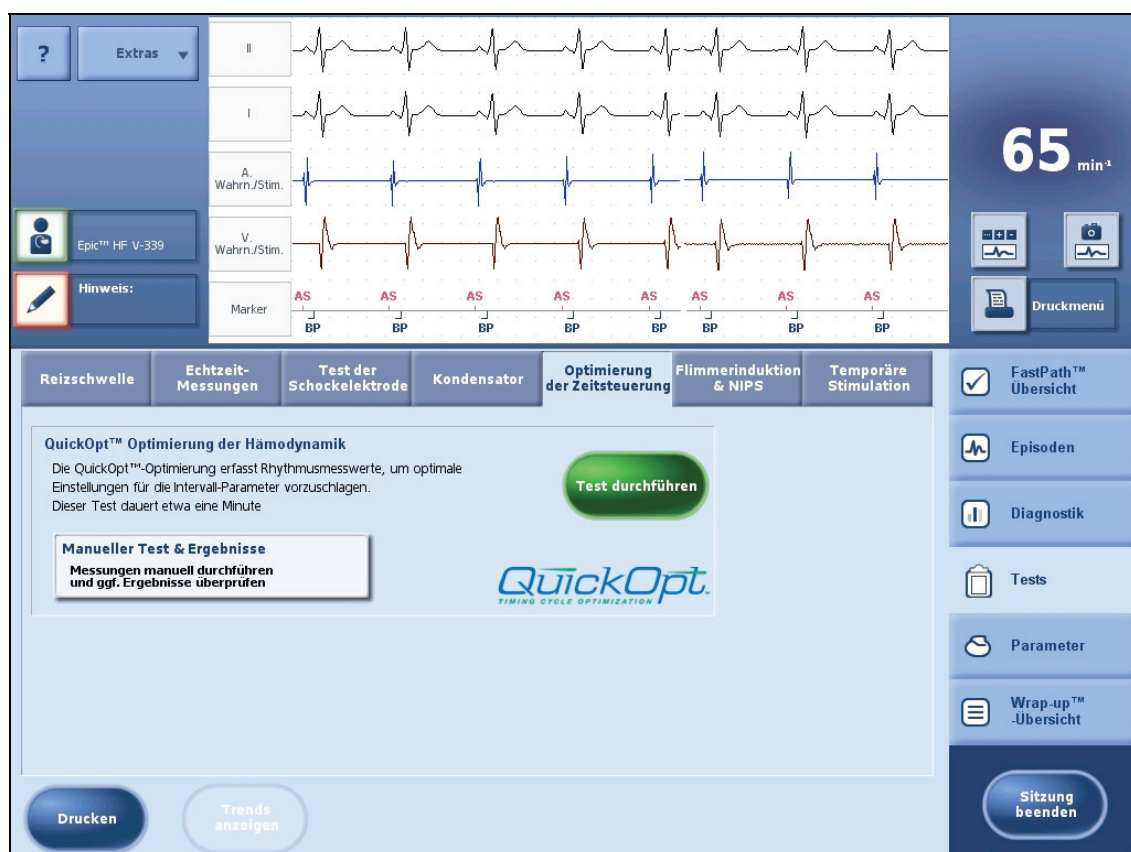


Abb. 12: Bildschirmausdruck eines St. Jude Medical Programmers im Startmenü. Der Test kann hier manuell, einzeln oder automatisch durchgeführt werden. Im oberen Teil werden zwei Oberflächen-EKG-Ableitungen, ein Kanal für das atriale und ein Kanal für das ventrikuläre Elektrogramm sowie ein Markerkanal in Echtzeit dargestellt. Weiterhin werden oben rechts die Herzfrequenz sowie die Möglichkeit des Druckens auf dem Touchscreen angezeigt.

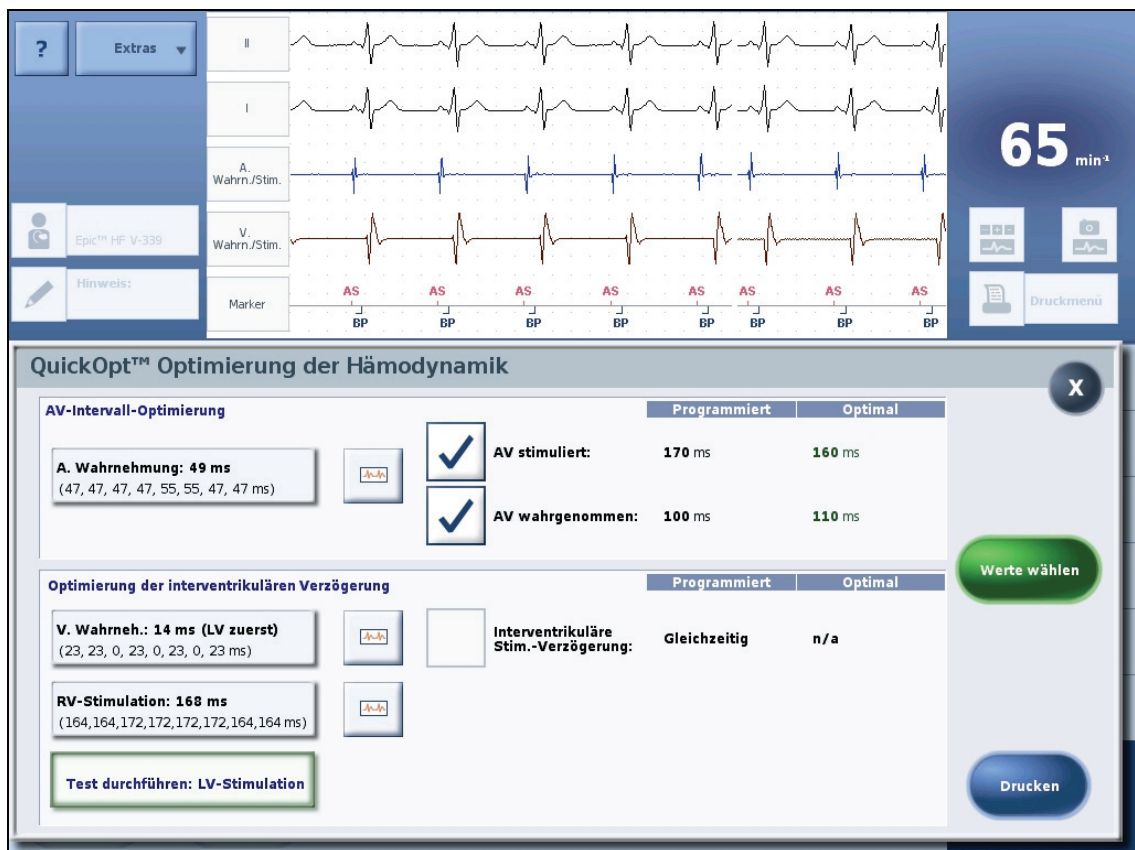


Abb. 13: Bildschirmausdruck eines St. Jude Medical Programmers im Ausgabemenü (in der unteren Bildhälfte) nach Durchführung des QuickOpt Algorithmus.

1.3.6 Mathematische Beziehungen zwischen AV-Delay Formeln

Die vorangegangenen Abschnitte verdeutlichen, dass sich aus der mehrfach validierten Rostocker AV-Delay Definition

$$AVD = IACT + LA-EAClang - Vp-EACKurz \quad (\text{Rostocker AV-Delay Definition})$$

der derzeitige Goldstandard der diastolischen AV-Delay Optimierung mathematisch herleiten lässt:

Mit der Folge des Verlusts der Information zur Dauer des für die jeweilige Betriebsart gültigen interatrialen Zeitintervalls kann die Summe $IACT + LA-EAClang$ auch als Summe der Zeitintervalle $AVDIang + Vp-EAClang$ geschrieben werden. $AVDIang$ ist dabei die Dauer des unphysiologisch lang programmierten AV-Delays, $Vp-EAClang$ das darunter zu messende Intervall zwischen dem ventrikulären Stimulus Vp und dem Ende des linksatrialen Beitrags zur linksventrikulären Füllung $EAClang$, welches sich im transmitralen Fluss als Ende der A-Welle zeigt. Wird diese Darstellung gewählt, muss folglich als Messpunkt stets ein ventrikulärer

Stimulus vorhanden sein, von dem aus das Intervall Vp-EAClang zu messen ist. Dieses entspricht dem Gedanken von Ritter et al. [52]:

$$AVD = AVD_{\text{lang}} + Vp\text{-EAC}_{\text{lang}} - Vp\text{-EAC}_{\text{kurz}} \quad (\text{Ritter AV-Delay Gleichung})$$

Diese Darstellung bedeutet aber, dass die Rittermethode als Goldstandard der AV-Delay Optimierung gegenüber der Rostocker AV-Delay Definition nicht nur keine Informationen zu den interatrialen Zeitintervallen liefern kann, sondern auch im Falle einer intrinsischen Überleitung, d. h. bei Fehlen eines ventrikulären Stimulus, kein Ergebnis zulässt.

Sofern die interatrialen Zeitintervalle mit Hilfe einer Ösophagusableitung gemessen werden können, gelingt eine Approximation der individuell optimalen AV-Intervalle, indem der individuelle elektromechanische Anteil des AV-Delays durch den Mittelwert eines Patientenkollektivs ersetzt wird. Die Untersuchungen durch von Knorre [11] und Ismer [21] zeigten, dass dieser bei Patienten mit AV-Block und uneingeschränkter linksventrikulärer Funktion ca. 70 ms, bei CRT-Patienten ca. 50 ms beträgt. Somit kann für eine AV-Delay Approximation die individuelle exakte Messung der interatrialen Leitungszeit mit dem mittleren elektromechanischen Intervall der jeweiligen Patienten-Gruppe kombiniert werden. Damit ergibt sich:

- $AVD = IACT + 70 \text{ ms}$ bei Patienten mit unbeeinträchtigter linksventrikulärer Funktion
- $AVD = IACT + 50 \text{ ms}$ bei CRT-Patienten (Rostocker AV-Delay Approximationen)

Die interatrialen Zeitintervalle haben dabei individuelle, bei VDD- und DDD-Stimulation in der Regel deutlich unterschiedliche Werte.

1.3.7 Zielstellungen

Für die praktische Anwendung ist die methodische Einfachheit einer Methode von Bedeutung. Der entscheidende Vorteil der Rostocker Approximation besteht in ihrer einfachen Realisierbarkeit. Sie erfordern allein die transösophageale Ableitung und Filterung eines linksatrialen Elektrogramms.

Unter der Zielstellung einer vollautomatischen AV-Delay Optimierung ist es vorteilhaft, die notwendigen elektrokardiografischen Messungen über das Implantat zu tätigen. Damit wird der in der Herzschrittmachernachsorge tätige Arzt in die Lage versetzt, mit geringem Aufwand eine unkomplizierte und unter hämodynamischen Gesichtspunkten optimale individuelle Herzschrittmacher- und Defibrillatorprogrammierung vorzunehmen. Die Industrie hat diesen Gedanken aufgegriffen. Mit QuickOpt wurde von der Firma St. Jude Medical der derzeit einzige rein elektrokardiogrammbasierte Algorithmus zur AV-Delay Optimierung bereitgestellt. Ob auch dieser Algorithmus aus der Rostocker Formel abgeleitet werden kann, lässt sich prüfen, wenn die ihm unterliegenden Messverfahren und Bestimmungsgleichungen bekannt sind. Dieses kann am besten mittels in-vitro Untersuchungen am Herzrhythmusmodell erfolgen. Sie könnten Aussagen zu der über das Implantat erzielbaren Messgenauigkeit geben. Hierzu lagen zum Zeitpunkt der Aufgabenstellung keine vertrauenswürdigen Angaben vor.

Aus dem Dargelegten ergaben sich für diese Arbeit folgende Zielstellungen:

1. Der Algorithmus und die Genauigkeit der Messwerterfassung des derzeit einzigen elektrokardiogrammbasierten automatischen Algorithmus QuickOpt für die AV-Delay Optimierung waren in-vitro mittels eines Herzrhythmusmodells zu untersuchen.
2. Die in-vitro Beobachtungen waren mit in-vivo Messungen zu vergleichen.
3. Gegebenenfalls war nach weiteren Möglichkeiten zur AV-Delay Approximation anhand von über CRT-Implantate erfassbaren Elektrokardiogrammen zu suchen.

2 Material und Methoden

2.1 In-vitro Untersuchungen am Herzrhythmusmodell

2.1.1 Gerätetechnik:

Die in diesem Teil der Arbeit beschriebenen in-vitro Messungen wurden mit dem Herzrhythmusimulator ARSI-4 (S/N 069.010) der Firma HKP Entwicklungsgesellschaft mbH (Bannewitz, Deutschland) durchgeführt. Es handelt sich um einen für industrielle Zwecke entwickelten interaktiven 4-Kammer-Rhythmusimulator. Mit ihm kann die Reaktion implantierbarer Defibrillatoren (AICD) und Herzschrittmacher (PM) auf physiologische und pathologische Herzrhythmen getestet werden.

Der Simulator besteht aus zwei Komponenten, der Basicunit ARSI-4 und dem Defiadapter DFS-4. Die Basicunit realisiert die Rhythmus- und Parameterwahl sowie die Verbindung zum Oberflächen-EKG-Ausgang. Der Defibrillatoradapter wird über eine 15-polige Verbindungsleitung mit der Basicunit verbunden und dient dem Anschluss des zu prüfenden Defibrillators oder Herzschrittmachers. Das zu untersuchende Implantat wird dazu unter einen Federadapter geklemmt, der gleichzeitig den elektrischen Gehäuseanschluss bildet.

Der Simulator startet nach dem Einschalten automatisch. Die rote QRS-Indikator-LED blinkt dabei im Rhythmus der simulierten Herzfrequenz. Das voreingestellte Rhythmusprogramm 1 (normaler Sinusrhythmus) hat die folgenden Parameter [53]:

- Herzfrequenz = 65/ min
- PQ = 90 ms
- VA (retrograde Leitungszeit) = 190 ms
- ciVC (Kopplungsintervall VES) = 300 ms
- ciSC (Kopplungsintervall SVES) = 400 ms
- Resp (respiratorische Sinusarrhythmie) off
- 50 Hz (Netzbrummen) off
- Trem (Muskelartefakte) off.

Die Ausgabesignale des ARSI-4 Simulators können wie in der Abbildung 14 gezeigt zum Beispiel an einem EP-Labsystem dargestellt werden. Dabei simuliert der erste Kanal eine Ableitung des Oberflächen-EKGs, der zweite Kanal das rechtsatriale Signal. In Kanal drei werden rechtsventrikuläre, in Kanal vier linksventrikuläre Deflektionen simuliert.

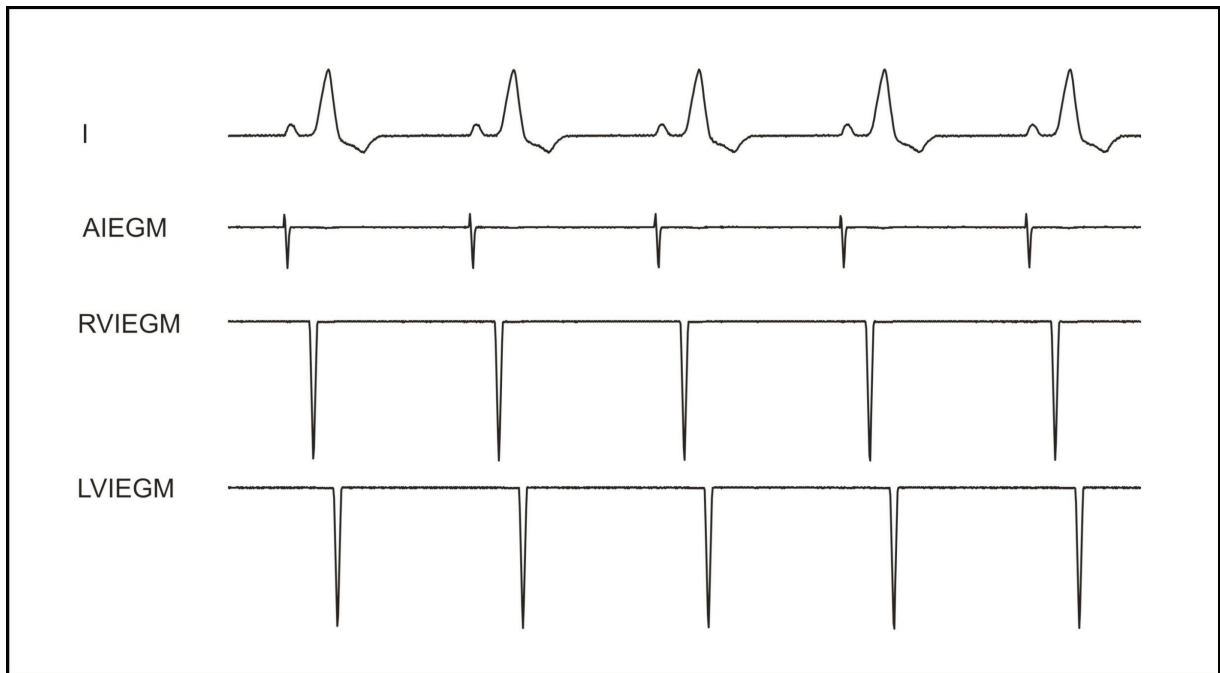


Abb. 14: Demonstration der Ausgabesignale des ARSI-4 Simulators: Oberflächen-EKG (Ableitung I), atriales (AIEGM) sowie rechts-(RVIEGM) und linksventrikuläres (LVIEGM) Signal in der Einstellung Sinusrhythmus bei einem eingestellten Linksschenkelblock. Dieser wird durch die zeitlich verzögerte Deflektion von LV gegenüber RV verdeutlicht.

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden in-vitro Messungen erfolgten an einem implantierbaren Defibrillator vom Typ EPIC HF, Atlas Modell V-339 (S/N 272995) von St. Jude Medical. Seine Programmierung wurde mit dem Programmierer Merlin (St. Jude Medical, Merlin Patient Care System, Model 3650, P/N 60002877-003, S/N 18775) vorgenommen.



Abb. 15: In-vitro Versuchsaufbau: Eingeschalteter St. Jude Medical Programmer mit Basicunit ARSI-4 Rhythmus-Simulator von HKP (links oben), zugehöriger Defibrillatoradapter und Telemetriekopf (vorne).

2.2 In-vitro Untersuchung des QuickOpt Algorithmus

Die über den Programmer der Firma St. Jude Medical bereitgestellte Option QuickOpt verspricht eine automatisierte Vermessung intrakardialer Zeitintervalle. Auf deren Grundlage werden individuelle AV- und PV-Intervalle für eine optimierte kardiale Resynchronisationstherapie empfohlen.

Dazu wird im Programmermenü „Tests“ die Option „Optimierung der Zeitsteuerung“ ausgewählt. Der Test kann entweder komplett vollautomatisch (durch Drücken der Schaltfläche „Test durchführen“, siehe Abbildung 16) oder durch eine manuelle Anwahl der Einzelmessungen (durch Drücken der Schaltfläche „Manueller Test & Ergebnisse“ und dann Anwahl des einzelnen Tests) durch den Benutzer ausgeführt werden.

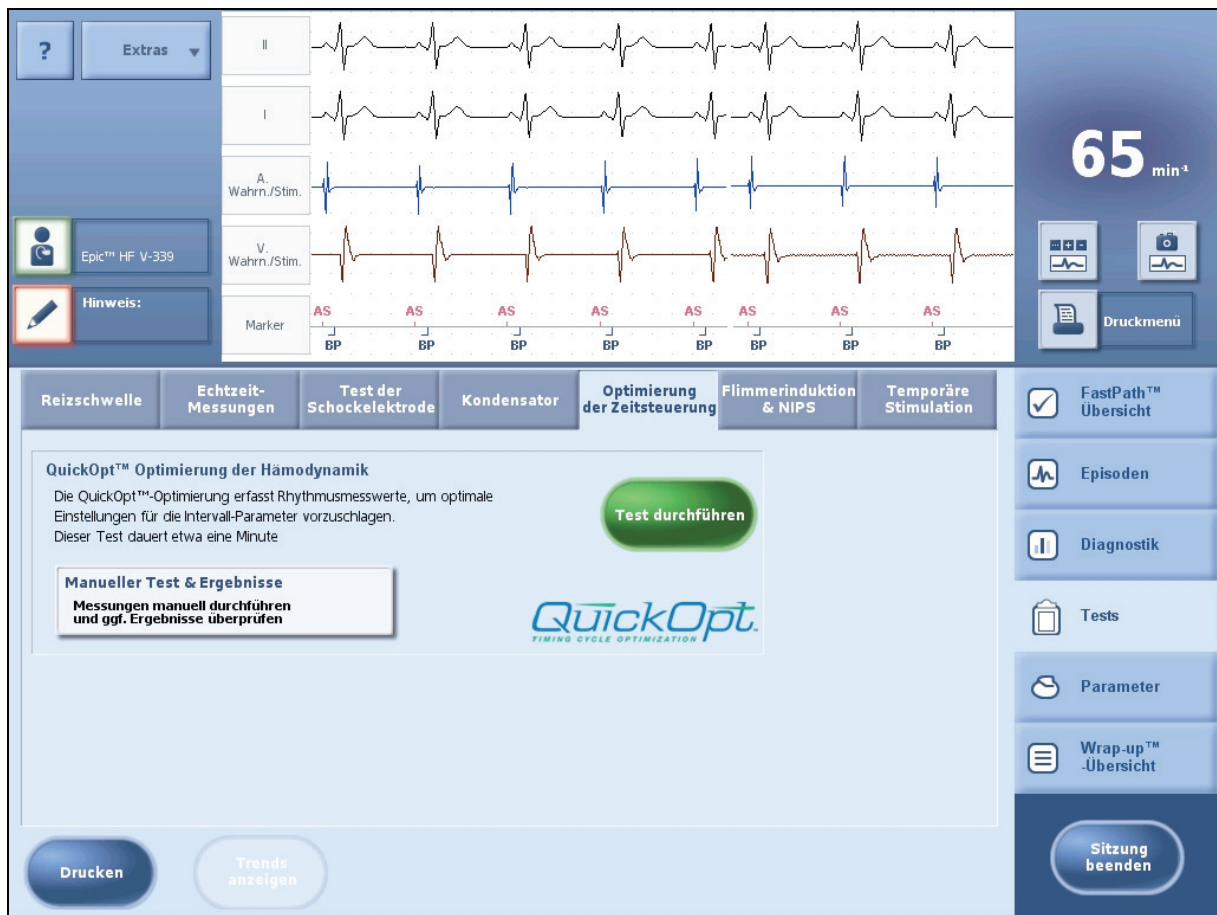


Abb. 16: Versuchsdurchführung: Bildschirmausdruck des St. Jude Medical Programmers im Startmenü des QuickOpt Algorithmus. Der Test kann hier manuell, einzeln oder automatisch durchgeführt werden. Im oberen Teil werden zwei Oberflächen-EKG-Ableitungen, ein Kanal für die atriale und ein Kanal für die ventrikuläre Amplitude sowie ein Markerkanal in Echtzeit dargestellt. In der unteren und rechten Hälfte erfolgt die Darstellung und Auswahlmöglichkeiten der normalen Programmerfunktionen. Die Screenshot- und die Druckfunktion oben rechts können jederzeit durchgeführt werden.

Jede vollständige Durchführung des QuickOpt Algorithmus zur AV- und VV-Delay Optimierung, aus der vier Messgrößen resultieren, beinhaltet die folgenden vier Tests [49]:

1. Test bei atrialer Wahrnehmung: Er erfolgt unter VDD-Stimulation mit einer voreingestellten Frequenz von 40 min⁻¹ und einem AV-Intervall von 300 ms. Unter dieser Einstellung wird die Dauer der vom Implantat erfassbaren atrialen Aktivität automatisch bestimmt.
2. Test bei ventrikulärer Wahrnehmung: Er erfolgt unter DDD-Stimulation mit einer voreingestellten Frequenz von 40 bis 60 min⁻¹ und einem AV-Intervall von 300 ms, unter dem das intrinsische interventrikuläre Intervall erhalten bleiben soll, um aus dem RV- und LVIEGM in getrennten Kanälen die Zeitdauer zwischen der rechts- und linksventrikulären Deflektion zu bestimmen.

3. Test bei rechtsventrikulärer Stimulation: Er erfolgt unter DDD-Stimulation mit einer Frequenz von 40 bis 60 min⁻¹ und einem AV-Intervall von 50 ms. Die interventrikuläre Überleitungszeit von rechts nach links wird beginnend mit der Stimulation des rechten Ventrikels als Zeitintervall bis zur Wahrnehmung der linksventrikulären Deflektion gemessen.
4. Test bei linksventrikulärer Stimulation: Er erfolgt unter DDD-Stimulation mit einer Frequenz von 40 bis 60 min⁻¹ und einem AV-Intervall von 50 ms. Die Überleitungszeit von links nach rechts wird beginnend mit der Stimulation des linken Ventrikels als Zeitintervall bis zur Wahrnehmung der rechtsventrikulären Deflektion gemessen.

2.2.1 Untersuchungen zum Einfluss der rechtsatrialen Amplitude

Beim QuickOpt Algorithmus soll mit Hilfe des Tests zur atrialen Wahrnehmung aus der Messung der Dauer der vom Implantat erfassbaren atrialen Aktivität eine Empfehlung für die zu programmierenden optimalen AV-Delays für VDD- und DDD-Stimulation gegeben werden. Atriale Amplituden können interindividuell unterschiedlich ausfallen und zeitlich schwanken [54-56]. Insofern war von Interesse, inwieweit die atriale Amplitude das Ergebnis der QuickOpt AV-Delay Empfehlung beeinflusst. Die Verteilung der in der Routine zu beobachtenden rechtsatrialen Amplituden wurde anhand der Aufzeichnungen der Schrittmacherdatenbank der Universität Rostock untersucht. Bei intraoperativen Messungen an 1499 Patienten, die ein vorhofbeteiligtes Implantat als AAI- oder DDD-System erhielten, fanden sich rechtsatriale Amplituden zwischen 0,2 und 9 mV (Abb. 17) bei einem Mittelwert von 2,5 mV und einer Standardabweichung von $\pm 1,2$ mV.

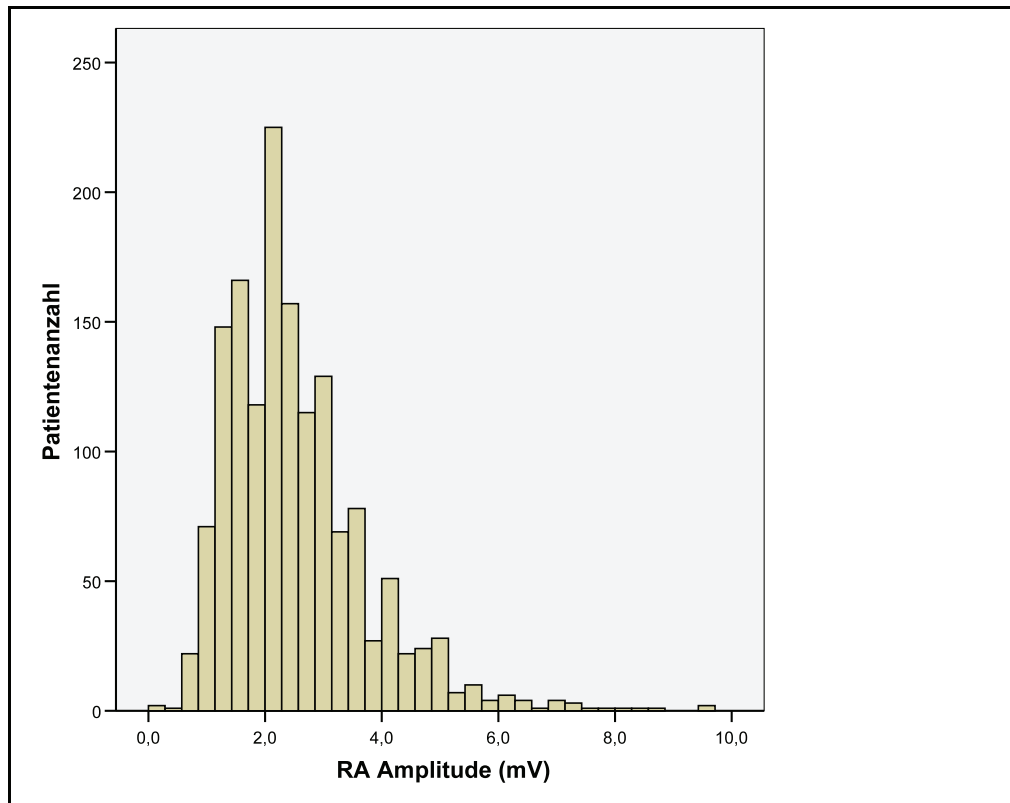


Abb. 17: Intraoperativ während der Aggregatimplantation an der Universität Rostock gemessene rechtsatriale Amplituden von 1499 Patienten.

Hiervon ausgehend simulierten wir die AV-Delay Optimierung mittels QuickOpt an dem Herzrhythmusmodell für unterschiedliche (rechtsatriale) Vorhofamplituden (RA).

Dazu wurden bei einer Frequenz von 65 min⁻¹ und einer PQ-Dauer von 130 ms nacheinander rechtsatriale Amplituden von 0,3; 0,5; 0,9; 1,2; 1,8; 2,2; 2,9 und > 3 mV eingestellt. Die maximale Amplitude ist mit > 3 mV angegeben. Sie kann nicht genau quantifiziert werden.

An dem Implantat wurde eine simultane biventrikuläre DDD-Stimulation mit einer Frequenz von 40 min⁻¹ und ein AV-Delay von 300 ms programmiert.

Die atriale Wahrnehmung des Implantats wurde in zwei Versuchsreihen nacheinander auf „automatisch“ und „konstant“ programmiert. Die Messungen im Wahrnehmungsmodus „automatisch“ wurden mit einer maximalen Empfindlichkeit von 0,2 und 0,5 mV, im Modus „konstant“ beginnend bei 0,2 mV sequenziell in 0,1 mV Stufung bis 1,0 mV durchgeführt.

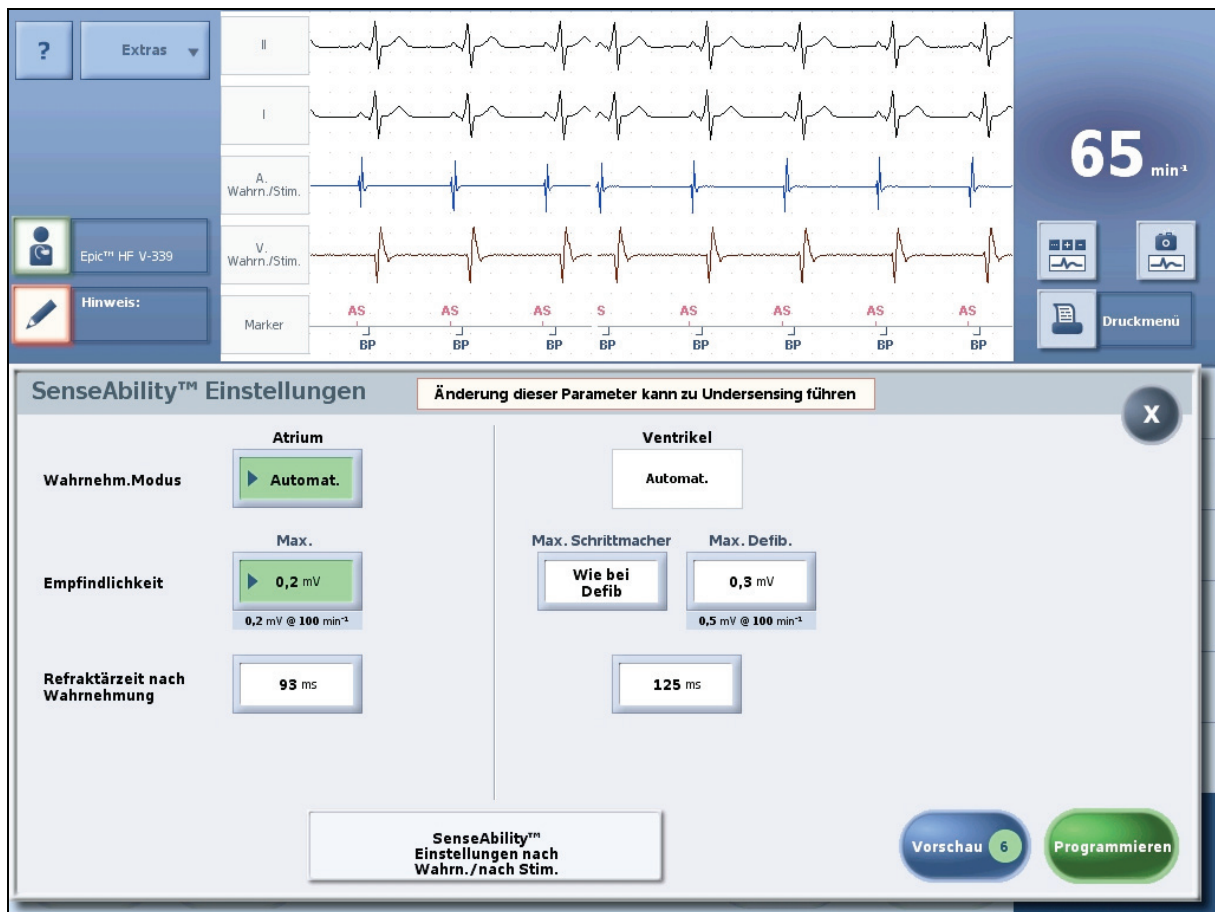


Abb. 18: Screenshot des St. Jude Medical Programmers mit dem Menü zur Einstellung der Schrittmacherempfindlichkeit.

Unter jeder Einstellung wurde für alle an dem Herzrhythmusmodell möglichen RA-Amplituden zwischen 0,3 mV und > 3 mV der QuickOpt Algorithmus angewandt. Die Ergebnisse wurden vom Programmierer einzeln und als Mittelwert ausgegeben. Zusätzlich wurden die zu diesem aktuellen Zeitpunkt bestehenden und die auf der Grundlage der automatischen Messungen empfohlenen optimierten AV-Delays für den VDD- und DDD-Betrieb angezeigt.

2.2.2 Untersuchungen zum Einfluss der Herzfrequenz

Da die Messung der Dauer der vom Implantat erfassbaren atrialen Aktivität unter VDD-Stimulation bei der individuellen Sinusfrequenz erfolgt, war auch der Einfluss der Herzfrequenz auf das Messergebnis des QuickOpt Algorithmus zu untersuchen.

In Anlehnung an die häufigste Routineeinstellung erfolgten diese Messungen bei einer am Implantat programmierten konstanten atrialen Empfindlichkeit von 0,5 mV. Die bei Herzschrittmacherimplantationen an der Universität Rostock mit einem Reizschwellenmessgerät (von Biotronik) intraoperativ gemessene mittlere Vorhofamplitude

beträgt im Mittel 2,5 mV (Abb. 17). Die an dem Herzrhythmusmodell wählbaren Vorhofamplituden von 2,2 und 2,9 mV kamen diesem Mittelwert am nächsten.

Die Frequenzvariation wurde ebenfalls unter praktischen Gesichtspunkten im Bereich von 60 bis 140 min⁻¹ ausgewählt. Die Untersuchungen erfolgten dabei mit diskreten, simulierten Herzfrequenzen von 60, 70, 80, 100, 120 und 140 min⁻¹.

Unter diesen Einstellungen wurde der QuickOpt Algorithmus mehrfach angewandt. Somit erhielten wir für jede der oben angegebenen Frequenzen drei Messreihen mit jeweils acht sequenziellen Messungen. Alle Messungen erfolgten unter einer simultanen atrio-biventrikulären (DDD-) Stimulation mit einem AV-Delay von 300 ms für Vorhofwahrnehmung und Vorhofstimulation.

Die Ergebnisse für die Vorhofamplituden von 2,2 mV und 2,9 mV und für jede Frequenz wurden sowohl einzeln als auch als Mittelwert am Programmierbildschirm ausgegeben. Zusätzlich erschienen dort die aktuell programmierten und die empfohlenen optimierten AV-Delays für den VDD- und DDD-Betrieb.

2.2.3 Untersuchung zur Messung der linksventrikulären Latenzzeit

Der QuickOpt Algorithmus empfiehlt neben der Dauer des optimierten AV-Delays auch die Dauer des optimierten VV-Delays. Da uns zur Bestimmung des Letzteren keine validierte Vergleichsmethode zur Verfügung stand, wurde die VV-Delay Optimierung in dieser Arbeit nicht berücksichtigt.

2.3 In-vivo Beobachtung am QuickOpt Algorithmus

Inwieweit die Ergebnisse der in-vitro Versuchsreihen am QuickOpt Algorithmus in der Routine zum Tragen kommen, sollte durch in-vivo Beobachtungen unter praktischen Bedingungen geklärt werden. Im Rahmen der Wissenschaftskooperationen, die die Universität Rostock mit anderen Einrichtungen unterhält, wurden eigene Daten zum QuickOpt Algorithmus am Asklepios Klinikum Uckermark (Schwedt), der Frankenwaldklinik in Kronach (Innere Medizin I), der Universität Jena (Klinik für Innere Medizin I) und dem Klinikum Karlsburg (Klinik für Kardiologie) erhoben. Diese Untersuchungen betrafen 21 Patienten (w: 7, m: 14, Alter: 52 bis 81 Jahre bei einem Mittelwert von $70,0 \pm 6,7$ Jahre, NYHA III-IV) mit einem Atlas+HF System. In diesen Fällen wurden die Messungen unabhängig vom Implantationsdatum bei routinemäßigen Schrittmacherkontrollen mit eingeschlossener AV-Delay Optimierung durchgeführt und mit dem Ergebnis der Echo AV-Delay Optimierung verglichen.

2.3.1 In-vivo Verlaufsbeobachtung zur QuickOpt Empfehlung

Eine Verlaufsbeobachtung über einen Zeitraum von sechs Monaten gelang an der einzigen Patientin (67 Jahre, chronische Herzinsuffizienz NYHA IV), der im Zeitraum von Februar bis August 2008 an der Universität Rostock ein St. Jude Medical Atlas HF System mit QuickOpt Algorithmus implantiert wurde. Die QuickOpt Prozedur wurde dazu im Rahmen der normalen Schrittmacherkontrollen postoperativ, an Tag eins und Tag zwei sowie nach fünf, zwölf und 23 Wochen nach der Implantation ausgeführt.

2.4 Statistische Datenanalyse

Für die statistische Auswertung der in diesem Teil der vorliegenden Arbeit erfassten Messwerte stand das Programm SPSS (Statistical-Package-for-Social-Sciences) Version 14.0 für Windows zur Verfügung. Die Ergebnisse waren als Mittelwerte mit ihrer Standardabweichung anzugeben. Bei Vergleichen war eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ als statistisch signifikant anzusehen.

3 Ergebnisse

3.1 In-vitro Ergebnisse zum QuickOpt AV-Delay

Die Ergebnisse unserer in-vitro Untersuchungen an dem implantierbaren Defibrillator St. Jude Medical EPIC-HF Atlas mit dem Herzrhythmusimulator ARSI-4 sind in den folgenden Abschnitten dargestellt. Sie zeigen den Einfluss verschiedener simulierter Bedingungen auf die Empfehlung des QuickOpt Algorithmus für die zu programmierenden AV-Delays bei VDD- und DDD-Betrieb.

3.1.1 Amplitudeneinfluss bei automatischer Empfindlichkeit

Unter der Programmierung einer automatischen atrialen Empfindlichkeit von 0,2 und 0,5 mV am Implantat gab der QuickOpt Algorithmus in Abhängigkeit von der am Rhythmusmodell gewählten atrialen Amplitude unterschiedliche Werte für die Dauer der vom Implantat erfassbaren atrialen Aktivität aus.

Für kleine RA-Amplituden von 0,3 mV betrug die Dauer der vom Implantat erfassbaren atrialen Aktivität bei den jeweils acht sequenziellen Messungen der Tests zwischen 23 und 39 ms mit einem automatisch gebildeten Mittelwert von 34 ms.

Bei großen Amplituden über 3 mV variierte die Dauer der vom Implantat erfassbaren atrialen Aktivität zwischen 78 und 86 ms, entsprechend einem automatisch gebildeten Mittelwert von 85 ms.

Die im Ergebnis dieser Messungen von QuickOpt empfohlenen Werte für die Programmierung eines optimierten AV-Delays waren amplitudenabhängig. Im Bereich der simulierten atrialen Amplitude von 0,2 bis > 3 mV fanden sich für das optimale AV-Delay im VDD-Betrieb Empfehlungen zwischen 90 und 150 ms, für den DDD-Betrieb zwischen 140 und 200 ms (Tabelle 1).

Tabelle 1: Zeigt die Auswirkungen verschiedener, vorgegebener atrialer Amplituden bei automatischer Schrittmacherempfindlichkeitseinstellung auf die vom Implantat erfassbare Dauer der atrialen Aktivität (DA) sowie das daraus resultierende AV-Delay für den VDD- und den DDD-Betrieb. Die Minimal- und Maximalwerte für die Dauer der atrialen Aktivität (DA) innerhalb einer Messreihe sind jeweils unterstrichen. Für eine RA-Amplitude von 0,3 mV und ein RA-Sensing von 0,5 mV wurden vom Programmierer wegen des zu hohen Sensings keine Daten erfasst.

Messbedingungen		QuickOpt Einzel-Messwerte und Mittel (ms) für DA									QuickOpt AV-Delay (ms)	
EPIC HF RA-Sensing „automatisch“ (mV)	ARSI-4 RA-Amplitude simuliert (mV)	1	2	3	4	5	6	7	8	Mittel	VDD	DDD
0,2	0,3	39	39	39	39	<u>23</u>	23	31	<u>39</u>	34	90	140
0,2	0,5	47	47	47	<u>47</u>	<u>55</u>	55	47	47	49	110	160
0,5	0,5	47	47	<u>47</u>	39	<u>31</u>	39	39	47	42	100	150
0,2	0,9	47	47	<u>47</u>	<u>55</u>	55	55	55	55	52	110	160
0,5	0,9	47	47	47	47	47	47	47	47	47	110	160
0,2	1,2	55	55	<u>55</u>	<u>47</u>	47	55	55	55	53	110	160
0,5	1,2	47	47	47	47	47	47	47	47	47	110	160
0,2	1,8	78	78	78	78	<u>78</u>	<u>70</u>	70	70	75	140	190
0,5	1,8	70	<u>70</u>	<u>78</u>	78	78	70	70	70	73	130	180
0,2	2,2	<u>86</u>	<u>78</u>	78	78	78	78	78	86	80	140	190
0,5	2,2	<u>86</u>	<u>78</u>	78	78	78	78	78	78	79	140	190
0,2	2,9	86	86	86	<u>86</u>	<u>78</u>	78	78	86	83	140	190
0,5	2,9	78	78	<u>78</u>	<u>86</u>	86	86	86	78	82	140	190
0,2	3,5	86	86	86	86	<u>86</u>	<u>78</u>	86	86	85	150	200
0,5	3,5	86	<u>86</u>	<u>78</u>	86	86	86	86	86	85	150	200

Zur Visualisierung dieser Ergebnisse bei automatischer Empfindlichkeitseinstellung sind die empfohlenen optimierten AV-Delays im VDD-Betrieb für die gewählten automatischen Einstellungen der RA-Empfindlichkeit von 0,2 und 0,5 mV in den beiden folgenden Abbildungen (Abb. 19 und Abb. 20) grafisch dargestellt.

Die Ergebnisse zeigen eine starke Verlängerung der AV-Delay Empfehlung bei zunehmender RA-Amplitude.

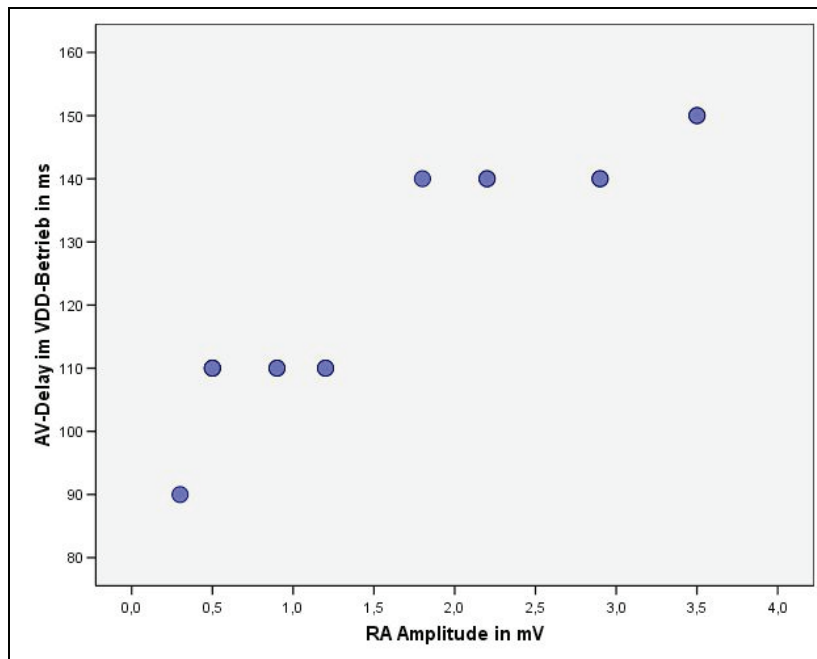


Abb. 19: In-vitro Ergebnisse der AV-Delay Optimierung im VDD-Betrieb bei Durchführung des QuickOpt Algorithmus eines Epic HF Systems unter einer automatischen Schrittmacherempfindlichkeit von 0,2 mV nach Simulation unterschiedlicher rechtsatrialen Amplituden zwischen 0,3 und > 3 mV. Das von QuickOpt empfohlene AV-Delay im VDD-Betrieb variierte dabei von 90 ms bei rechtsatrialen Amplituden von 0,3 mV bis hin zu 150 ms bei Amplituden von > 3 mV.

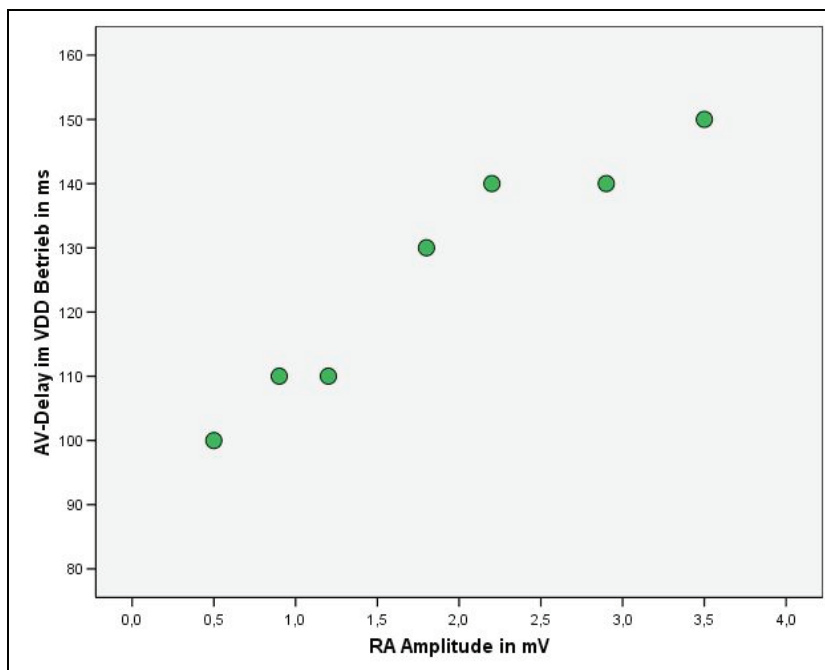


Abb. 20: In-vitro Ergebnisse der AV-Delay Optimierung im VDD-Betrieb bei Durchführung des QuickOpt Algorithmus eines Epic HF Systems unter einer automatischen Schrittmacherempfindlichkeit von 0,5 mV nach Simulation unterschiedlicher rechtsatrialen Amplituden zwischen 0,3 und > 3 mV. Das von QuickOpt empfohlene AV-Delay im VDD-Betrieb variierte dabei zwischen 100 ms bei rechtsatrialen Amplituden von 0,3 mV bis hin zu 150 ms bei Amplituden von > 3 mV.

Die beiden Abbildungen mit den unterschiedlichen AV-Delays im VDD-Betrieb bei automatischer Schrittmacherempfindlichkeit verdeutlichen eine starke Abhängigkeit der QuickOpt Empfehlung für ein optimiertes AV-Delay von der rechtsatrialen Amplitude.

3.1.2 Amplitudeneinfluss bei konstanter Empfindlichkeit

Auch unter der Programmierung einer konstanten atrialen Empfindlichkeit des Epic HF im möglichen Bereich von 0,2 bis 1,0 mV gab der QuickOpt Algorithmus in Abhängigkeit von der am Rhythmusmodell gewählten atrialen Amplitude unterschiedliche Werte für die Dauer der atrialen Aktivität (DA) aus.

Bei kleinen fixen RA-Amplituden von 0,2 mV lag diese bei den jeweils acht sequenziellen Messungen des Tests wiederum zwischen 23 und 39 ms mit einem automatisch gebildeten Mittelwert von 34 ms.

Bei großen Amplituden über 3 mV variierte die Dauer der vom Implantat erfassbaren atrialen Aktivität zwischen 86 und 94 ms, was zu einem automatisch gebildeten Mittelwert von 85 ms führte.

Somit konnte auch bei konstanter atrialer Empfindlichkeit die starke Amplitudenabhängigkeit der vom Implantat gemessenen Dauer der atrialen Aktivität bestätigt werden.

Die auf diesen Messwerten basierenden Empfehlungen des QuickOpt Algorithmus für die optimierten AV-Delays variierten für den VDD-Betrieb zwischen 90 und 150 ms, für den DDD-Betrieb zwischen 140 und 200 ms (Tabelle 2, die vollständige Aufstellung der Messreihen befindet sich im Anhang (Tabelle 2A)).

Tabelle 2: Auswirkungen verschiedener atrialer Amplituden auf die vom Implantat erfassbare Dauer der atrialen Aktivität (DA) bei konstanter atrialer Empfindlichkeitseinstellung sowie das daraus resultierende AV-Delay für den VDD- und den DDD-Betrieb.

Messbedingungen		QuickOpt Einzel-Messwerte und Mittel (ms)									QuickOpt AV-Delay (ms)	
EPIC HF RA-Sensing „konstant“ (mV)	ARSI-4 RA-Amplitude simuliert (mV)	1	2	3	4	5	6	7	8	Mittel	VDD	DDD
0,2	0,3	39	23	23	31	39	39	39	39	34	90	140
0,2	0,5	55	47	47	47	47	55	55	55	51	110	160
0,5	0,5	39	31	31	39	39	47	47	39	39	100	150
0,2	0,9	55	55	55	55	47	47	47	55	52	110	160
0,8	0,9	31	39	39	47	47	47	47	47	43	100	150
0,2	1,2	55	55	55	55	55	47	47	55	53	110	160
0,3	1,2	55	47	47	55	55	55	55	55	43	110	160
0,2	1,8	70	78	78	78	78	70	70	70	74	130	180
0,7	1,8	70	70	70	62	62	70	70	70	68	130	180
0,2	2,2	78	78	78	78	86	86	78	78	80	140	190
1,0	2,2	70	70	78	78	78	70	70	70	73	130	180
0,3	2,9	86	78	78	86	86	86	86	86	84	140	190
1,0	2,9	78	78	86	86	78	78	78	78	80	140	190
0,2	3,5	86	94	86	86	86	86	86	86	87	150	200
1,0	3,5	78	86	86	86	86	86	78	78	83	140	190

Zur Visualisierung der Ergebnisse für zwei unterschiedliche, konstant programmierte atriale Empfindlichkeitseinstellungen sind die QuickOpt Empfehlungen für die empfohlenen optimierten AV-Delays für den VDD-Betrieb in der folgenden Abbildung (Abb. 21) grafisch dargestellt. Charakteristisch ist auch hier die Verlängerung des optimalen AV-Delay Vorschlags mit zunehmender RA-Amplitude.

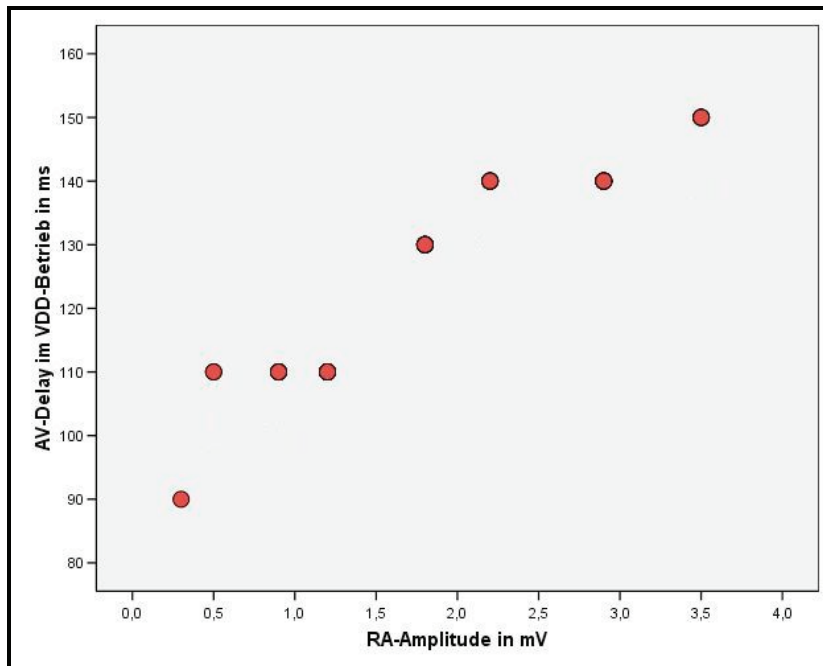


Abb. 21: In-vitro Ergebnisse der AV-Delay Optimierung im VDD-Betrieb bei Durchführung des QuickOpt Algorithmus eines Epic HF Systems unter einer konstanten Schrittmacherempfindlichkeit von 0,2 mV nach Simulation unterschiedlicher rechtsatrialer Amplituden zwischen 0,3 und > 3 mV. Das von QuickOpt empfohlene AV-Delay im VDD-Betrieb variierte dabei zwischen 90 ms bei rechtsatrialen Amplituden von 0,3 mV bis hin zu 150 ms bei Amplituden von > 3 mV.

3.1.3 Einfluss der Herzfrequenz

Unsere Messungen zeigten keinen gravierenden Einfluss der Herzfrequenz auf die Empfehlung des optimalen AV-Delays durch den QuickOpt Algorithmus (Abb. 22 für RA 2,2 mV, Abb. 23 und Abb. 24 für RA 2,9 mV).

Für die gewählten Programmierungen der atrialen Empfindlichkeit von 0,5 mV und einer RA-Amplitude von 2,2 mV ergaben sich bei allen gewählten Herzfrequenzen zwischen 60 und 140 min⁻¹ Einzelwerte für die Dauer der vom Implantat gemessenen atrialen Aktivität von 70 oder 78 ms, was zu automatisch aus jeweils acht sequenziellen Messungen gebildeten Mittelwerten zwischen 70 und 78 ms führte.

Die darauf basierenden Empfehlungen des QuickOpt Algorithmus für die optimierten AV-Delays betragen 130 oder 140 ms im VDD- und 180 oder 190 ms im DDD-Betrieb (Tabelle 3).

Tabelle 3: Ergebnisse des QuickOpt Algorithmus für VDD- und DDD-Betrieb bei jeweils dreimaliger Simulation verschiedener Herzfrequenzen unter einer atrialen Amplitude von 2,2 mV und einer atrialen Empfindlichkeit des Epic HF Systems von 0,5 mV.

Messbedingungen		QuickOpt Einzel-Messwerte und Mittel (ms)									QuickOpt AV-Delay (ms)	
konstante atriale Empfindlichkeit in ms/ RA in mV	simulierte Herzfrequenz in min-1	1	2	3	4	5	6	7	8	Mittel	VDD	DDD
		0,5/2,2	60	78	78	78	78	78	78	78	78	78
0,5/2,2	60	70	70	70	70	70	70	70	70	70	130	180
0,5/2,2	60	78	78	78	78	78	78	78	78	78	140	190
0,5/2,2	70	78	70	70	78	70	70	78	70	73	130	180
0,5/2,2	70	78	70	70	78	70	70	78	78	74	130	180
0,5/2,2	70	70	78	70	70	78	70	70	78	73	130	180
0,5/2,2	80	78	78	78	78	78	78	78	78	78	140	190
0,5/2,2	80	70	70	70	70	70	70	70	70	70	130	180
0,5/2,2	80	78	78	78	78	78	78	78	78	78	140	190
0,5/2,2	100	70	70	78	78	78	70	70	78	74	130	180
0,5/2,2	100	78	70	70	78	78	78	70	70	74	130	180
0,5/2,2	100	78	70	70	70	78	70	70	70	72	130	180
0,5/2,2	120	70	70	70	70	70	70	70	70	70	130	180
0,5/2,2	120	78	78	78	78	78	78	78	78	78	140	190
0,5/2,2	120	70	70	70	70	70	70	70	70	70	130	180
0,5/2,2	140	70	70	78	78	70	70	78	78	74	130	180
0,5/2,2	140	70	70	70	78	78	70	70	78	73	130	180
0,5/2,2	140	70	78	78	78	70	70	78	78	75	140	190

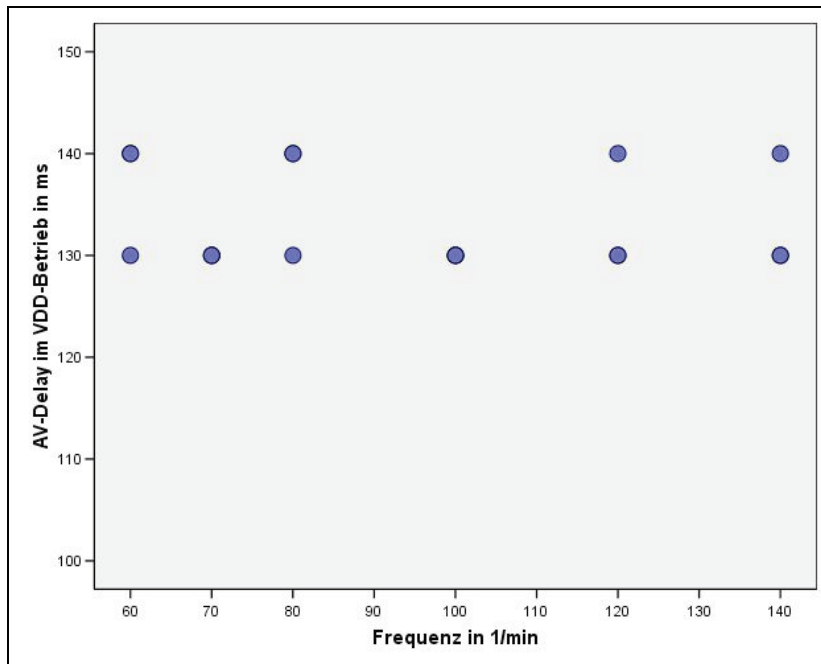


Abb. 22: In-vitro Ergebnisse der AV-Delay Optimierung im VDD-Betrieb bei Durchführung des QuickOpt Algorithmus eines Epic HF Systems unter einer automatischen Schrittmacherempfindlichkeit von 0,5 mV, einer simulierten, konstanten, rechtsatrialen Amplitude von 2,2 mV und simulierten Herzfrequenzen von 60 bis 140 min⁻¹. Das von QuickOpt empfohlene AV-Delay im VDD-Betrieb blieb im Verlauf des angegebenen Frequenzbereichs annähernd konstant und wurde mit 130 und 140 ms angegeben. In Folge der mehrfachen Durchführung der Messreihen unter den gleichen Voreinstellungen ergaben sich für die gleiche Frequenz verschiedene, vom QuickOpt Algorithmus ausgegebene Werte für ein optimales AV-Delay.

Für eine gewählte Programmierung mit derselben atrialen Empfindlichkeit von 0,5 mV, aber einer RA-Amplitude von 2,9 mV, ergaben sich für die vom Implantat erfassbare Dauer der atrialen Aktivität bei einer Herzfrequenz von 60 min⁻¹ Einzelwerte von 78 oder 86 ms und daraus resultierende Mittelwerte zwischen 83 und 86 ms.

In diesem Fall betragen die empfohlenen AV-Delays 140 oder 150 ms im VDD- und 190 oder 200 ms im DDD-Betrieb.

Wurde die Frequenz auf 140 min⁻¹ erhöht, konnten Einzelwerte der Dauer der vom Implantat erfassbaren atrialen Aktivität von 78 oder 86 ms und ein daraus resultierender automatischer Mittelwert zwischen 79 und 80 ms gemessen werden. Für die sich daraus empfohlenen, optimierten AV-Delays ergaben sich Werte von 140 ms im VDD- und 190 ms im DDD-Betrieb (Tabelle 4).

Tabelle 4: Ergebnisse des QuickOpt Algorithmus für VDD- und DDD-Betrieb bei jeweils dreimaliger Simulation verschiedener Herzfrequenzen unter einer atrialen Amplitude von 2,9 mV und einer atrialen Empfindlichkeit des Epic HF Systems von 0,5 mV.

Messbedingungen		QuickOpt Einzel-Messwerte und Mittel (ms)									QuickOpt AV-Delay (ms)	
konstante atriale Empfindlichkeit in ms/ RA in mV	simulierte Herzfrequenz in min-1	1	2	3	4	5	6	7	8	Mittel	VDD	DDD
		0,5/2,9	60	78	86	86	86	78	78	86	86	83
0,5/2,9	60	86	86	86	86	86	86	86	86	86	150	200
0,5/2,9	60	86	86	86	86	86	86	86	78	85	150	200
0,5/2,9	70	78	86	78	78	86	86	78	86	82	140	190
0,5/2,9	70	78	86	78	86	78	78	86	86	82	140	190
0,5/2,9	70	86	78	78	78	78	78	86	86	81	140	190
0,5/2,9	80	78	78	78	78	78	78	78	78	78	140	190
0,5/2,9	80	86	86	86	86	86	86	86	86	86	150	200
0,5/2,9	80	78	78	86	86	86	86	78	86	83	140	190
0,5/2,9	100	78	86	86	86	78	78	86	86	83	140	190
0,5/2,9	100	78	86	86	78	78	78	86	86	82	140	190
0,5/2,9	100	86	86	86	78	78	86	86	78	83	140	190
0,5/2,9	120	78	78	78	78	78	78	78	78	78	140	190
0,5/2,9	120	78	78	78	78	78	78	78	78	78	140	190
0,5/2,9	120	78	78	78	78	78	78	78	78	78	140	190
0,5/2,9	140	78	78	78	78	86	78	78	78	79	140	190
0,5/2,9	140	78	78	86	78	78	78	86	78	80	140	190
0,5/2,9	140	78	78	78	78	78	78	86	78	79	140	190

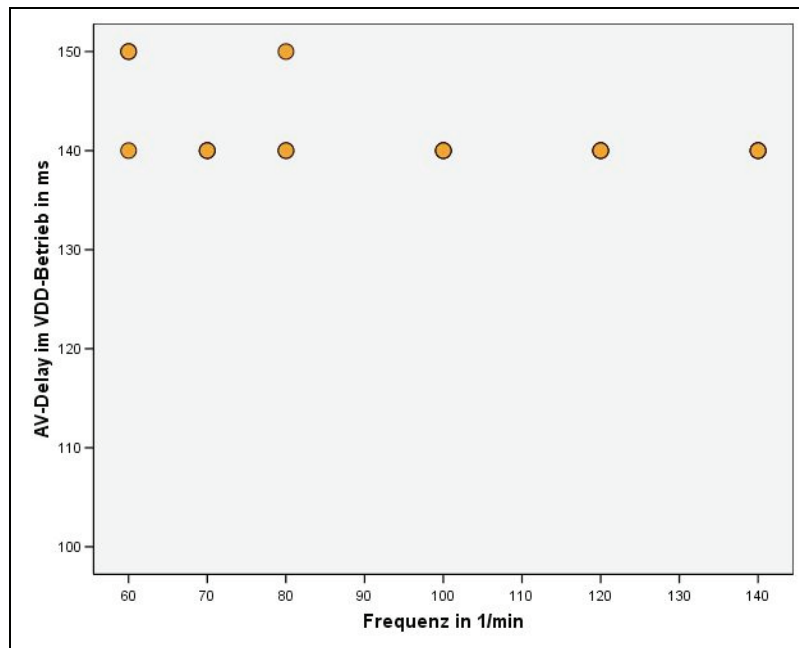


Abb. 23: In-vitro Ergebnisse der AV-Delay Optimierung im VDD-Betrieb bei Durchführung des QuickOpt Algorithmus eines Epic HF Systems unter einer automatischen Schrittmacherempfindlichkeit von 0,5 mV, einer simulierten, konstanten rechtsatrialen Amplitude von 2,9 mV und simulierten Herzfrequenzen von 60 bis 140 min⁻¹. Das von QuickOpt empfohlene AV-Delay im VDD-Betrieb blieb im Verlauf des angegebenen Frequenzbereichs annähernd konstant und wurde mit 140 und 150 ms angegeben.

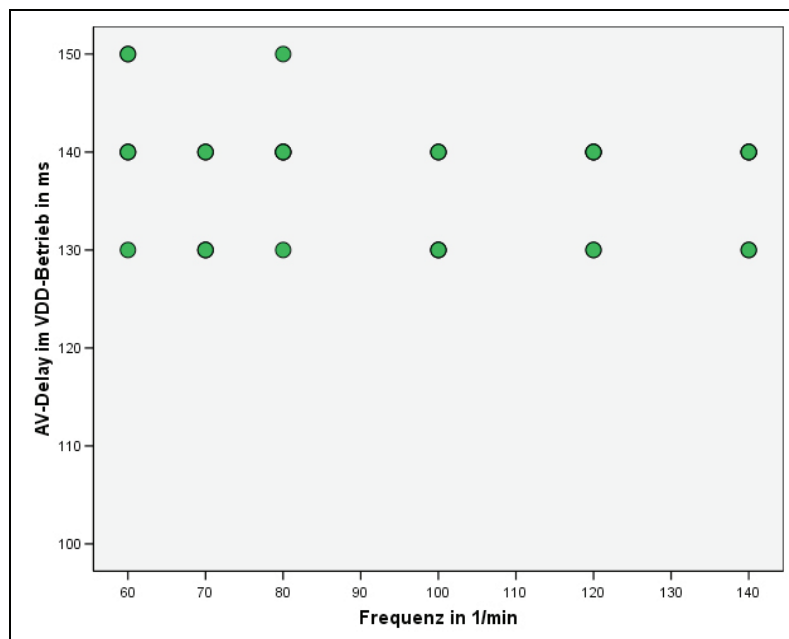


Abb. 24: Zusammenfassung der in-vitro Ergebnisse der AV-Delay Optimierung im VDD-Betrieb bei Durchführung des QuickOpt Algorithmus eines Epic HF Systems unter einer automatischen Schrittmacherempfindlichkeit von 0,5 mV, einer simulierten, konstanten rechtsatrialen Amplitude von 2,2 und 2,9 mV und einer simulierten Herzfrequenzen von 60 bis 140 min⁻¹. Das von QuickOpt empfohlene AV-Delay im VDD-Betrieb blieb im Verlauf des angegebenen Frequenzbereiches annähernd konstant. Die Unterschiede hierbei sind auf die schon bekannte Abhängigkeit der QuickOpt AV-Delay Empfehlung von der programmierten rechtsatrialen Amplitude zurückzuführen. In Folge der mehrfachen Durchführung der Messreihen unter den gleichen Voreinstellungen ergaben sich für eine Frequenz verschiedene vom QuickOpt Algorithmus ausgegebene Werte für ein optimales AV-Delay. So erklären sich die bei drei durchgeführten Messreihen bis zu drei unterschiedlichen Empfehlungen für ein optimales AV-Delay bei gleicher Frequenz.

3.2 In-vivo Ergebnisse zum QuickOpt AV-Delay

Die in-vivo Messungen bei 21 Patienten mit dem System Atlas + HF von St. Jude Medical wurden jeweils unabhängig vom Implantationsdatum bei einer routinemäßigen Schrittmacherkontrolle durchgeführt, bei der zusätzlich eine vergleichende Echo AV-Delay Optimierung vorgesehen war.

Dabei lag die über das Implantat erfassbare Dauer der atrialen Aktivität (DA) bei den jeweils sequenziellen acht Messungen der Tests unter Beachtung aller Patienten zwischen 23 und 117 ms. Hieraus berechneten wir für die durchgeführten Messreihen eines jeden Patienten den Mittelwert der über das Implantat erfassbaren Dauer der atrialen Aktivität (DA). Die Mittelwerte lagen bei der Gesamtheit aller Patienten zwischen 39,5 und 113,0 ms.

Die Einzelwerte für die Dauer der atrialen Aktivität (DA) schwankten bei der Durchführung des QuickOpt Algorithmus bei Betrachtung eines Patienten innerhalb einer einzelnen Messreihe um bis zu 79 ms.

Im Ergebnis dieser Messungen lag die QuickOpt Empfehlung für das optimale AV-Delay bei der Gesamtheit der Patienten für VDD-Betrieb zwischen 100 und 160 ms und für DDD-Betrieb zwischen 150 und 200 ms. Damit variierten die resultierenden Vorschläge für ein optimales AV-Delay bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv um bis zu 60 ms im VDD- und um bis zu 50 ms im DDD-Betrieb.

Die resultierenden Vorschläge für ein optimales AV-Delay variierten bezogen auf die mehrfach durchgeführten Messreihen eines einzelnen Patienten um bis zu 30 ms im VDD- und ebenfalls um bis zu 30 ms im DDD-Betrieb.

Bei der durchgeführten echokardiografischen AV-Delay Optimierung lag das optimale AV-Delay bei der Gesamtheit der Patienten für den VDD-Betrieb zwischen 40 und 140 ms und für den DDD-Betrieb zwischen 120 und 190 ms. Bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv variierte das echokardiografisch bestimmte optimale AV-Delay um bis zu 100 ms im VDD- und um bis zu 70 ms im DDD-Betrieb.

Beispiele für Einzelmessreihen sowie für die daraus resultierenden von QuickOpt empfohlenen optimalen AV-Delays im Vergleich zu den Ergebnissen der Echo AV-Delay Optimierung des gesamten in-vivo Patientenkollektivs zeigt die Tabelle 5. Die unterschiedliche Anzahl durchgeführter Messreihen pro Patient erklärt sich aus der klinischen Routine heraus. In Abhängigkeit der vorhandenen Zeit in der klinischen Routine erfolgte neben der normalen Schrittmacherkontrolle die zusätzliche ein- oder mehrfache Durchführung des QuickOpt Algorithmus.

Tabelle 5: Darstellung der in-vivo AV-Delay Optimierung mittels des QuickOpt Algorithmus. Angegeben ist die Anzahl der Messreihen pro Patient zusammen mit dem Mittelwert und der Spannweite der jeweils acht automatischen Einzelmessungen für die Dauer der atrialen Aktivität, die im Rahmen einer Schrittmacherkontrolle durchgeführt werden konnten. Die daraus empfohlenen QuickOpt AV-Delays für VDD- und DDD-Stimulation sind den Ergebnissen einer separaten Echo AV-Delay Optimierung gegenübergestellt.

Patient	Anzahl der Messreihen (n)	QuickOpt						Echo	
		Dauer der atrialen Aktivität (DA) (ms)		AV-Delay (ms)				AV-Delay (ms)	
		Mittelwert \pm Standardabweichung	Spannweite	VDD		DDD		VDD	DDD
				Mittelwert	Spannweite	Mittelwert	Spannweite		
1	4	70,1 \pm 35,7	23-102	130	120-150	180	170-200	110	160
2	6	61,0 \pm 8,0	47-70	120	120-130	170	170-180	100	180
3	4	89,8 \pm 8,7	47-94	150	150-150	200	200-200	110	160
4	4	66,5 \pm 4,0	62-70	130	130-130	180	180-180	40	130
5	3	54,6 \pm 2,7	47-62	110	110-120	160	160-170	90	120
6	3	81,7 \pm 6,2	70-86	140	140-140	190	190-190	104	190
7	2	83,0 \pm 13,0	64-92	150	140-150	200	190-200	100	145
8	1	62,0 \pm 0,0	62-62	120	120-120	170	170-170	60	150
9	1	85,0 \pm 2,8	78-86	150	150-150	200	200-200	80	150
10	1	87,0 \pm 2,8	86-94	150	150-150	200	200-200	80	160
11	1	113,0 \pm 4,1	109-117	140	140-150	190	190-200	120	170
12	3	51,7 \pm 12,9	31-78	110	110-120	160	160-170	110	170
13	3	96,0 \pm 5,3	62-102	160	150-160	200	200-200	90	170
14	3	45,1 \pm 12,3	31-63	100	100-110	150	150-160	80	170
15	3	74,5 \pm 9,9	55-86	130	130-140	180	180-190	140	190
16	3	71,3 \pm 3,0	70-78	120	120-120	170	170-170	70	130
17	3	52,3 \pm 3,9	47-55	110	110-110	160	160-160	50	150
18	3	43,3 \pm 11,1	23-55	100	100-110	150	150-160	50	150
19	2	55,0 \pm 8,3	39-63	120	110-120	170	160-170	100	180
20	2	39,5 \pm 7,4	31-47	100	100-100	150	150-150	60	160
21	3	74,0 \pm 4,1	70-78	130	130-140	180	180-190	80	150

3.2.1 In-vivo Verlaufsbeobachtung der QuickOpt Empfehlung

An der einzigen Patientin, der im Rahmen der Erfassung der in-vivo Daten im Zeitraum von Februar bis August 2008 an der Universität Rostock ein St. Jude Medical Atlas HF System mit QuickOpt Algorithmus implantiert wurde, erfolgten Messungen mit dem QuickOpt Algorithmus zu folgenden Zeitpunkten:

direkt nach der Implantation, an Tag eins und Tag zwei sowie nach fünf, zwölf und 23 Wochen nach Implantation.

In den folgenden beiden Röntgen-Thorax Aufnahmen ist die Lage der einzelnen Elektroden (RA, RV, LV) nachzuvollziehen.

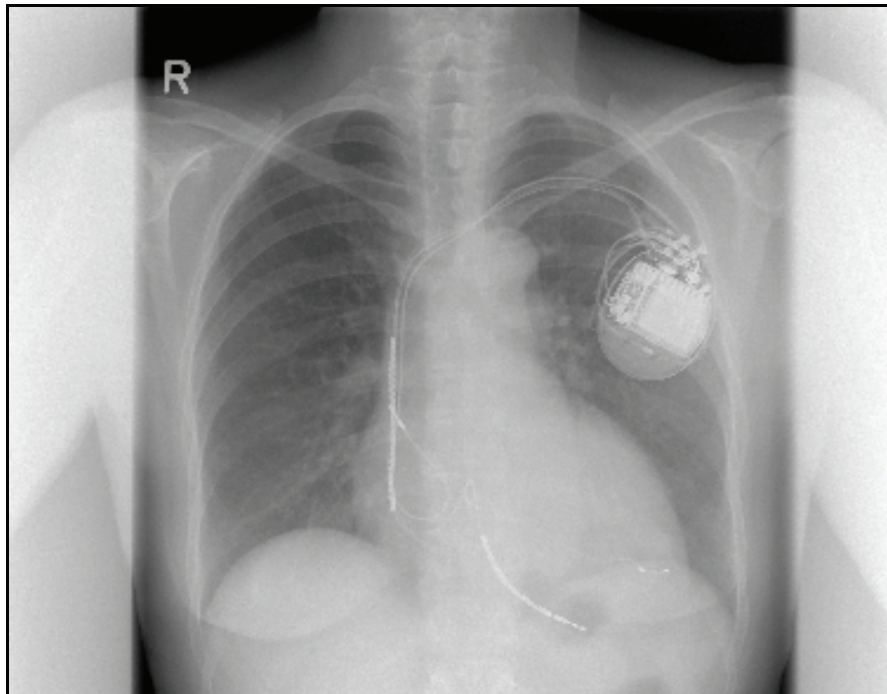


Abb. 25: Röntgen-Thorax p. a. einer Patientin mit einem St. Jude Medical Epic HF ATLAS System zur Darstellung der Elektrodenlage: rechter Ventrikel, rechtes Atrium, linke Kammerelektrode im Coronarsinus (zart angedeutet).

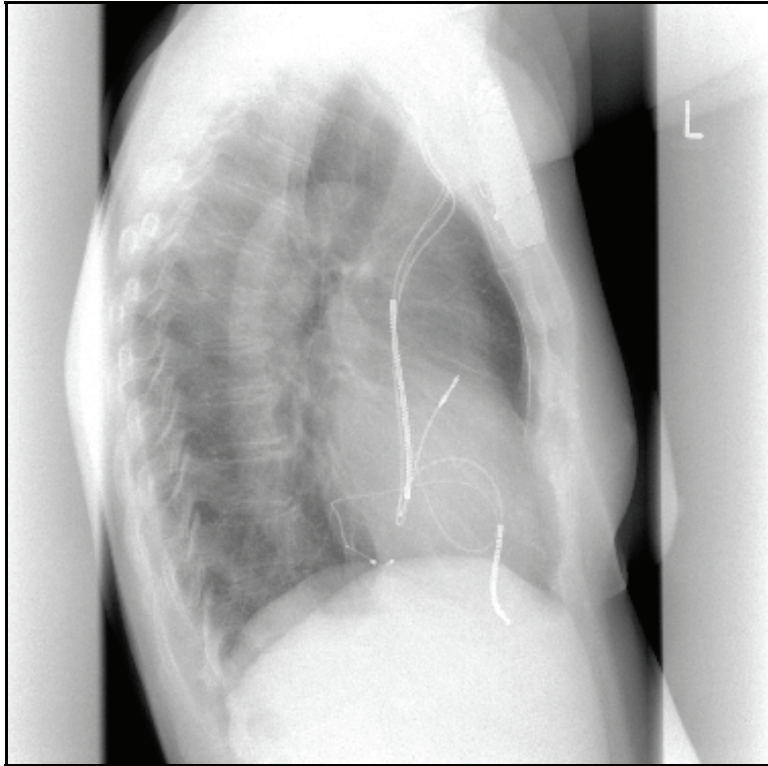


Abb. 26: Röntgen-Thorax seitlich einer Patientin mit einem St. Jude Medical Epic HF ATLAS System zur Darstellung der Elektrodenlage: rechter Ventrikel (rechts ventral im Bild), rechtes Atrium (ventral, kranial) und linke Kammerelektrode im Coronarsinus (dorsal, kaudal).

Einen Tag postoperativ betrug die über das Implantat bestimmbare Höhe der atrialen Amplitude 2,2 mV.

Die via QuickOpt im Verlauf von sechs Monaten über das Implantat erfassbare Dauer der atrialen Aktivität (DA) lag bei den jeweils sequenziellen acht Messungen der Tests zwischen 23 und 102 ms. Hieraus berechneten wir für alle im Beobachtungsverlauf durchgeführten Messreihen den Mittelwert, dieser lag zwischen 65 und 94 ms. Damit schwankten die Einzelwerte der über das Implantat erfassbaren Dauer der atrialen Aktivität innerhalb einer einzelnen Messreihe um bis zu 79 ms, der daraus berechnete Mittelwert um bis zu 29 ms.

Im Ergebnis aller im Beobachtungszeitraum durchgeführten Messungen lag die QuickOpt Empfehlung für ein optimales AV-Delay für den VDD-Betrieb zwischen 120 und 160 ms und für den DDD-Betrieb zwischen 170 und 200 ms. Damit variierten die resultierenden Vorschläge für ein optimales AV-Delay um bis zu 40 ms im VDD- und um bis zu 30 ms im DDD-Betrieb.

Das echokardiografisch bestimmte optimale AV-Delay betrug für den VDD-Betrieb 110 ms und für den DDD-Betrieb 160 ms.

Die nachfolgende Abbildung (Abb. 27), die während der Routinekontrolle nach 23 Wochen in der Schrittmachernachsorge stattfand, veranschaulicht - nach Durchführung des QuickOpt Algorithmus in Form eines Screenshots - die oben angegebene Schwankungsbreite bei der Vermessung der über das Implantat erfassbaren Dauer der atrialen Aktivität (DA) von bis zu 79 ms.

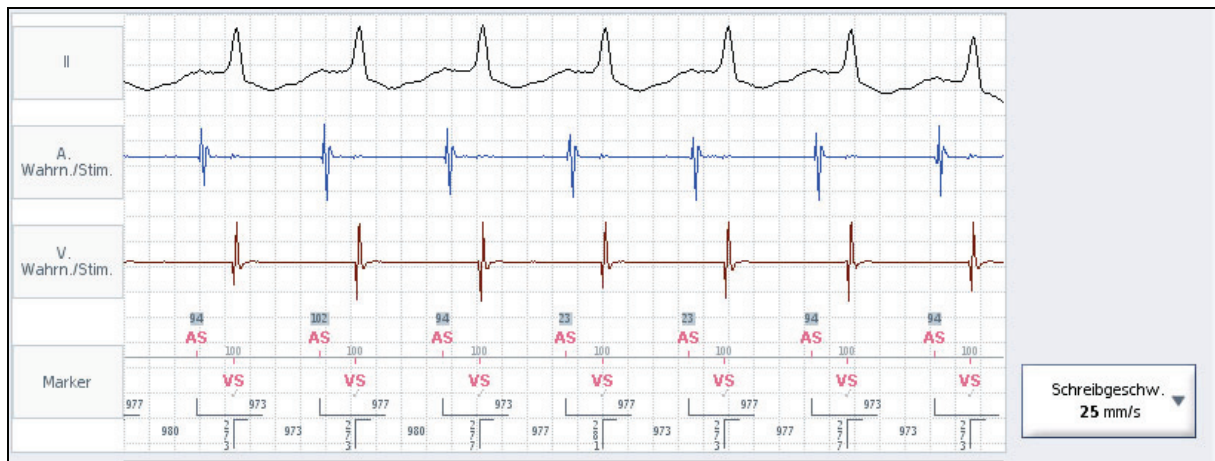


Abb. 27: Beispiel einer in-vivo Messreihe des QuickOpt Algorithmus 23 Wochen nach der Implantation eines St. Jude Medical ATLAS biventrikulären Defibrillators. Der Screenshot belegt Schwankungen der vom Implantat erfassten Dauer der atrialen Aktivität zwischen 23 und 102 ms. In dem Fall der in-vivo Untersuchungen kann nicht geklärt werden, ob diese physiologisch oder technisch bedingt sind.

Alle im Beobachtungszeitraum von sechs Monaten aufgenommenen Messreihen zeigten Schwankungen der Einzelmesswerte sowohl innerhalb einzelner Messreihen als auch in ihrem Vergleich untereinander.

Beispiele für die Variabilität der Einzelmessreihen und der daraus resultierenden von QuickOpt empfohlenen optimalen AV-Delays im Verlauf von sechs Monaten verdeutlicht Tabelle 6.

Änderungen der über das Implantat bestimmbar atrialen Amplitude konnte im sechsmonatigen Beobachtungszeitraum nicht nachgewiesen werden. Die Empfehlungen für die Programmierung eines optimalen AV-Delays fielen dennoch unterschiedlich aus.

Tabelle 6: Darstellung der in-vivo AV-Delay Optimierung mittels des QuickOpt Algorithmus im Verlauf von sechs Monaten: Es handelt sich hier um jeweils acht sequenziell durchgeführte Messungen je Messreihe, die im Rahmen einer Verlaufsbeobachtung einer Patientin mit einem St. Jude Medical ATLAS + HF biventrikulärem Defibrillator über einen Zeitraum von sechs Monaten durchgeführt wurden. Die QuickOpt Prozedur wurde dazu im Rahmen der normalen Schrittmacherkontrollen postoperativ, an Tag eins und Tag zwei sowie nach fünf, zwölf und 23 Wochen nach der Implantation ausgeführt.

Die Tabelle zeigt an Hand der in-vivo Messwerte bei ein und derselben Patientin die Bandbreite der QuickOpt Messwerte der über das Implantat erfassbaren Dauer der atrialen Aktivität (DA), die unterschiedlichen, daraus resultierenden empfohlenen Werte für ein optimales AV-Delay, die nach Durchführung des QuickOpt Algorithmus vom Programmierer ausgegeben wurden.

Die unterschiedliche Anzahl durchgeführter Messreihen pro Messtag erklärt sich aus der klinischen Routine heraus. In Abhängigkeit der vorhandenen Zeit in der klinischen Routine erfolgte neben der normalen Schrittmacherkontrolle die zusätzliche ein- oder mehrfache Durchführung des QuickOpt Algorithmus.

Zeitpunkt nach Implantation in Tagen (d) bzw. Wochen (w)	Anzahl der Messreihen (n)	QuickOpt					
		Dauer der atrialen Aktivität (DA in ms)		AV-Delay (ms)			
				VDD		DDD	
		Mittelwert ± Standardabweichung	Spannweite	Mittelwert	Spannweite	Mittelwert	Spannweite
0d	13	84,9 ± 5,4	62-94	150	140-150	200	190-200
1d	16	92,1 ± 4,2	86-102	150	150-160	200	200-200
2d	5	91,2 ± 4,2	78-94	150	150-150	200	200-200
5w	3	94,4 ± 15,7	23-102	160	150-160	200	200-200
12w	3	74,3 ± 33,9	23-102	140	120-150	190	170-200
23w	2	65,3 ± 38,1	23-102	130	120-140	180	170-190

Eine Änderung der Messwerte aufgrund von physiologischen oder auch pathologischen Veränderungen z.B. im Rahmen der Wundheilung, Bildung von Narbengewebe, Einwachsen der Elektroden, Fibrosierung und Thrombosierung wäre prinzipiell denkbar, erfordert jedoch Verlaufsuntersuchungen an einem größeren Patientenkollektiv.

Für die einzige im Verlauf untersuchte Patientin lag die postoperativ über das Implantat erfassbare Dauer der atrialen Aktivität bei den jeweils acht Einzelmessungen des Tests zwischen 62 und 94 ms. Der hieraus berechnete Mittelwert betrug 84,9 ms.

Die im Ergebnis dieser Messungen von QuickOpt empfohlenen Werte für die Programmierung eines optimierten AV-Delays waren, wie bei den in-vitro Versuchen, abhängig von der über das Implantat erfassten Dauer der atrialen Aktivität. Sie reichten für den VDD-Betrieb Werte von 140 bis 150 ms und für den DDD-Betrieb von 190 bis 200 ms.

Bei Messergebnissen im VDD-Betrieb von 160 ms war das AV-Delay für den DDD-Betrieb nur 200 ms lang, was einer Sensekompensation von „nur“ 40 ms statt der ansonsten vom Algorithmus verwendeten 50 ms entspricht.

Fünf Wochen nach der Implantation lag die über das Implantat erfassbare Dauer der atrialen Aktivität bei den jeweils acht sequenziellen Messungen der durchgeführten Tests zwischen 23 und 102 ms. Der hieraus berechnete Mittelwert betrug 94,4 ms.

Die im Ergebnis dieser Messungen von QuickOpt empfohlenen Werte für die Programmierung eines optimierten AV-Delays reichten für den VDD-Betrieb von 150 bis 160 ms und für den DDD-Betrieb 200 ms.

Zwölf Wochen nach der Implantation lag die über das Implantat erfassbare Dauer der atrialen Aktivität bei den jeweils acht sequenziellen Messungen der durchgeführten Tests ebenfalls zwischen 23 und 102 ms. Der hieraus berechnete Mittelwert betrug 74,3 ms.

Die im Ergebnis dieser Messungen von QuickOpt empfohlenen Werte für die Programmierung eines optimierten AV-Delays reichten für den VDD-Betrieb von 120 bis 150 ms und für den DDD-Betrieb von 170 bis 200 ms.

23 Wochen nach der Implantation lag die über das Implantat erfassbare Dauer der atrialen Aktivität bei den jeweils acht sequenziellen Messungen des durchgeführten QuickOpt Algorithmus zwischen 23 und 102 ms. Der hieraus berechnete Mittelwert betrug 65,3 ms.

Die im Ergebnis dieser Messungen von QuickOpt empfohlenen Werte für die Programmierung eines optimierten AV-Delays reichten für den VDD-Betrieb von 120 bis 140 ms und für den DDD-Betrieb von 170 bis 190 ms.

Somit konnte auch an diesem Einzelfall in-vivo gezeigt werden, dass analog zu den voran genannten in-vivo und in-vitro Messungen die Einzelwerte innerhalb der automatischen Messreihen um bis zu 79 ms und die daraus resultierenden Vorschläge für ein optimales AV-Delay um bis zu 30 ms für den VDD- und um bis zu 30 ms für den DDD-Betrieb differierten.

Es wurde festgestellt, dass es in der sechs Monate dauernden Verlaufsbeobachtung zu einer Zunahme der Spannweite der über das Implantat erfassbaren Dauer der atrialen Aktivität (DA) von bis zu 79 ms kommt. Der hieraus berechnete Mittelwert stieg bis zur erneuten Implantatkontrolle fünf Wochen nach der Implantation von 84,9 auf 94,4 ms, das daraus resultierende AV-Delay für den VDD-Betrieb verlängerte sich von 150 auf 160 ms und blieb für den DDD-Betrieb mit 200 ms annähernd gleich.

In den nachfolgenden Kontrollen nach zwölf und 23 Wochen wurde weiterhin eine Spannweite der über das Implantat erfassbaren Dauer der atrialen Aktivität von bis zu 79 ms festgestellt. Der hieraus berechnete Mittelwert der über das Implantat erfassbaren Dauer der atrialen

Aktivität (DA) sank zwölf Wochen nach der Implantation von 74,3 auf 65,3 ms nach 23 Wochen. Das daraus resultierende AV-Delay verkürzte sich von der zwölf Wochen- bis zur 23 Wochen-Kontrolle nach der Implantation für den VDD-Betrieb von 140 auf 130 ms und für den DDD-Betrieb von 190 auf 180 ms.

Zusammenfassend wurde bis fünf Wochen nach Implantation eine Zunahme der über das Implantat erfassbaren Dauer der atrialen Aktivität (DA) mit entsprechender Verlängerung der resultierenden AV-Delays festgestellt. Im weiteren Verlauf kam es zu einer Verringerung des Mittelwertes der über das Implantat erfassbaren Dauer der atrialen Aktivität (DA) bei weiterhin großer Spannweite derselben und einer Verkürzung des AV-Delays für VDD- und DDD-Betrieb.

4 Diskussion

Die kardiale Resynchronisationstherapie kann die Lebensqualität und die linksventrikuläre Auswurfleistung verbessern sowie die Komplikationsrate und die Mortalität von Patienten mit Herzinsuffizienz verringern [15, 57-62]. Hierbei ist die Individualisierung [63-65] und nach Meinung verschiedener Autoren eine regelmäßige Optimierung des AV-Delays (AVD) unverzichtbar [5, 11, 14, 17, 52, 64, 66-72]. Dieses kann wesentlich zur Verbesserung der Hämodynamik [73, 74] und damit der Senkung der Non-Responderrate beitragen [15, 60, 63, 67, 75-78].

Die echokardiografische AV-Delay Optimierung ist nichtinvasiv möglich. Sie erfordert einen nicht unerheblichen Zeitaufwand und gilt als der „Goldstandard“ [14, 29, 42, 71, 79-84]. Die Routine fordert exakte, dabei jedoch einfache und zeitsparende, d. h. möglichst automatisch durchführbare Methoden. Der programmerbasierte QuickOpt Algorithmus (St. Jude Medical) war einer der ersten, der diesen Wunsch erfüllen sollte. Dazu war die Korrelation seiner Ergebnisse mit anderen Verfahren zu überprüfen. Wie der folgende Abschnitt zeigt, finden sich hierzu in der Literatur sehr unterschiedliche Ergebnisse. Sie lassen sich in QuickOpt bestätigende und QuickOpt kritische Ergebnisse untergliedern.

4.1 QuickOpt bestätigende Studien

Verschiedene Publikationen vermitteln, dass die Nutzung von QuickOpt eine Alternative zur echokardiografischen Optimierung sein kann:

Nach Meine et al. [85] ist das QuickOpt AV-Delay die Summe aus der vom Farfield der rechtsatrialen Elektrode individuell erfassten Dauer der atrialen Aktivität und eines davon abhängigen empirischen Intervalls. Für die Dauer einer atrialen Aktivität unter 100 ms beträgt letzteres 60 ms, anderenfalls beträgt es 30 ms. Eine logische Begründung für diese Unterscheidung fehlt. Sie ist zudem nach unserer Überzeugung mit den Grundlagen des AV-Delays nicht vereinbar (siehe Methoden der AV-Delay Optimierung, Seite 6 bis 11). Die Autoren verglichen bei neun Patienten die QuickOpt Ergebnisse mit denen der Echo AV-Delay Optimierung. Die Autoren interpretierten die Ergebnisse beider Methoden und stellten fest, dass die Unterschiede „geringer als das Auflösungsvermögen in der normalen klinischen Prüfung“ [85] waren. Sie schlussfolgerten, dass die QuickOpt AV-Delay Optimierung in der CRT mit einer Reduktion der zeitintensiven, echobasierten Messungen und der damit verbundenen Kosten einhergehen könnte [85].

Baker et al. [50] verglichen im Rahmen einer von St. Jude Medical gesponserten prospektiven, nicht-randomisierten, multizentrischen Studie bei Patienten mit CRT-D- (n = 40) oder Zweikammer-ICD-Systemen (n = 18) das echokardiografisch mittels des maximalen Aortic Velocity Time Integrals (AVTI) bestimmte AV-Delay mit dem des QuickOpt Verfahrens. Ungeachtet der unterschiedlichen Patienten-Gruppen gaben sie Korrelationskoeffizienten für das AV- und PV-Delay von 97,5 % und 96,1 % an [50].

Sie folgerten, dass QuickOpt eine zuverlässige und einfache Alternative zu Standardmethoden der AV-/PV-Delay Optimierung für Patienten mit CRT-D- und Zweikammer-ICD-Systemen sei [50]. Auf mögliche Fehler durch die bei QuickOpt feststehende Sensekompensation von 50 ms (bzw. 40 ms bei einem AVD \geq 160 ms im VDD-Betrieb) gingen sie nicht ein.

Die Arbeits-Gruppe von Porciani et al. [51] untersuchte die Effektivität von QuickOpt in Bezug auf eine Verbesserung der linksventrikulären Asynchronie und der linksventrikulären Auswurfleistung im Vergleich zum Standard Echo-Doppler und zur Echtzeit 3D-Echokardiografie. In der prospektiven Studie wurde bei 20 Patienten zunächst das AV- und PV-Delay doppler-echokardiografisch anhand der diastolischen Füllungszeit optimiert [29]. Die echokardiografischen Messungen wurden im follow-up jeweils vor und nach der QuickOpt Optimierung durchgeführt. Dabei wurden mittels Echo-Doppler der transmitrale Fluss, die linksventrikuläre Ausfluß-Velocimetrie, die RR-korrigierte Füllungszeit [86] und die Ejektionszeit [87, 88] sowie weitere Parameter mittels Echtzeit 3D-Echokardiografie betrachtet.

Nach dieser QuickOpt-basierten, echokontrollierten Optimierung verbesserte sich die Ejektionsfraktion (EF), das Schlagvolumen ($P < 0,001$, $P = 0,01$) und der Myokardioale-Performance-Index ($P < 0,001$). Die RR-korrigierte Füllungszeit und die Ejektionszeit stiegen an ($P = 0,02$). Die enddiastolischen und endsystolischen Volumina änderten sich nicht.

Aus den Ergebnissen wurde geschlossen, dass QuickOpt eine zügige und schnelle AV-/PV Optimierung und eine Verbesserung der linksventrikulären systolischen Funktion ermögliche [51]. Auch diese Gruppe geht auf Fehler durch die bei QuickOpt konstante Sensekompensation von 50 ms (bzw. 40 ms bei AVD $>$ 160 ms im VDD-Betrieb) nicht ein. Der Autor ist Sprecher und Berater von Boston Scientific, Medtronic, St. Jude sowie der Sorin Group.

Auch Valzania et al. [1] verglichen im Rahmen der Optimierung der kardialen Resynchronisationstherapie bei 24 Patienten eine QuickOpt mit der echokardiografischen Optimierung anhand des Aortic Velocity Time Integrals (AVTI) im linksventrikulären Ausflusstrakt (LVOT) sowohl in Ruhe als auch bei konstanter körperlicher Belastung mit 30 Watt [71, 89-92]. Sie fanden unabhängig vom Verfahren keine signifikante Änderung des AV-Delays bei Ruhe oder körperlicher Belastung ($P = 0,26$) [1].

Ähnliche Ergebnisse präsentierten Strauss et al. [65], die bei fast allen (93 %) ihrer 60 Patienten Abweichungen des PV-Delays zwischen Ruhe und Aktivität von weniger als 20 ms feststellten.

Im Vergleich zwischen Echo und QuickOpt Methode stellten Valzania et al. [1] in Ruhe eine mittelgradige (Kappa-Koeffizient 0,55), unter körperlicher Belastung eine gute (Kappa-Koeffizient 0,64) Übereinstimmung der AV-Delays beider Methoden fest [1].

Die Autoren dieser zum Teil von St. Jude Medical Schweden unterstützten Studie folgerten dennoch, dass QuickOpt eine praktikable Alternative zur Standardechokardiografie bei Anwendung in Ruhe als auch unter körperlicher Belastung sei [1].

Auch Anselmino et al. [93] verglichen im Rahmen der kardialen Resynchronisationstherapie bei zehn Patienten die Echo AV-Delay mit der QuickOpt Optimierung [90, 92]. Sie fanden zwischen beiden Methoden keinen Unterschied ($P = 0,987$). Hieraus wurde geschlossen, dass QuickOpt annähernd so verlässliche Werte wie eine vollständige echokardiografische Beurteilung liefere [93].

Mit der größten von St. Jude Medical gesponserten prospektiven, multizentrischen, randomisierten, doppelblinden und kontrollierten FREEDOM Studie sollte beantwortet werden, ob eine regelmäßige AV-/PV-Delay Optimierung mit QuickOpt zu einer stärkeren klinischen Verbesserung der Patienten führe als eine einmalige, empirische Programmierung oder eine einmalige, konventionelle, nicht IEGM-basierte Optimierung [78].

Die Studie wurde weltweit an 1647 Patienten in 178 medizinischen Zentren von 16 Ländern durchgeführt. Das Patientenkollektiv wurde randomisiert und im Verhältnis 1:1 der QuickOpt- bzw. der Standard-Gruppe zugeordnet.

In der QuickOpt-Gruppe erfolgte die AV-/PV-Delay Optimierung innerhalb von zwei Wochen nach CRT-Implantation sowie nach drei, sechs, neun und zwölf Monaten. Die Standard-Gruppe erhielt eine einmalige AV-Delay Optimierung beliebig anderer Art innerhalb von vier Wochen nach Implantation.

Im follow-up beider Gruppen erfolgten drei, sechs, neun und zwölf Monate nach Implantation ein 6-Minuten Gehstest, das selbstständige Ausfüllen eines Quality of Life Fragebogens und eine Klassifizierung anhand des klinischen Herzinsuffizienz-Scores nach Packer [94]. Letzterer teilt die Patienten in drei Gruppen, deren klinische Situation sich entweder a) verschlechtert, b) gleich bleibt oder c) sich verbessert.

Der primäre Endpunkt der FREEDOM Studie ist die Einteilung der Patienten in diesen auf klinischen Kriterien beruhenden Herzinsuffizienz-Score. Es galt zu zeigen, dass die Anzahl der klinisch verbesserten Patienten in der Therapie-Gruppe höher ist als in der Kontroll-Gruppe. Die Validität dieses Endpunktes wurde bereits in mehreren anderen Studien bestätigt [95-97]. So erlebten in der MIRACLE ICD Studie (entsprechend des gleichen Endpunktes wie in der FREEDOM Studie) 52,4 % der Patienten, die sich der CRT-D unterzogen, eine Verbesserung ihres klinischen Status versus 42,9 % der Kontroll-Gruppe und somit eine absolute Verbesserung von 9,5 % erzielten [78, 96].

Als Beleg positiver Effekte der AV-Delay Optimierung sei auch auf Morales et al. [80] hingewiesen, die 41 Patienten untersuchten und eine Verbesserung der NYHA-Klassifikation und Lebensqualität nach AV-Delay Optimierung feststellten. Dabei wurde bei 100 % der AV-Delay optimierten Patienten (n = 23) eine Verbesserung der NYHA-Klassifikation verzeichnet versus 73 % Verbesserung der NYHA-Klassifikation bei Patienten (n = 15) mit einem empirisch programmierten AV-Delay von 120 ms [80].

Sekundäre Endpunkte der FREEDOM Studie waren a) die gesamte, kardiovaskuläre oder herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierung und b) die gesamte, kardiovaskuläre oder herzinsuffizienzbedingte Mortalität.

Beruhend auf der o. g. MIRACLE ICD Studie wurde von den Autoren der FREEDOM Studie von einer Verbesserung des klinischen Status bei 52,4 % und zusätzlichen 7,5 % der Patienten aufgrund der regelmäßigen CRT Optimierung ausgegangen. Als vorrangiges Ziel dieser Untersuchung war zu zeigen, dass die Anzahl der klinisch verbesserten Patienten in der Therapie-Gruppe mit der regelmäßigen CRT Optimierung höher ist als in der Kontroll-Gruppe. Eine effizientere kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) nach einer zumeist echokardiografischen AV-Delay Optimierung ist durch eine Reihe von Studien belegt [5, 11, 17, 33, 57, 67].

Dass trotz dieses Vorteils die AV-Delay Optimierung nicht in allen Implantationsfällen durchgeführt wird, ist durch Gras et al. belegt [22]. Als Gründe hierfür gelten die schwierigen, zeit- und kostenintensiven Optimierungsmethoden [98, 99]. Daraus wurde geschlossen, dass die FREEDOM Studie einen neuen Standard in der Optimierung der CRT setzen wird, sofern die Haupthypothese bestätigt wird. Die Studie endete Ende 2009.

Erste Ergebnisse wurden auf dem Heart Rhythm Congress im Mai 2010 veröffentlicht. Hier wurde dargestellt, dass die QuickOpt Optimierung eine äquivalente Responderrate im Vergleich zur Echo Optimierung aufweist und ein effizienter und vergleichbarer Ersatz für teure und zeitintensive Echo Optimierungen sei [100].

Die FREEDOM Studie hat nach unserer Meinung den Wert einer AV-Delay Individualisierung in der kardialen Resynchronisationstherapie nochmals an einer großen Patientenzahl bestätigt. Sie hat weder den differenzierten Grad der Verbesserung noch die Frage nach einer Überlegenheit von QuickOpt bzw. welche Optimierungsmethode am effektivsten ist, beantwortet. Auch hat sie nicht geklärt, ob eine regelmäßige AV-Delay Optimierung nach einer anderen Methode mit der regelmäßigen QuickOpt Anwendung vergleichbar ist.

Hiermit beschäftigten sich Ritter et al. und Padeletti et al. im Rahmen der von der Sorin Group initiierten CLEAR Studie [72, 101]. Im Rahmen dieser Studie untersuchten Ritter et al. [101],

inwiefern sich die regelmäßige Optimierung mit SonR (alle drei Monate) und sogar wöchentliche Optimierung des AV-Delays im Vergleich zu der sonst üblichen Praxis klinisch äußert. In dem regelmäßig mit SonR optimierten Studienarm erlebten 86 % (n = 49) der Patienten eine klinische Verbesserung versus 62 % (n = 61) in der Kontroll-Gruppe (p = 0,0013) [101].

Auch Padeletti et al. [72] stellten auf dem Cardioslim 2010 Ergebnisse der CLEAR Studie vor. Hier wurde bei regelmäßiger Optimierung bei 85 % (n = 56) und 92 % (n = 61) (je nach Einteilung) der Patienten eine Verbesserung des klinischen Status versus der Kontroll-Gruppe mit 61 % (n = 73) und 82 % (n = 97) bei einer nicht regelmäßigen AV-Delay Optimierung (p < 0,05) erreicht [72].

Die abschließenden Ergebnisse der FREEDOM Studie werden weitere Fakten liefern und noch offene Fragen möglicherweise beantworten können.

Liegt der Vorteil der QuickOpt Methode ausschließlich in ihrer weniger aufwendigen, personen-, ressourcen-, und kostengünstigeren und damit häufigeren Anwendung? Oder ist eine messbare Überlegenheit oder zumindest Gleichwertigkeit der QuickOpt Methode zur Standard (Echo) AV-Delay Optimierung zu verzeichnen? Erste von Abraham et al. [100] auf dem Kongress Heart Rhythm 2010 vorgestellte Ergebnisse zeigten keinen Vorteil der QuickOpt- versus der Kontroll-Gruppe. In beiden Gruppen erlebten 67 % der Patienten sowohl in der QuickOpt- als auch der Kontroll-Gruppe eine klinische Verbesserung. Auch die Non-Responderrate blieb in beiden Gruppen mit 33 % gleich [100]. Dennoch war eine Unterlegenheit der QuickOpt Methode hier nicht zu verzeichnen.

4.2 QuickOpt kritisch betrachtende Studien

Erst nach der Veröffentlichung erster Untersuchungsergebnisse dieser Arbeit auf dem 16th International World Congress Cardioslim 2008 in Nizza [102], der 32. Herbsttagung und 19. Jahrestagung der AG Herzschrittmacher und Arrhythmie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie 2008 in Hamburg [103] und dem XIII. International Symposium On Progress In Clinical Pacing 2008 in Rom [104] wurde auch von anderen Arbeits-Gruppen über Ungenauigkeiten, Einschränkungen, Funktions- und Anwendungsbesonderheiten des QuickOpt Algorithmus berichtet.

Die Arbeits-Gruppe von Pajitnev et al. [105] untersuchte die Effektivität des QuickOpt Algorithmus und verglich die Ergebnisse mit denen einer elektrokardiografischen Optimierungsmethode (EKG-Opt). Bei der EKG-Opt Methode wurde das AV-Delay mithilfe eines 12-Kanal-EKGs so eingestellt, dass eine Fusion zwischen der intrinsischen Erregung über das His-Bündel und der linksventrikulären Stimulation erreicht wurde. Dafür wurden zunächst

die Zeiten von atrialer Wahrnehmung bzw. atrialer Stimulation bis zum QRS-Beginn gemessen (AS-QRS und AP-QRS). Danach wurde das wahrgenommene AV-Intervall (AS-BP) auf den Wert von AS-QRS programmiert und in Schritten von 10 ms verkürzt, bis die minimale QRS-Breite erreicht wurde. Dieses wahrgenommene AV-Intervall wurde als optimal angenommen (AS-BP-Opt) [105].

Das optimale, stimulierte AV-Intervall (AP-BP-Opt) wurde als $AS-BP-Opt + ((AP-QRS) - (AS-QRS))$ errechnet. Nach Abschluss der jeweiligen Optimierung wurde im 12-Kanal-EKG die mittlere QRS-Dauer gemessen.

Dabei wurde festgestellt, dass das von QuickOpt empfohlene AV-Delay die QRS-Dauer um 21 ± 10 ms reduzierte. Diese Differenz war jedoch statistisch nicht signifikant ($p = 0,08$). Im Gegensatz dazu ermöglichte EKG-Opt eine zweifach höhere Reduktion der QRS-Dauer von 39 ± 7 ms ($p < 0,001$). Der Vergleich der QRS-Dauer bei QuickOpt und bei EKG-Opt ergab eine zusätzliche, signifikante Verkürzung um 22 ± 7 ms zugunsten der EKG-Opt Methode ($p = 0,01$). Danach wurde geschlussfolgert, dass im Vergleich zu dem QuickOpt Algorithmus die EKG-basierten Optimierungen zu einer Resynchronisation mit signifikant geringerer QRS-Dauer führt. Bei dieser Form der CRT-Programmierung konnte bereits nach einem Monat eine signifikante Änderung der NYHA-Klassifikation mit entsprechender Besserung der EF gezeigt werden [105].

Dies kann als Hinweis auf die auch von uns beobachteten zu langen QuickOpt Ergebnisse gewertet werden.

Ziel von Klein et al. [106] war es, die Ergebnisse der QuickOpt Methode bei 32 Patienten mit denen der Standardmethode der echokardiografischen AV-Delay Optimierung zu vergleichen:

Dabei wurde das AV-Delay für den VDD- bzw. DDD-Betrieb optimiert. Für die echokardiografische Optimierung wurde die Klappenmechanik (Aortenöffnung versus Mitralisschluss; Aortenöffnung versus Pulmonalisschluss), Gewebedoppler, Mitralisflussprofil und Füllungs- bzw. Austreibungszeiten (Mitralis, Aortalis) mit einbezogen. Dann wurde QuickOpt mit dem echokardiografischen Ergebnis verglichen.

Dabei lag das echokardiografische optimale AV-Delay im Mittel für VDD-Betrieb bei 60 ± 20 ms und für DDD-Betrieb bei 95 ± 40 ms. Im Gegensatz dazu wurde das optimale AV-Delay vom QuickOpt Algorithmus für den VDD-Betrieb mit 120 ± 15 ms und für den DDD-Betrieb mit 170 ± 15 ms, also deutlich länger, angegeben. Die Werte unterschieden sich im Mittel für den VDD-Betrieb um 60 ms und für den DDD-Betrieb um 75 ms. Dieser Unterschied war statistisch hoch signifikant ($p < 0,001$) [106].

Somit kann festgehalten werden, dass die Zeiten für ein optimales AV-Delay (für VDD- und DDD-Betrieb) bei QuickOpt gegenüber der echokardiografischen Optimierung signifikant länger ausfallen [106]. Diese Ergebnisse decken sich auch mit dem Großteil unserer eigenen Messungen.

Auch die Arbeits-Gruppe von Reinsch et al. [107] untersuchte zunächst die Genauigkeit des QuickOpt Algorithmus und verglich dann die Ergebnisse mit denen der echokardiografischen Optimierung.

Dabei wurde bei elf Patienten sechs Monate nach der Implantation zunächst ein Routine follow-up des CRT-Systems durchgeführt. Dann wurde der QuickOpt Algorithmus insgesamt vier Mal ausgeführt [50] und bei Abweichungen der Mittelwerte berechnet [107]. Anschließend erfolgte die echokardiografische Optimierung: Das AV-Delay wurde nach doppler-echokardiografischer Darstellung des transmitralen Flusses so bestimmt, dass der Mitralklappenschluss und der Beginn der Ventrikelsystole zusammenfielen [107]. Die quantitativen Messungen wurden in Übereinstimmung mit den Standardkriterien der Amerikanischen Gesellschaft für Echokardiografie durchgeführt [107, 108].

Nach dreimaliger Durchführung des QuickOpt Algorithmus kam es nur bei drei Patienten (27 %) zu einer einheitlichen QuickOpt AV-Delay Empfehlung [107]. Wie wir schon zuvor feststellen konnten, gibt es sowohl in-vitro als auch in-vivo bei mehrfacher Anwendung des QuickOpt Algorithmus unterschiedliche Empfehlungen für ein optimales AV-Delay.

Auch Reinsch et al. stellten eine intraindividuelle Variation der Empfehlung für ein optimales AV-Delay bei mehrfacher Durchführung des AV-Delays mit bis zu 20 ms bei 6/11 und 10 ms bei 2/11 Patienten fest [107].

Wie auch schon Klein et al. [106] belegten, war auch in diesem Fall das von QuickOpt empfohlene AV-Delay länger als das optimale AV-Delay nach Echo Optimierung.

Das echokardiografisch bestimmte AV-Delay betrug $126,4 \pm 29,4$ ms, das QuickOpt AV-Delay wurde hingegen mit $183,6 \pm 16,3$ ms angegeben und war damit auch in dieser Arbeit signifikant länger ($p < 0,001$). Es gab keine Korrelation zwischen optimalem Echo und QuickOpt AV-Delay ($p = 0,066$) [107].

Hieraus wurde geschlussfolgert, dass der programmerbasierte QuickOpt Algorithmus eine einfache und sichere Methode der CRT Optimierung darstellt, die Beständigkeit dieser Methode allerdings begrenzt sei. Dieses mache es dem Anwender schwierig, eine optimale hämodynamische Einstellung festzulegen. Da keine Korrelation für das optimale AV-Delay zwischen der IEGM- und der echokardiografischen Methode bestand, kann bis jetzt der Gebrauch dieser IEGM-Methode und ihre Vergleichbarkeit mit der echokardiografischen Methode nicht abschließend geklärt werden [107].

Kamdar et al. [83] untersuchten im Rahmen einer prospektiven Studie einen Monat nach System-Implantation die Übereinstimmung der echokardiografischen und der QuickOpt Methode zur Optimierung des AV-Delays bei 26 Patienten.

Das AV-Delay wurde mit Hilfe der 2D Doppler-Echokardiografie anhand des transmitralen Flusses bestimmt. Dabei wurde entweder ein sehr langes (200 ms) oder ein sehr kurzes

(60 ms) AV-Delay initial programmiert und die E-/A-Wellen-Dauer gemessen. Dann wurde das AV-Delay schrittweise um 10 ms verkürzt bzw. verlängert und jeweils die E-/A-Wellen-Dauer gemessen. Dabei wurde das optimale AV-Delay definiert als das (kürzeste) AV-Delay mit der maximalen E-/A-Wellen-Dauer, ohne dass es zu einem Abbruch der A-Welle durch den Beginn der ventrikulären Systole kam [29, 42, 83, 109, 110].

Der QuickOpt Algorithmus wurde durchgeführt und das empfohlene AV-Delay entsprechend programmiert. Nach jeder Optimierung erfolgte die doppler-echokardiografische Messung des maximalen Aortic Velocity Time Integrals (AVTI). Bei dem Vergleich des Aortic Velocity Time Integrals (AVTI), jeweils gemessen nach Optimierung mit den zwei Methoden, wurde eine Differenz von mehr als 2 cm im AVTI bei 13/26 Patienten festgestellt. Nach Messung des Aortic Velocity Time Integrals (AVTI) wurde eine hohe Korrelation zwischen den beiden Methoden festgestellt ($p < 0,001$) [83].

Für 22 von 26 Patienten wurde jedoch eine bessere Hämodynamik nach Optimierung mit der Echo Methode festgestellt. Nach Echo AV-Delay Optimierung wurde demnach ein größeres Aortic Velocity Time Integral (AVTI) von $16,7 \pm 5,1$ cm festgestellt, während das Aortic Velocity Time Integral (AVTI) nach Optimierung mit QuickOpt geringer war und nur $14,3 \pm 4,5$ cm betrug ($P < 0,001$) [83].

Kamdar et al. stellten fest, dass eine geringe Übereinstimmung der beiden Optimierungsmethoden mit der Empfehlung für ein optimales AV-Delay besteht. Nach Optimierung des AV-Delays mit dem QuickOpt Algorithmus besteht eine geringere hämodynamische Antwort als dieses nach der echokardiografischen Optimierung der Fall ist. Weiterhin folgerten Kamdar et al., dass aus diesen Gründen in der kardialen Resynchronisationstherapie (CRT) die AV-Delay Optimierung nicht ausschließlich mit dem QuickOpt Algorithmus erfolgen sollte [83].

4.3 Bedeutung der QuickOpt in-vitro Simulationen

Unsere Ergebnisse der in-vitro Untersuchungen am implantierbaren Defibrillator St. Jude Medical EPIC HF Atlas mit dem Herzrhythmusimulator ARSI-4 unter verschiedenen simulierten Bedingungen gestatten Rückschlüsse auf die zu erwartende in-vivo Genauigkeit der QuickOpt Ergebnisse für den VDD- und DDD-Betrieb.

4.3.1 QuickOpt Empfehlung versus atriale Amplitude

Unabhängig von der automatischen oder konstanten atrialen Empfindlichkeitseinstellung an dem Implantat gab der QuickOpt Algorithmus für unterschiedliche rechtsatriale Amplituden unterschiedliche Ergebnisse für die über das Implantat erfassbare Dauer der atrialen Aktivität und die darauf basierenden Empfehlungen des AV-Delays aus. Wie in den Tabellen 1, 2, 2A und den Abbildungen 21, 22 und 23 verdeutlicht wird, ist diese rechtsatriale Amplitudenabhängigkeit des QuickOpt Ergebnisses gravierend. Kleine rechtsatriale Amplituden ergaben bei den jeweils acht sequenziellen Messungen der Tests kleine, große rechtsatriale Amplituden entsprechend große Werte für das empfohlene AV-Delay für den VDD- und daraus folgend auch für den DDD-Betrieb. Das QuickOpt AV-Delay ist annähernd proportional zur rechtsatrialen Amplitude. Unter der Annahme, dass die Messwerte des Algorithmus ein Surrogat für die interatriale Leitungszeit darstellen, widerspricht dieses Ergebnis den Grundlagen des AV-Delays und deutet auf Fehler oder zumindest Unzulänglichkeiten bei der messtechnischen Erfassung der interatrialen Leitungszeit hin.

Andererseits unterscheidet sich das von unserem Simulator ausgegebene rechtsatriale Signal von den unter realen Bedingungen zu erwartenden physiologischen rechtsatrialen Signalen. Gerade für das genäherte Rechtecksignal des Rhythmusmodells (siehe Abb. 14) müsste der Algorithmus, im Rahmen der Messgenauigkeit, bei jeder Messung exakt den gleichen Wert reproduzieren können. Dieses war bei den in-vitro Untersuchungen jedoch nicht der Fall.

Weiterhin ist anzunehmen, dass bei in-vivo Untersuchungen im Vergleich zu den bei der Simulation benutzten konstanten technischen Signalen größere Amplitudenschwankungen zu erwarten sind. QuickOpt trägt dem in der Weise Rechnung, als die Dauer der atrialen Aktivität anhand der Mittelung von acht Einzelmessungen angegeben wird. Dennoch dürften Schwankungen der Amplitude nicht in einer unterschiedlichen interatrialen Leitungszeit und somit in unterschiedliche AV-Delays münden. Dass bei Schrittmacherträgern durchaus mit Änderungen der rechtsatrialen Amplitude gerechnet werden muss, ist bekannt. Zwei ausgesuchte Beispiele demonstrieren die in einem Schrittmacher aufgezeichneten „P-Wellen-Trends“ im Verlauf von 137 Tagen. Sie zeigen eine Variation der rechtsatrialen Amplitude zwischen 0,7 und 6,0 mV (s. Abb. 28/29).

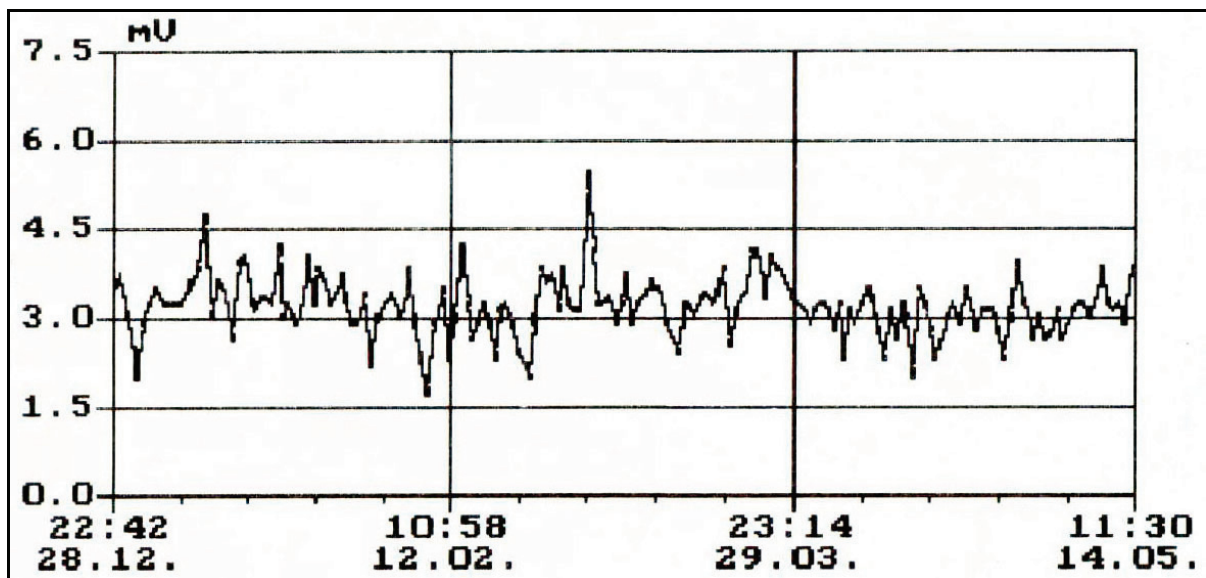
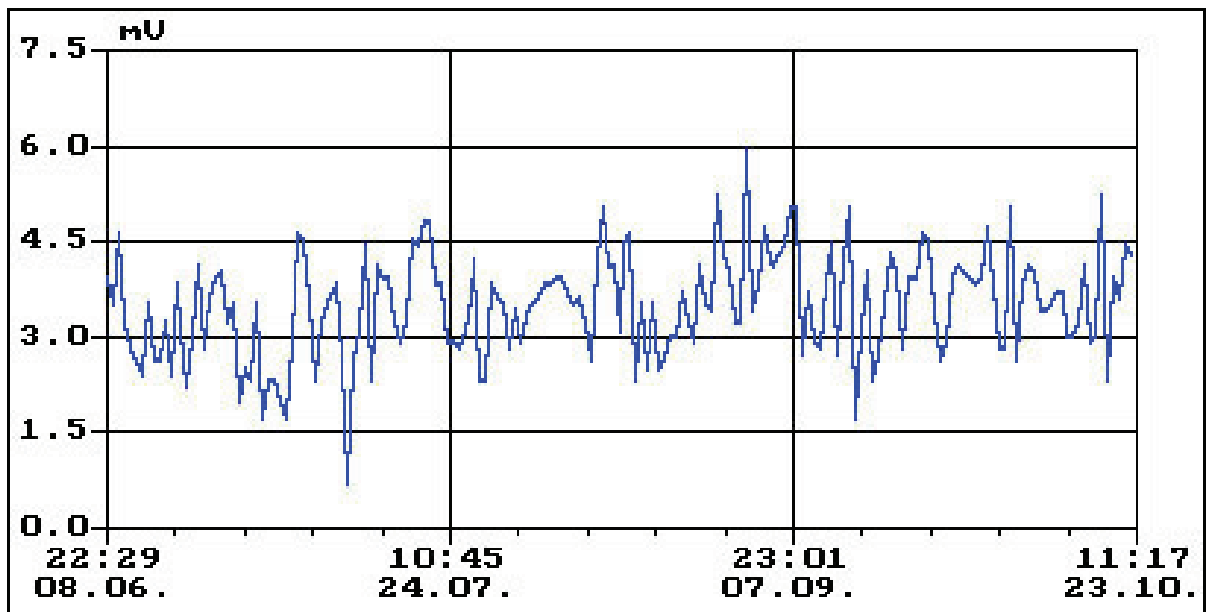


Abb. 28 (oben) und Abb. 29 (unten): Beispiele für die unterschiedliche Variabilität der Amplitude der über die atriale Elektrode erfassten rechtsatrialen Deflektion: Die Abbildungen zeigen die Verläufe bei zwei unterschiedlichen Patienten über einen Zeitraum von 137 Tagen, gemessen mit Biotronik Philos DR Systemen.

Schuchert et al. [111] publizierten für CRT-Patienten (NYHA III-IV, EF < 35 %, QRS-Dauer 154 ± 18 ms, n = 31) ein Absinken der rechtsatrialen Amplitude (RA) von $2,36 \pm 1,87$ mV im Verlauf von sechs Monaten auf $1,71 \pm 0,71$ mV, welches damit im Vergleich zu einer Kontroll-Gruppe (Sinusknoten-, Sinus- und AV-Knotenerkrankung, n = 82, AV-Block höheren Grades, n = 39 und andere Indikationen für eine permanente Stimulation, n = 3) signifikant kleiner war ($P < 0,05$) [111]. Eine gleichzeitige Betrachtung des Verlaufs der interatrialen Leitungszeiten erfolgte in dieser Arbeit jedoch nicht.

Wir gehen davon aus, dass unsere in-vitro beobachtete Abhängigkeit der QuickOpt Empfehlungen sowohl in dem verwendeten Messprinzip als auch in der hardwarebedingten Messgenauigkeit liegt. Insbesondere die Tatsache, dass offenbar die linksventrikuläre Elektrode

nicht in die Vermessung der atrialen Aktivität einbezogen wird, jedenfalls fanden sich experimentell hierfür keinerlei Hinweise, erscheint uns als wesentlicher Nachteil des Verfahrens.

Auch über die zur Zeitmessung verwendeten Amplitudentrigger macht der Hersteller keinerlei Angaben. Unsere Untersuchungen zeigen, dass die Genauigkeit der Zeitmessungen auf ± 8 ms (siehe Tabelle 1 und Tabelle 2A) beschränkt ist. Da davon ausgegangen werden kann, dass nicht nur das Ende, sondern auch der Beginn der Erregung an der Vorhofelektrode als rechtsatrialer Trigger des AV-Delays mit derselben Genauigkeit erfasst wird, werden die Streuungen der Messwerte verständlich.

Auf die Angabe eines Bereiches der rechtsatrialen Amplitude, für den der QuickOpt Algorithmus bestmögliche Werte liefern kann, hat der Hersteller verzichtet.

4.3.2 QuickOpt Empfehlung versus Herzfrequenz

Jede AV-Delay Optimierung erfolgt zunächst unter Ruhebedingungen und der individuellen Herzfrequenz des Patienten. Mit der Simulation unterschiedlicher Herzfrequenzen versuchten wir, deren Einfluss auf das Messergebnis für die Dauer der atrialen Aktivität und die daraus resultierende QuickOpt AV-Delay Empfehlung in-vitro zu erfassen.

Bei allen gewählten Herzfrequenzen zwischen 60 und 140 min⁻¹ konnte kein relevanter Einfluss der Frequenz auf die Empfehlung des QuickOpt AV-Delays festgestellt werden. Allerdings war auch bei diesen Untersuchungen, wie im vorangegangenen Abschnitt beschrieben, die Abhängigkeit der über das Implantat erfassbaren Dauer der atrialen Aktivität (DA) und somit auch des AV-Delays von der rechtsatrialen Amplitude feststellbar (Tabelle 1, 3, 4 sowie 2A).

In-vivo wäre nach Melzer et al. [5, 112] unter einem durch körperliche Belastung bedingten Frequenzanstieg sowohl bei Patienten mit AV-Block als auch bei CRT-Patienten mit einer Verkürzung des optimalen AV-Delays zu rechnen. Da diese in erster Linie die elektromechanische Determinante des optimalen AV-Delays betrifft, dürften QuickOpt Messungen diesen Effekt nicht widerspiegeln. In-vivo Messungen zu diesem Themenkreis konnten nicht durchgeführt werden.

4.4 Unzulänglichkeiten des QuickOpt Algorithmus

Ungeachtet der messtechnischen Probleme von QuickOpt muss der Algorithmus im Hinblick auf die Grundlagen zum AV-Delay (vergleiche Seite 6 bis 11) kritisch gesehen werden.

Nach Ismer et al. [113, 114] kann das optimale AV-Delay bei CRT-Patienten beim Fehlen genauerer Methoden mit der Formel $AVD = IACT + 50 \text{ ms}$ approximiert werden. Dabei beschreibt das mit 50 ms angegebene Intervall die Zeitdauer zwischen dem Beginn der linksatrialen Deflektion, d. h. dem Ende der interatrialen Leitungszeit (IACT) und dem darauf folgenden Ventrikelstimulus. Dieses Intervall repräsentiert den Mittelwert des optimalen elektromechanischen Anteils des AV-Delays einer Kohorte von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und Linksschenkelblock [35, 115]. Für Patienten mit AV-Block und uneingeschränkter linksventrikulärer Funktion dagegen sollte dasselbe Intervall im Mittel mit einer Dauer von 70 ms approximiert werden [11, 20].

Im Vergleich zu diesem validierten Ansatz wird das QuickOpt AV-Delay mittels der Formel $AVD = IACT + 60 \text{ ms}$ bzw. $AVD = IACT + 30 \text{ ms}$ generiert, je nachdem, ob IACT kleiner oder größer als 100 ms ist. Eine wissenschaftliche Grundlage für diese Unterscheidung gibt der Hersteller nicht an. Sie steht im Kontrast zu den elektrophysiologischen und elektromechanischen Grundlagen des AV-Delays und lässt sich daher im Sinne eines Ausgleichs eventuell bekannter Unzulänglichkeiten bei der Bestimmung des interatrialen Zeitintervalls interpretieren. Ein Patient mit einer von QuickOpt ermittelten interatrialen Leitungszeit (IACT) von 98 ms erhalte demnach die Programmierempfehlung für ein optimales AV-Delay von $AVD = 98 \text{ ms} + 60 \text{ ms}$, der mit einer gemessenen interatrialen Leitungszeit von 102 ms ein $AVD = 102 \text{ ms} + 30 \text{ ms}$. Für die beiden nächstliegenden programmierbaren Werte von 160 und 130 ms ergibt sich somit für einen Messwerteunterschied von 4 ms ein Unterschied im AV-Delay von 30 ms.

Ein weiterer gravierender Nachteil des QuickOpt Algorithmus ist seine Beschränkung auf Messungen allein im VDD-Betrieb. Anstelle der Messung der zumeist unterschiedlichen interatrialen Leitungszeiten für VDD- und DDD-Betrieb verwendet QuickOpt einen festen Betrag als Sensekompensation (auch AV-Delay Korrektur genannt) von 50 ms und 40 ms (letztere für AV-Delay in $VDD \geq 160 \text{ ms}$). Somit ergibt sich für das optimale AV-Delay bei DDD-Betrieb ein um 50 ms (40 ms) höherer Wert als für den VDD-Betrieb. Gegen diese Vereinfachung ist einzuwenden, dass die AV-Delay Korrektur stets die individuelle Differenz der interatrialen Leitungszeit bei VDD- und DDD-Betrieb darstellt. Es handelt sich hierbei keinesfalls um eine feste Größe von 50 ms (bzw. 40 ms bei AV-Delay in $VDD \geq 160 \text{ ms}$) sondern ein interindividuell stark schwankendes Zeitintervall [11, 20, 35, 115].

Dass dem Hersteller durchaus Unzulänglichkeiten des QuickOpt Algorithmus bekannt sein dürften, geht aus seiner Gestaltung bei verschiedenen Programmer-Softwareversionen hervor.

So verbarg sich hinter der ersten Version neben den notwendigen vier zusätzlich ein fünfter Test zur atrialen Stimulation, dessen Ergebnis nicht dargestellt und damit auch nicht verwendet wurde. Der Hersteller hat diesen Menüpunkt in der aktuellen Version aus dem QuickOpt Testprogramm eliminiert.

Die Vorteile unserer in-vitro Simulation mit dem Rhythmusmodell waren, dass jede beliebige Situation simuliert und deren Einstellungen beliebig lange beibehalten werden konnten, ohne dass langwierige Messungen an einem Patienten nötig waren. Die Situationen waren konstant. Sie unterlagen gleich bleibenden äußeren Einflüssen. Die simulierten Amplituden konnten exakt für alle Messungen per Knopfdruck ausgegeben werden.

Im Unterschied dazu sind physiologische Signale weit größeren Schwankungen unterworfen. Dies berechtigt zur Frage, ob die Ergebnisse der in-vitro Versuche auf in-vivo Situationen übertragbar sind. Da in-vivo eine höhere Signalvariabilität als bei unseren in-vitro Simulationen zu erwarten ist, konnte davon ausgegangen werden, dass in-vivo Untersuchungen vergleichsweise größere Schwankungen der Messwerte ergeben werden.

Im Ergebnis dieser Arbeit konnten wesentliche Resultate der in-vitro Untersuchungen auch in-vivo bestätigt werden.

4.5 In-vivo Vergleich QuickOpt versus Echo

Die unterschiedliche Anzahl der pro Patient mittels QuickOpt durchgeführten Messreihen hat ihre Erklärung in der klinischen Routine. Die Datenerhebung erfolgte während einer Schrittmacherkontrolle mit anschließender Echo AV-Delay Optimierung. Die dabei zunächst geplante nur einmalige QuickOpt Messung wurde nach der Vorauswertung der ersten elf Patienten je nach vorhandener Zeit ein- oder mehrmals wiederholt.

Kritisch anzumerken ist, dass der Grund für stark abweichende Einzelmesswerte - außer in dem Messweltergebnis - elektrokardiografisch im IEGM nicht nachvollziehbar war. Letztlich muss sich der QuickOpt vertrauende Arzt unter Berücksichtigung seiner Erfahrungen für eine Messreihe und ein daraus resultierendes AV-Delay entscheiden.

Im Vergleich zu der in-vitro Simulation wurde in-vivo eine größere Variation der physiologischen Signale, der daraus resultierenden Messwerte für die über das Implantat erfassbare Dauer der atrialen Aktivität (DA) und des sich daraus ergebenden AV-Delays erwartet. Störende äußere Einflüsse sowie Verfälschung der physiologischen Signale z. B. durch Muskelbewegungen lassen sich nicht ganz vermeiden. Die Mittelwertbildung aus den acht Einzelmesswerten für die über das Implantat erfassbare Dauer der atrialen Aktivität ist daher eine sinnvolle Option des

QuickOpt Algorithmus zur Fehlerreduktion. Andererseits wurde auch durch wiederholt durchgeführte Messreihen versucht, zufällige Fehler zu minimieren.

Die schon vorher in-vitro und in-vivo im Ergebnisteil festgestellte Messgenauigkeit von 8 ms, welche soft- und hardwarebedingt erscheint, konnten wir auch hier feststellen. Sie hat ebenfalls eine Auswirkung auf die Messgenauigkeit für die über das Implantat erfasste Dauer der atrialen Aktivität und das daraus resultierende AV-Delay. Zukünftige Soft- und Hardware Lösungen sollten das zeitliche Auflösungsvermögen erhöhen.

Im Vergleich mit den echokardiografischen Untersuchungen gab QuickOpt für den VDD-Betrieb ein im Mittel um 41 ± 25 ms zu langes AV-Delay (Bereich 7 - 90 ms) aus. Im DDD-Betrieb war das Ergebnis im Mittel 18 ± 24 ms zu lang (Bereich 17 - 50 ms).

Diese Tatsache stellt den Wert einer QuickOpt Optimierung insbesondere bei CRT-Patienten infrage, für die gemäß der im Grundlagenteil beschriebenen Ergebnisse mit einem gegenüber AV-Block-Patienten kürzeren AV-Delay zu rechnen ist (siehe Seite 17) [11, 20, 35, 115].

Die Sensekompensation als Differenz der individuellen interatrialen Leitungszeiten Im VDD- und DDD-Betrieb betrug im Mittel 73 ± 21 ms. Gegenüber ihrem bei QuickOpt feststehenden Betrag von 50 ms (40 ms bei einer AV-Delay Empfehlung im VDD-Betrieb ≥ 160 ms) war sie bei unseren in-vivo Untersuchungen im Mittel 23 ms länger, was für eine ungünstige Auswahl dieser vom Hersteller als Konstante approximierten Größe spricht. Wie aus der Messung der interatrialen Leitungszeiten zu erwarten war, schwankte die Sensekompensation interindividuell im Bereich von 30 bis 100 ms. Unabhängig von der erzielten Genauigkeit bedeutet dies, dass der QuickOpt Algorithmus in seiner Realisierung a priori lediglich für den VDD-Betrieb sinnvoll sein kann.

In Bewertung dieser in-vivo gemessenen Unterschiede und der vorangegangenen in-vitro Untersuchungen wurde bei allen Patienten nicht das QuickOpt AV-Delay sondern das Echo AV-Delay für VDD- und DDD-Betrieb programmiert. Diese Werte waren in 20/21 Fällen um bis zu 90 ms im VDD- und bis zu 50 ms im DDD-Betrieb kürzer als das vom QuickOpt Algorithmus empfohlene AV-Delay. Die Abbildung 30 verdeutlicht die geringe Übereinstimmung beider Methoden.

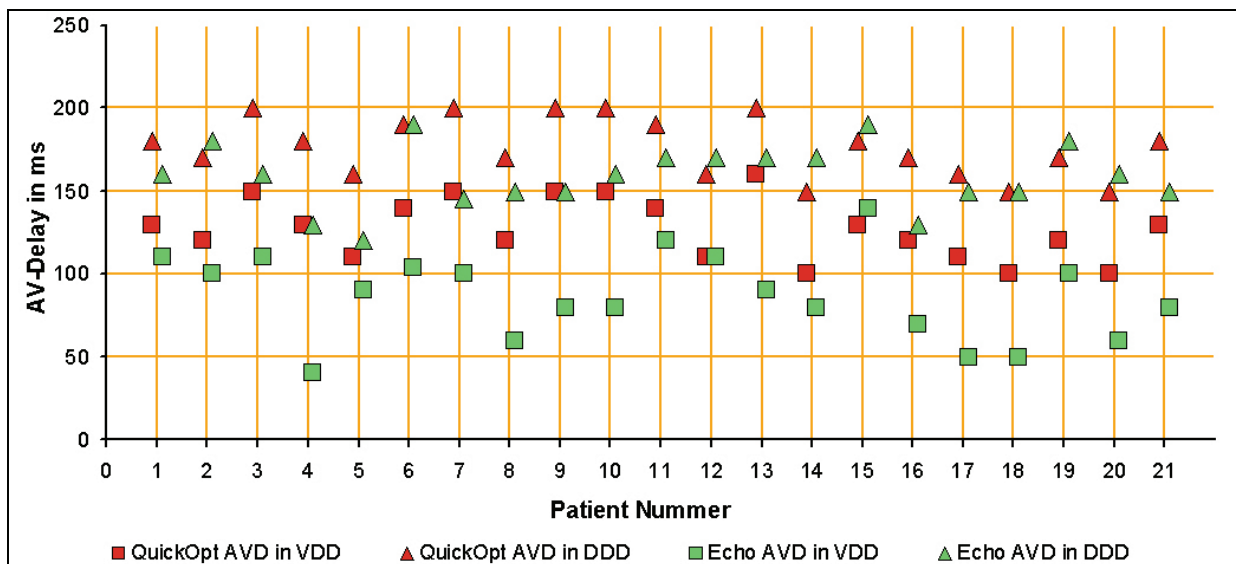


Abb. 30: Vergleich der in-vivo Ergebnisse des optimalen AV-Delays zwischen QuickOpt und Echo bei 21 CRT-Patienten für VDD- und DDD-Betrieb. Die Grafik demonstriert die gegenüber einer Echo AV-Delay Optimierung zumeist längeren Werte der QuickOpt Empfehlung. Diese Tatsache stellt den Wert einer QuickOpt Optimierung insbesondere bei CRT-Patienten in Frage.

Im Ergebnis einer später erschienenen Publikation von Kamdar et al. [83] wurde uns dieses Vorgehen durch die Aussage

„Diese Studie zeigt eine mangelnde Übereinstimmung der Werte für ein optimales AV-[...] Delay zwischen den zwei Optimierungsmethoden (Echo und QuickOpt). Die Optimierung des AV-[...] Delays mit dem QuickOpt Algorithmus mündet in einer unterlegenen hämodynamischen Antwort verglichen mit der Echo AV-Delay Optimierung bei denselben Patienten“ bestätigt. Die Arbeit endet mit der Schlussfolgerung

„In der kardialen Resynchronisationstherapie sollte daher der QuickOpt Algorithmus nicht als alleiniger Algorithmus genutzt werden, um das AV-[...] Delay zu optimieren.“[83]

Dieses Ergebnis wird auch durch weitere Studien von Pajitnev et al. [105], Klein et al. [106], und Reinsch et al. [107] bestätigt.

4.6 QuickOpt im Therapieverlauf

Nur bei einer einzelnen Patientin mit einem St. Jude Medical Atlas HF biventrikulären Defibrillatorsystem gelang eine Verlaufsbeobachtung der QuickOpt Ergebnisse über sechs Monate. Obwohl dieser Einzelverlauf nicht als repräsentativ gewertet werden kann, wird dieser im Folgenden diskutiert.

Die QuickOpt Messungen erfolgten in diesem Fall postoperativ, an Tag eins und Tag zwei sowie nach fünf, zwölf und 23 Wochen nach der Implantation. Die in diesem

Beobachtungszeitraum durchgeführten 42 Messreihen zeigten Schwankungen der Einzelmesswerte sowohl innerhalb der einzelnen Messreihe als auch in ihrem Vergleich untereinander. Eine Änderung der über das Implantat bestimmbaren atrialen Amplitude konnte im sechsmonatigen Beobachtungszeitraum nicht nachgewiesen werden. Die Empfehlungen für die Programmierung eines optimalen AV-Delays waren dennoch unterschiedlich.

Um richtungweisende Änderungen der Messwerte im Sinne einer kontinuierlichen Abschwächung oder Verstärkung der Signale aufgrund von physiologischen oder pathologischen Veränderungen im Rahmen der Wundheilung, Bildung von Narbengewebe, Einwachsen der Elektroden, Fibrosierung und Thrombosierung zu erkennen, erfolgte die Darstellung der Messwerte in der folgenden Abbildung (Abb. 31) auch im zeitlichen Verlauf.

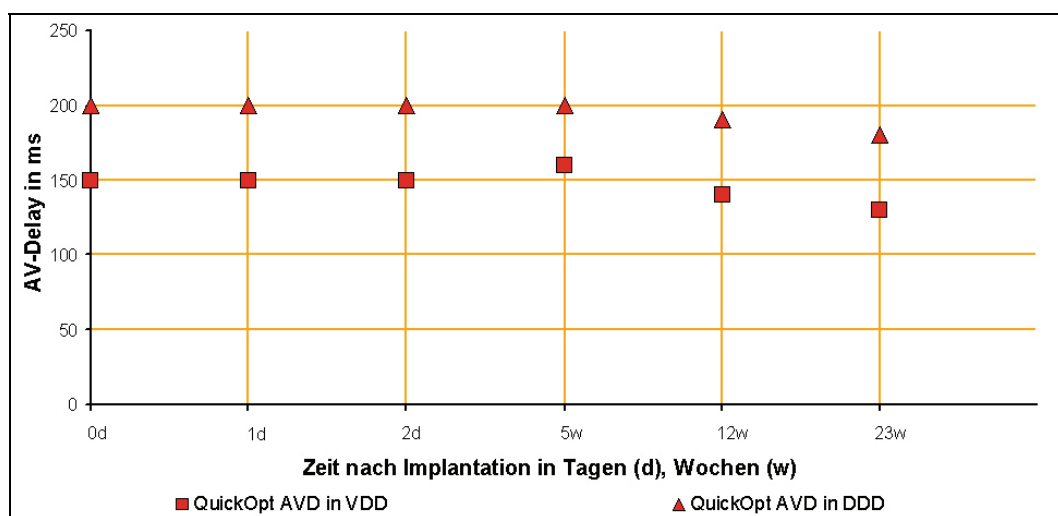


Abb. 31: Verlauf des QuickOpt AV-Delays für VDD- und DDD-Betrieb einer Patientin über einen Beobachtungszeitraum von sechs Monaten.

Direkt nach der Implantation betragen die Schwankungen der Messwerte für die über das Implantat erfassbare Dauer der atrialen Aktivität 32 ms. Die daraus empfohlenen Werte für ein optimales AV-Delay variierten sowohl für den VDD- als auch für den DDD-Betrieb um 10 ms.

Im weiteren Verlauf des sechsmonatigen Beobachtungszeitraumes wurden größere Schwankungen beobachtet. Unabhängig vom Beobachtungszeitpunkt schwankten ab der fünften Woche nach der Implantation zu jedem gemessenen Zeitpunkt die Messwerte für die Dauer der atrialen Aktivität um bis zu 79 ms. Das empfohlene AV-Delay variierte im Vergleich der einzelnen Messreihen sowohl zu einem Beobachtungszeitpunkt als auch im gesamten Beobachtungsverlauf für den VDD- und DDD-Betrieb um bis zu 30 ms. Lediglich in einer Messreihe direkt nach der Implantation und nach 23 Wochen wurde das gleiche resultierende AV-Delay ausgegeben. Hinweise auf eventuelle Kontaktprobleme der atrialen oder linksventrikulären Elektrode als Ursache dieser Ergebnisse fanden sich bei diesem Einzelfall zu keinem Zeitpunkt.

Eine Erklärung zu dem beschriebenen zeitabhängigen Verhalten kann somit nicht gegeben werden. Im Gegensatz zum QuickOpt AV-Delay betrug das bei dieser Patientin echokardiografisch bestimmte optimale AV-Delay für den VDD-Betrieb 110 ms und für den DDD-Betrieb 160 ms. Dieses war somit um bis zu 50 ms für den VDD- und bis zu 40 ms für den DDD-Betrieb kürzer als das von QuickOpt empfohlene AV-Delay. Auch bei dieser Patientin wurden das Echo AV-Delay für VDD- und DDD-Stimulation programmiert und über die Beobachtungsdauer beibehalten.

4.7 Kritik an der QuickOpt Hardware

Eine Verwendung von QuickOpt AV-Delays in der Nachsorge erscheint nach unseren in-vitro und in-vivo Ergebnissen in Übereinstimmung mit anderen Autoren [83, 105-107] nur dort angebracht, wo aufgrund mangelnder Ressourcen auf andere Optimierungsmethoden verzichtet werden muss. Die Durchführungszeit dieses Algorithmus nach Start und nochmaliger Bestätigung beträgt 75 Sekunden und dürfte daher auch für diese Einrichtungen tragbar sein. Insbesondere bei CRT-Patienten ist davon auszugehen, dass jede individuelle Optimierung mehr Vorteile erwarten lässt als gar keine Optimierung. Ob in Weiterentwicklungen dieses Algorithmus eine weitere Verkürzung der Messzeit möglich ist, erscheint fraglich. Was von Seiten der Hard- und Software machbar ist, steht der menschlichen Physiologie entgegen. Eine gewisse Anzahl von Herzaktionen muss der Algorithmus im IEGM wahrnehmen und vermessen können, damit hieraus eine sichere, artefaktminimierte Empfehlung für die optimalen AV-Delays ausgegeben werden kann.

Unabhängig davon scheinen Verbesserungen an der Hardware des Programmers geboten. Bei einem für alle in-vitro und einem Teil der für die in-vivo Versuche benutzten Programmiergerätes passierte es mehrfach bei den in-vitro Messungen, später vereinzelt auch bei den in-vivo Messungen, dass der Programmier abstürzte. Die Ursache wurde eindeutig in einer Überhitzung identifiziert. Im Vorfeld wurde dieser nahende Zustand auf dem Bildschirm nicht angezeigt. Eine Verbesserung der Stabilität der Hard- und Software wäre durch Änderung der Programmierkühlung erreichbar. Großvolumigere zu- und abführende Lüftungswege beispielsweise an der Seiten- oder Hinterwand des Programmers könnten ein problemloses Benutzen des Programmers sicherstellen.

4.8 Andere IEGM-basierte AV-Delay Algorithmen

Schon vor Bekanntwerden des QuickOpt Algorithmus von St. Jude Medical wurden von unserer Arbeitsgruppe verschiedene Ideen zur Optimierung des AV-Delays anhand intrakardialer Elektrogramme untersucht.

Der Autor dieser Schrift war neben den Untersuchungen zum Thema dieser Arbeit auch in solche zur Nutzbarkeit des durch die linksatriale Elektrode erfassbaren linksatrialen Farfields sowie des Elektrogramms zwischen der linksventrikulären Schockelektrode einbezogen. Die bislang publizierten Ergebnisse zu diesen Methoden versprechen unter Beachtung der grundlegenden Zusammenhänge zwischen dem optimalen AV-Delay und den interatrialen Leitungszeiten gegenüber QuickOpt eine deutliche Verbesserung der Genauigkeit.

4.8.1 Nutzbarkeit des linksatrialen Farfields

Pilotuntersuchungen sollten klären, ob bei Patienten mit CRT-Systemen über die linksventrikuläre Elektrode ein linksatriales Farfieldsignal erfassbar ist. In diesem Fall war zu untersuchen, ob das Farfieldsignal zeitlich mit dem über eine Ösophagusableitung erfassten linksatrialen Signal erscheint und somit für die Entwicklung einer automatischen Approximation des optimalen AV-Delays nutzbar ist [116].

Im Rahmen dieser Pilotstudie konnte an 23 Patienten gezeigt werden (Abbildung 32), dass mit einer zusätzlichen Verstärkung und Filterung sowohl direkt als auch telemetrisch über die linksventrikuläre Elektrode linksatriale Farfieldsignale sichtbar und messbar sind [117, 118].

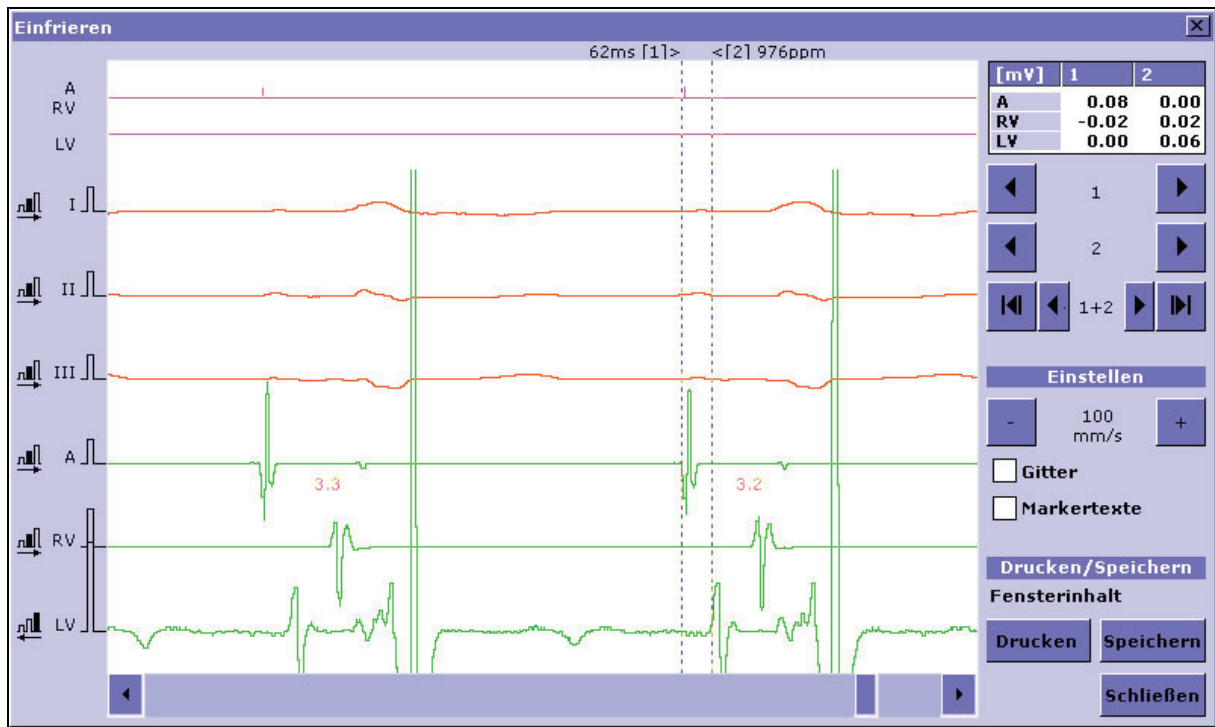


Abb. 32: Demonstration der Vermessung interatrialer Leitungszeiten mittels linksatrialen Farfields im hochverstärkten Elektrogramm der linksventrikulären Elektrode (LV) bei einem Patienten mit Biotronik CRT-System. Das interatriale Zeitintervall ergibt sich aus der Zeitdifferenz zwischen der rechtsatrialen Deflektion oder dem rechtsatrialen Sensingmarker bis zur linksatrialen Deflektion im hochverstärkten linksventrikulären Elektrogramm.

Die Abweichung zwischen den mittels linksatrialem Farfield von der linksventrikulären Elektrode und der transösophagealen Ösophagusableitung gemessenen interatrialen Leitungszeiten betrug im Mittel $4,7 \pm 6,6$ ms bei VDD- und $6,6 \pm 7,1$ ms bei DDD-Stimulation bei einer Korrelation von 93 % in beiden Modi [117, 118].

Bei CRT-Patienten könnte somit durch eine zusätzliche Verstärkung und Filterung anhand des linksventrikulären Elektrogrammes die interatriale Leitungszeit (IACT) automatisch vermessen und das optimale AV-Delay für beide Betriebsarten mittels der Rostocker Approximation $AVD = IACT + 50$ ms berechnet werden [35, 113, 115, 118].

4.8.2 Nutzbarkeit des Elektrogramms LVtip/SVC

Basierend auf dem Wissen, dass das elektromechanische Intervall des optimalen AV-Delays bei CRT-Patienten mit 50 ms approximiert werden kann [114], sollten weitere Untersuchungen klären, ob bei CRT-Patienten die Dauer der interatrialen Leitungszeit durch das Implantat erfasst und das optimale AV-Delay automatisch eingestellt werden kann. Dazu untersuchte unsere Arbeits-Gruppe bei 27 Patienten (21 m, 6 w) mit implantiertem biventrikulären InSync Marquis Defibrillator (Medtronic) die Nutzbarkeit der Ableitung zwischen linksventrikulärer Elektrode und der Vena Cava Schockelektrode (LVCE).

Mit ihrer Hilfe wurden die Intervalle As-Pe zwischen atrialen Sensingmarker (As) und dem Ende der P-Welle (Pe) im LVCE bei VDD-Betrieb sowie Ap-Pe zwischen atrialem Stimulus (Ap) und Ende der P-Welle in LVCE bei DDD-Betrieb gemessen. Das P-Wellen-Ende war bei allen 27 Patienten im VDD-Betrieb und im DDD-Betrieb bei 23 von 27 Patienten klar identifizierbar (Abb. 33). Das Intervall As-Pe war dabei im Mittel $89,1 \pm 19,4$ ms, Ap-Pe $176,1 \pm 15,8$ ms lang.

Im Vergleich mit den Ergebnissen einer AV-Delay Approximation mittels transösophagealer linksatrialer Elektrografie an denselben Patienten wiesen Roesch et al. [119] nach, dass eine AV-Delay Approximation durch eine automatische Erfassung des P-Wellen-Endes im CRT-Aggregat realisiert werden kann.

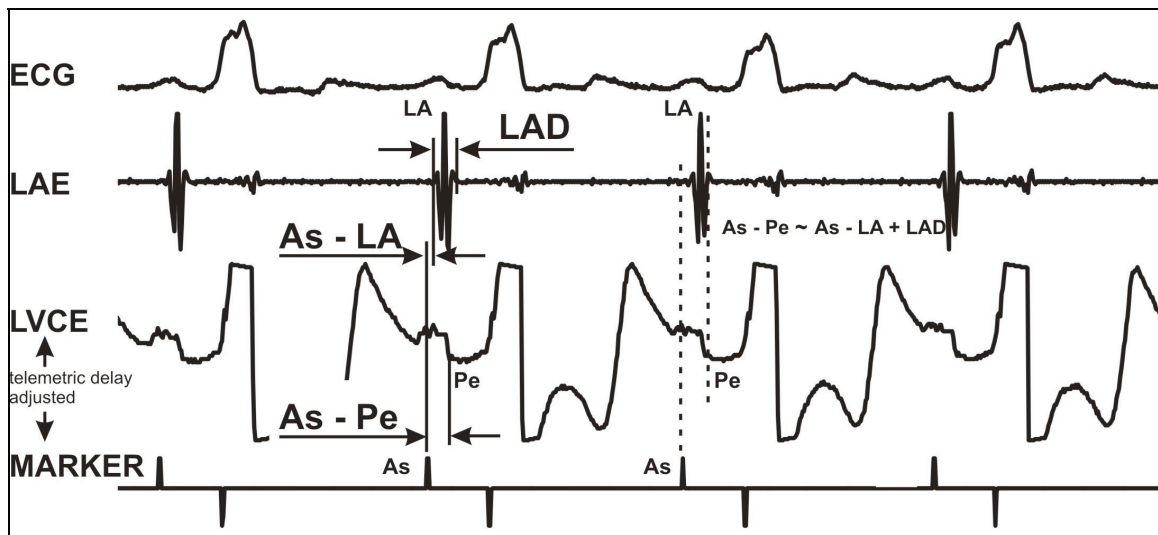


Abb. 33: Prinzip zur Nutzung des Elektrogramms zwischen linksventrikulärer und Superior Vena Cava Schockelektrode zur Triggerung des AV-Delays nach Roesch et al. [119]. Darstellung von Oberflächen-Elektrokardiogramm (ECG), transösophagealer linksatrialer Ableitung (LAE), sowie telemetrischer Ableitung zwischen linksventrikulärer Elektrode und Superior Vena Cava Schockelektrode (LVCE) und Markerkanal. Die mit dem Pe endende Dauer der atrialen Aktivität ist im LVCE deutlich erkennbar. Sie stimmt mit dem Ende der linksatrialen Deflektion im LAE überein.

4.9 Eigene Patente und Publikationen

Die im Rahmen dieser Arbeit dargelegten Ergebnisse und die Mitarbeit an angrenzenden Themenkomplexen der Arbeits-Gruppe mündeten in die Mitautorenschaft des Autors dieser Arbeit an drei Patentschriften [120-122].

Des Weiteren kann auf eine Reihe publizierter Kongressbeiträge und Vorträge als Erst- oder Mitautor verwiesen werden [102-104, 113, 117-119, 123-129].

4.9.1 Patentschriften

Die Mitautorenschaft an Patentschriften betrifft die folgenden drei Anmeldungen:

- US-Patentanmeldung [122] 12/271,908, Offenlegungsnummer US 2009/0163967 A1, Veröffentlichungstag 25.06.2009 (siehe Anhang)
- Europäische Patentanmeldung [121] 08169496.0-2305, Offenlegungsnummer EP 2 075 033, Veröffentlichungstag 01.07.2009 (siehe Anhang)
- Deutsche Patentanmeldung [120] 10 2008 018 569.8, Offenlegungsnummer DE 10 2008 018 569 A1, Veröffentlichungstag 25.06.2009 (siehe Anhang)

4.9.2 Publizierte Kongressbeiträge

Im Rahmen dieser Dissertationsschrift wurden die folgenden Kongressbeiträge publiziert:

- **Riedel B**, Koerber T, Voss W, Heinke M, Nienaber CA, Ismer B. Accuracy of an automatic algorithm providing IEGM based proposals for individual AV and VV delays in biventricular pacing. *Europace* 10 (2008) Suppl. 1: i103
- **Riedel B**, Ismer B, Koerber T, Voss W, Heinke M, Nienaber CA. Right atrial amplitude determines QuickOpt proposal for individual AV delay in biventricular pacing. *Giornal Italiano di Aritmologia e Cardiostimolazione* 11 (2008) 4: 83
- **Riedel B**, Ismer B, Körber T, M. Heinke M, Voß W, Trautwein U, Akin I, Nienaber CA (2009) In-vitro und in-vivo Einfluss der atrialen Amplitude auf das QuickOpt AV-Delay (abstr.) 33. Herbsttagung und 20. Jahrestagung der Arbeits-Gruppe Herzschrittmacher und Arrhythmie, Dresden, 8. – 10. 10. 2009, *Clin Res Cardiol* 98, Suppl 2 Oktober 2009; P316, ABS00101

- **Riedel B**, Ismer B, Körber T, Voss W, Heinke M, Nienaber CA. Beeinflusst die rechtsatriale Amplitude die automatische IEGM-basierte Vorhersage des optimalen AV-Delays? 32. Herbsttagung und 19. Jahrestagung der AG Herzschrittmacher und Arrhythmie der DGK, 09. - 11. 10. 2008, Hamburg, Res Cardiol 97, Suppl 2, P341
- Kroll K, Ismer B, Akin I, Heinke M, Trautwein U, Schell-Dieckel S, Rotte K, Roesch L, **Riedel B**, Melzer C, Nienaber CA (2010) Messbarkeit interatrialer Leitungszeiten im LVtip/SVC-Elektrogramm. Clin Res Cardiol 99, Suppl 1: P992 (<http://www.abstractserver.de/dgk2010/FT/abstracts//P992.htm>)
- Roesch L, Ismer B, Melzer C, Heinke M, Koerber T, **Riedel B**, Trautwein U, Voss W, von Knorre GH, Nienaber CA (2009) AV delay optimization in cardiac resynchronization using left ventricular tip versus superior vena cava coil electrogram. Journal of Cardiovascular Electrophysiology 20 (Suppl. 1) 39
- Roesch L, Ismer B, Melzer C, Heinke M, Koerber T, **Riedel B**, von Knorre GH, Voss W, Nienaber CA (2009) Left ventricular tip versus superior vena cava coil electrogram to facilitate AV delay optimization in cardiac resynchronization. Rhythm 2009, Cannes, June 12-14, abstract p. 98
- Ismer B, Koerber T, Voss W, **Riedel B**, von Knorre GH, Heinke M, Suga C, Nienaber CA. Left atrial far-field recording via left ventricular electrode to measure interatrial conduction intervals in biventricular pacing. Europace 10 (2008) Suppl. 1: i159
- Ismer B, Koerber T, Voss W, **Riedel B**, von Knorre GH, Heinke M, Suga C, Nienaber CA. Interatrial conduction delay – an essential determinant of the AV delay in cardiac resynchronization and AV block pacing. Europace 10 (2008) Suppl. 1: i71
- Ismer B, Koerber T, Voss W, **Riedel B**, von Knorre GH, Heinke M, Suga C, Nienaber CA. Left atrial far-field recording via left ventricular electrode – a new approach to automate AV delay optimization. Heart Rhythm 5 (2008) 5S: S88
- Ismer B, Heinke M, Koerber T, Voss W, **Riedel B**, von Knorre GH, Nienaber CA. Left ventricular electrogram recording to determine interatrial conduction and AV delay in CRT-D patients. Giornal Italiano di Aritmologia e Cardiacostimolazione 11 (2008) 4: 41
- Ismer B, Koerber T, Voss W, **Riedel B**, von Knorre GH, Heinke M, Suga C, Nienaber CA. Left atrial far-field recording via the left ventricular electrode to facilitate AV delay optimization, European Heart Journal 2008; Vol. 29 (Abstract Supplement): 811
- Ismer B, Roesch L, Koerber T, Melzer C, Heinke M, **Riedel B**, von Knorre GH, Voss W, Nienaber CA (2009) Nutzung der telemetrischen Ableitung zwischen linksventrikulärer und Superior Vena Cava Elektrode bei CRT-D Patienten zur Messung interatrialer Leitungszeiten (abstr.) 33. Herbsttagung und 20. Jahrestagung der Arbeits-Gruppe Herzschrittmacher und Arrhythmie, Dresden, 8. – 10.10.2009, Clin Res Cardiol 98, Suppl 2, P320, ABS00105

- Ismer B, Körber T, Voss W, **Riedel B**, von Knorre GH, Heinke M, Nienaber CA. Messung interatrialer Leitungszeiten bei CRT-Patienten mittels Fernfelddarstellung im linksventrikulären Elektrogramm. 32. Herbsttagung und 19. Jahrestagung der AG Herzschrittmacher und Arrhythmie der DGK, 09. - 11.10.2008, Hamburg, Clin Res Cardiol 97, Suppl 2, P101

Zum Zeitpunkt der Einreichung dieser Dissertationsschrift wurde der Autor dieser Arbeit aufgefordert, einen weiteren Vortrag im Rahmen einer Fokus-Session auf der 45. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Biomedizinische Technik zum Thema „Effektivere Kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) – Was versprechen neue medizintechnische Ansätze?“ zu halten:

- **Riedel B**. Implantatbasierte CRT-Optimierung in-vitro und in-vivo – Was bieten aktuelle Algorithmen? Fokus-Session zur 45. Jahrestagung der DGBMT 2011 in Freiburg , 27. - 30. September 2011

5 Zusammenfassung

Diese Arbeit beschreibt die Grundlagen und ausgewählte Methoden der für den Erfolg einer kardialen Resynchronisationstherapie wichtigen individuellen Optimierung des AV-Delays. Neben zeitintensiven, manuellen Verfahren sind auch aus ökonomischer Sicht automatische Algorithmen wünschenswert. Sofern jene mit etablierten Verfahren vergleichbare Ergebnisse liefern können, wären sie zu diesen eine sinnvolle, zeit- und personalsparende Alternative.

QuickOpt ist der erste und derzeit einzige semiautomatische elektrokardiogrammbasierte Algorithmus zur AV-Delay Optimierung. Über das ihm zugrundeliegende Messverfahren waren und sind bislang keine wesentlich über eine Bewerbung hinausgehenden detaillierten technischen Angaben dokumentiert.

Zielstellung dieser Arbeit war es daher, den QuickOpt Algorithmus und seine zu erwartende Genauigkeit durch in-vitro Messungen am Herzrhythmusmodell zu untersuchen und die Ergebnisse anhand von in-vivo Messungen zu vergleichen.

Die Mitarbeit in einer wissenschaftlichen Arbeits-Gruppe bot darüber hinaus die Chance, an der Suche nach weiteren Möglichkeiten zur Nutzung der Rostocker AV-Delay Approximation anhand von über CRT-Implantate erfassbaren Elektrokardiogrammen teilzunehmen.

In-vitro wurde QuickOpt an einem Epic HF System mit dem Vierkammer-Herzsimulator ARSI-4 (HKP, Deutschland) für konstante RA zwischen 0,3 und 3,6 mV bei konstantem (0,2 - 1,0 mV) und automatischem Sensing (0,2 - 0,8 mV) untersucht. Dieser vom Simulator vorgegebene Amplitudenbereich entspricht den in der Implantatroutine zu findenden Erfahrungswerten.

Der entscheidende Vorteil des QuickOpt Algorithmus für die tägliche Routine in der Nachsorge von Patienten mit einem aufwendig zu programmierenden CRT-Systemen ist seine schnelle Durchführbarkeit.

Als Nachteil des QuickOpt Algorithmus kann seine Intransparenz gelten. In-vitro und in-vivo gelang keine transparente Zuordnung zwischen den im AIEGM abgebildeten Amplituden und ihrer automatisch gemessenen Dauer. Die Auswahl des RA-Sensingmodus (automatisch bzw. konstant) hatte dabei keinen Einfluss auf das Ergebnis.

Die Messgenauigkeit des Algorithmus für die Dauer der atrialen Aktivität wurde zu ± 8 ms ermittelt. Innerhalb dieser Messgenauigkeit schwankte die automatisch bestimmte Dauer der atrialen Aktivität in Abhängigkeit von den jeweils konstant eingestellten rechtsatrialen Amplituden (RA) zwischen 23 und 86 ms, was zu AV-Delay Vorschlägen für VDD-Stimulation zwischen 90 und 150 ms und für DDD-Stimulation zwischen 140 und 200 ms führte.

Untersuchungen zum Einfluss der Herzfrequenz auf das QuickOpt Ergebnis wurden bei konstanter atrialer Empfindlichkeit von 0,5 mV und Vorhofamplituden von 2,2 und 2,9 mV bei simulierten Herzfrequenzen von 60, 70, 80, 100, 120 und 140 min⁻¹ durchgeführt. Sie zeigten praktisch keinen relevanten Einfluss der Herzfrequenz auf die AV-Delay Empfehlungen.

In-vivo wurden die Ergebnisse im Rahmen üblicher Schrittmacherkontrolle bei 21 Patienten mit echokardiografischen Messungen verglichen. Eine Verlaufsbeobachtung gelang in einem Fall. Sie umfasste in der Summe 42 QuickOpt Prozeduren über sechs Monate.

Die QuickOpt Empfehlung war bei diesen Patienten im Vergleich zum Echo AV-Delay im Mittel im VDD- Betrieb um 41 ± 25 ms (7 – 90 ms) und im DDD-Betrieb 18 ± 24 ms (17 – 50 ms) länger. Im Rahmen einer kardialen Resynchronisation ist dieses von praktischer Relevanz. Dies wird von anderen Autoren bestätigt. So weisen Kamdar et al. [83] darauf hin, dass eine CRT-Optimierung nicht mit QuickOpt allein erfolgen sollte und stellen damit den Algorithmus anhand eigener Untersuchungen infrage.

Der Parameter Sensekompensation ist die Differenz der individuellen interatrialen Leitungszeiten im DDD- und VDD-Betrieb. Er schwankte interindividuell im Bereich von 30 bis 100 ms und wurde im Mittel zu 73 ± 21 ms bestimmt. Gegenüber dem bei QuickOpt feststehenden Betrag von 50 ms war er damit im Mittel 23 ms länger. Auch mit Blick auf die Ergebnisse anderer Untersuchungen unserer Arbeits-Gruppe weist dieses auf eine ungünstige Auswahl dieser vom Hersteller als Konstante approximierten Größe hin.

Die von einige Autoren, aus zum Teil von St. Jude Medical unterstützten Studien, berichtete hohe Korrelation der QuickOpt Empfehlung im Vergleich zu herkömmlichen Optimierungsmethoden war mit den echokardiografischen Messungen dieser Arbeit nicht reproduzierbar.

Nach ersten Veröffentlichungen der eigenen Ergebnisse unserer in-vitro Untersuchungen konnten diese durch in-vivo Ergebnisse von mehreren anderen Autoren (Pajitnev 2009 [105], Klein 2009 [106], Reinsch 2009 [107], Kamdar 2010 [83]) bestätigt werden.

Die Ergebnisse dieser Arbeit fanden Eingang in vier Erst- und zehn Mitautorenschaften bereits publizierter Kongressbeiträge.

Durch die Mitarbeit an angrenzenden Themenkomplexen im Zeitraum der Erstellung dieser Arbeit wurde die Mitautorenschaft an drei Patentschriften erlangt.

6.1 Abkürzungsverzeichnis

AAI	Vorhofwahrnehmende Vorhofstimulation
AIEGM	Atriales, intrakardiales Elektrokardiogramm
Ap	rechtsatrialer Stimulus im Markerkanal (Atrial pacing)
As	rechtsatrial wahrgenommenes Ereignis im Markerkanal (Atrial sensing)
AVD	Vorhof-Kammer-Verzögerung, Atrio-Ventrikular-Verzögerung (AV-Delay)
AVDopt	Optimales AV-Delay
AVTI	Aortic Velocity Time Integral
ciVC	Kopplungsintervall für die Generierung einer ventrikulären Extrasystole
ciSC	Kopplungsintervall für die Generierung einer supraventrikulären Extrasystole
CRT	Kardiale Resynchronisationstherapie (Cardiac Resynchronization Therapy)
CRT-D	CRT-System mit integrierter Defibrillatorfunktion
DA	Über ein Implantat erfassbare Dauer der atrialen Aktivität
DDD	Vorhofstimulierende Zweikammerstimulation
EAC	Ende des echokardiografisch gemessenen atrialen Beitrags zur linksventrikulären Füllung (End of atrial contribution)
EKG	(Oberflächen-) Elektrokardiogramm
IACT	(Interatrial conduction time), siehe IALZ
IALZ	Implantatbedingtes interatriales Zeitintervall
IEGM	Intrakardiales Elektrokardiogramm
LA	Linksatriale Deflektion
LAD	Dauer der linksatrialen Deflektion
LAE	Linksatriale Ösophagusableitung
LAF	Linksatriales Farfield
LV	Linker Ventrikel/linksventrikuläre Amplitude
LVCE	Elektrokardiografische Ableitung zwischen linksventrikulärer Spitzenelektrode und Superior Vena Cava Schockelektrode
LVIEGM	Linksventrikuläres, intrakardiales Elektrokardiogramm
LVOT	Linksventrikulärer Ausflusstrakt (left ventricular outflow tract)
LVtip	Linksventrikuläre Spitzenelektrode
p. a.	Posterior-anterior
PAV	Paced (stimuliertes) AV-Delay
Pe	P-Wellen-Ende
PEA	Beschleunigungssensor, Sorin (Peak Endocardial Acceleration)
PED	P-Wellen-Ende im DDD-Betrieb
PEV	P-Wellen-Ende im VDD-Betrieb
PV-Delay	Paced (stimuliertes) AV-Delay

RA	Rechtsatriale Amplitude
Resp	Respiratorische Sinusarrhythmie
RV	Rechtsventrikuläre Amplitude
RVIEGM	Rechtsventrikuläres, intrakardiales Elektrokardiogramm
SAV	Sensed (wahrgenommenes) AV-Delay
SVC	Superior Vena Cava Schockelektrode
TMF	Transmitraler Fluss
VA	Ventrikulo-Atriale (retrograde) Leitungszeit
VDD	Vorhofwahrnehmende Ventrikelstimulation
Vp	ventrikulärer Stimulus im Markerkanal (Ventricular pacing)

6.2 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Definition der Dauer des AV-Delays	1
Abb. 2: Schematisierte Darstellung zur Bestimmung des optimalen AV-Delays	8
Abb. 3: Bestimmung der Determinanten des AV-Delays	10
Abb. 4: Veranschaulichung der Definition des optimalen AV-Delays	10
Abb. 5: Bestimmung des optimalen AV-Delays im VDD-Betrieb nach Ritter et al.	13
Abb. 6: Bestimmung des optimalen AV-Delays im DDD-Betrieb nach Ritter et al.	14
Abb. 7: Iterativen Bestimmung des optimalen AV-Delays	15
Abb. 8: Bestimmung des optimalen AV-Delays nach Ishikawa et al.	16
Abb. 9: Bestimmung des optimalen AV-Delays nach von Knorre et al.	18
Abb. 10: Bestimmung des optimalen AV-Delays nach Placke et al.	20
Abb. 11: Bestimmung des optimalen AV-Delays nach Pomsel	22
Abb. 12: Bildschirmausdruck eines St. Jude Programmers mit Startmenü	26
Abb. 13: Bildschirmausdruck eines St. Jude Programmers im Ausgabemenü	27
Abb. 14: Demonstration der Ausgabesignale des ARSI - 4 Simulators	31
Abb. 15: In-vitro Versuchsaufbau	32
Abb. 16: Versuchsdurchführung: Bildschirmausdruck des St. Jude Programmers	33
Abb. 17: Darstellung intraoperativ gemessener rechtsatrialer Amplituden	35
Abb. 18: Screenshot des St. Jude Medical Programmers im Menü Einstellungen	36
Abb. 19: In-vitro Ergebnisse der AV-Delay Optimierung, autom. Empfindlichkeit I	41
Abb. 20: In-vitro Ergebnisse der AV-Delay Optimierung, autom. Empfindlichkeit II	41
Abb. 21: In-vitro Ergebnisse der AV-Delay Optimierung, konstante Empfindlichkeit	44
Abb. 22: In-vitro Ergebnisse der AV-Delay Optimierung, untersch. Herzfrequenzen I	46
Abb. 23: In-vitro Ergebnisse der AV-Delay Optimierung, untersch. Herzfrequenzen II	48
Abb. 24: Zusammenfassung: In-vitro Ergebnisse bei untersch. Herzfrequenzen	48
Abb. 25: Röntgen-Thorax p. a.	51
Abb. 26: Röntgen-Thorax seitlich	52
Abb. 27: Beispiel einer in-vivo Messreihe des QuickOpt Algorithmus	53
Abb. 28: Beispiele für die Variabilität atrialer Amplituden I	66
Abb. 29: Beispiele für die Variabilität atrialer Amplituden II	66
Abb. 30: In-vivo Vergleich zwischen Echo und QuickOpt	71
Abb. 31: Darstellung des in-vivo QuickOpt AV-Delays im Verlauf von sechs Monaten	72
Abb. 32: In-vivo Demonstration der Vermessung interatrialer Leitungszeiten	75
Abb. 33: Vermessung intrakardialer Leitungszeiten zur AV-Delay Optimierung	76

6.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Auswirkungen atrialer Amplituden bei autom. Empfindlichkeit	40
Tabelle 2:	Auswirkungen atrialer Amplituden bei konst. Empfindlichkeit	43
Tabelle 2A:	Zusammenfassung: atriale Amplituden bei konst. Empfindlichkeit	Anhang I
Tabelle 3:	QuickOpt Ergebnisse bei verschiedenen Herzfrequenzen I	45
Tabelle 4:	QuickOpt Ergebnisse bei verschiedenen Herzfrequenzen II	47
Tabelle 5:	In-vivo AV-Delay Optimierung mit Echo und QuickOpt	50
Tabelle 6:	In-vivo QuickOpt AV-Delay im Verlauf von sechs Monaten	54

6.4 Literaturverzeichnis

1. Valzania, C., et al., *Cardiac resynchronization therapy during rest and exercise: comparison of two optimization methods*. *Europace*, 2008. **10**: p. 1161-1169.
2. Mokrani, B., et al., *Echocardiographic study of the optimal atrioventricular delay at rest and during exercise in recipients of cardiac resynchronization therapy systems*. *Heart Rhythm*, 2009. **6** (7): p. 972-7.
3. Bogaard, M., et al., *Should We Optimize Cardiac Resynchronization Therapy During Exercise?* *J Cardiovasc Electrophys*, 2010.
4. Hoppe, C.U., *Rhythmusstörungen des Herzens*. *Klinische Kardiologie*, 2006. **6**.
5. Melzer, C., et al., *Should we use the rate-adaptive AV delay in cardiac resynchronization therapy-pacing?* *Europace*, 2008. **10** (1): p. 53-58.
6. Körber, T., et al., *Realisierbarkeit und Sicherheit einer alleinigen AAI(R)-Schrittmacherbehandlung beim isolierten symptomatischen Sinusknotensyndrom*. *Herzschr. Elektrophys*, 2006. **17**: p. 19-25.
7. Andersen, H., et al., *Long-term follow-up of patients from randomized trial of atrial versus ventricular pacing for sick-sinus syndrome*. *Lancet*, 1997. **350**: p. 1210-1216.
8. Nielsen, J., et al., *A randomized comparison of atrial and dual-chamber pacing in 177 consecutive patients with sick-sinus syndrome*. *J Am Coll Cardiol*, 2003. **42**: p. 614-623.
9. Ismer, B., *Semiinvasive elektrokardiographische Registrierungen vom linken und rechten Vorhof in der Diagnostik und Therapie von Herzrhythmusstörungen*. Habilitationsschrift zur Erlangung des akademischen Grades "Dr. rer. nat. habil." an der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock, 2003.
10. Chirife, R., D. Ortega, and A. Salazar, *Nonphysiological left heart AV intervals as a result of DDD and AAI "physiological" pacing*. *Pacing Clin Electrophysiol*, 1991. **14**: p. 1752-1756.
11. von Knorre, G., et al., *Approximation of optimal atrioventricular delay in DDD pacemaker patients with atrioventricular block by oesophageal electrocardiography (abstr.)*. *Eur Heart J*, 1996. **17** (Suppl.): p. 487.
12. von Knorre, G. and B. Ismer, *Importance of atrioventricular synchronization in cardiac pacing (abstr.)*. *Prog Biomed Res* 4, 1999 (61).
13. Wish, M., et al., *Importance of left atrial timing in the programming of dual-chamber pacemakers*. *Am J Cardiol*, 1987. **60**: p. 566-571.
14. Hardt, S., et al., *Immediate and chronic effects of AV-delay optimization in patients with cardiac resynchronization therapy*. *Int J Cardiol*, 2007. **115**: p. 318-325.
15. Melzer, C., et al., *Influence of the atrio-ventricular delay optimization on the intra left ventricular delay in Cardiac Resynchronization Therapy*. *Cardiovasc Ultrasound*, 2006. **26**: p. 4-5.

16. Ismer, B., et al., *Ein neuer Algorithmus zur Berechnung des optimalen AV-Delay bei rechts- und biventrikulärer Stimulation durch Messung seiner bestimmenden mechanischen und elektrischen Komponenten mit Doppler-Echo-Geräten*. *Herzschr Elektrophys*, 2003. **14** (Suppl. 2): p. 103-104.
17. Ismer, B., et al., *Definition of the optimal atrioventricular Delay by simultaneous measurement of elektrocardiographic and Doppler-echocardiographic parameters*. *Prog Biomed Res*, 2002. **7**: p. 116-120.
18. Lemke, B., B. Nowak, and D. Pfeiffer, *Leitlinien zur Herzschrittmachertherapie*. *Zeitschrift für Kardiologie*, 2005. **94**: p. 704-720.
19. Fröhlig, G., *Warum, wann und wie sollte rechtsventrikuläre Stimulation vermieden werden?* *Herzschr. Elektrophys*, 2004. **15**: p. 165-176.
20. von Knorre, G., et al., *Linksatriale Elektrographie zur Kalkulation des optimalen AV-Delay von DDD-Schrittmachern bei AV-Block - Validierung der Methode durch Vergleich mit sonographisch bestimmten Werten (abstr.)*. *Z Kardiol*, 1997. **86** (2): p. 108.
21. Ismer, B., et al., *Approximation des individuell optimalen AV-Delays mittels linksatrialer Elektrokardiographie*. *Herzschr Elektrophys*, 2004. **15**: p. 33-38.
22. Gras, D., et al., *Optimization of AV and VV delays in the real world CRT patient population: results of an International Survey on Current Clinical Practice*. *PACE*, 2009.
23. Ismer, B., *Resynchronisation mittels biventrikulärer Stimulation*. *Praktikumsanleitung zur Vorlesungsreihe Herzrhythmustechnologie*, 2007.
24. Deneke, T., et al., *Optimierte Programmierung der atrio-ventrikulären und ventrikulo-ventrikulären Verzögerungszeiten bei Patienten unter biventrikulärer Stimulation – ein pragmatischer Ansatz*. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol*, 2008. **19** (1): p. 11-18.
25. Ismer, B., *Methoden der diastolischen AV-Delay Optimierung*. *Praktikumsanleitung zur Vorlesungsreihe Herzrhythmustechnologie*, 2007.
26. Minden, H., et al., *Determination of optimal AV delay by serial LVdp/dt measurement compared to calculation by individual interatrial conduction and left heart electromechanical time intervals*. *Europace*, 2007. **9** (1).
27. Ritter and et al, *New method for determining the optimal AV delay in patients paced in DDD mode for complete AV block*. *PACE*, 1995. **18**: p. 855.
28. Videen, J., et al., *Hemodynamic comparison of ventricular pacing, atrioventricular sequential pacing and atrial synchronous ventricular pacing using radionuclide ventriculography*. *Am J Cardiol*, 1986. **57**: p. 1305-1308.
29. Kindermann, M., et al., *Optimizing the AV delay in DDD pacemaker patients with high degree AV block: Mitral valve doppler versus impedance cardiography*. *Pacing Clin Electrophysiol*, 1997. **20** (10-1): p. 2453-2462.
30. Mellert, F., et al., *Therapeutic optimization of atrioventricular delay in cardiosurgical ICU patients by noninvasive cardiac output measurements versus pulse contour analysis*. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2008. **56** (5): p. 269-73.
31. Ismer, B., et al., *Nutzbarkeit der elektrischen Velocimetrie zur seriellen Optimierung des AV-Delays -Validierung mittels Echokardiographie*. *Clin Res Cardiol*, 2006. **95**.

32. Ismer, B., *Kleine AV-Delay Fibel. Über diastolische AV-Delay-Optimierung mittels transösophagealer linksatrialer Elektrographie. Hinweise für die Bestimmung des individuellen AV-Delays in der Nachsorge von Schrittmacher- und Defibrillatorpatienten.* 2011. **3. Auflage.**
33. Ritter, P., et al., *New method for determining the optimal AV delay in patients paced in DDD mode for complete AV block.* PACE, 1995. **18:** p. 855.
34. Ishikawa, T., et al., *Optimization of atrioventricular delay and follow-up in a patient with congestive heart failure and biventricular pacing.* Japanese Heart Journal 6, 2001. **781-787.**
35. Körber, T., et al., *Interatrial conduction time as a determinant of optimal AV delay duration in biventricular pacing therapy of CHF patients.* Santini et al. Proc. XIth Int. Symp. Progress in Clinical Pacing, 2004: p. 25-31.
36. Koglek, W., et al., *Eine einfache Methode zur Bestimmung des AV-Intervalls bei Zweikammerschrittmachern.* Herzschr Elektrophys, 2000. **11:** p. 244–253.
37. Placke, J., et al., *Can left atrial electrogram be substituted by surface P wave to simplify approximation of optimal AV delay? (abstr.).* Europace Supplements, 2001: p. B64.
38. von Knorre, G.H., et al., *Approximation of optimal atrioventricular delay in DDD pacemaker patients with atrioventricular block by oesophageal electrocardiography.* Eur Heart J Suppl., 1996. **17:** p. 487.
39. Pomsel, K., *Beeinflussung der atrialen Arrhythmiebelast bei Patienten mit DDDR-Herzschrittmachersystemen durch Stimulation mit Overdrive in Kombination mit Automatischer Ruhedefrequenz sowie durch Optimierung der AV-Synchronisation.* Aus der Klinik für Innere Medizin - Kardiologie, Angiologie, Intensivmedizin, Philipps-Universität Marburg, Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin, 2006.
40. Ismer, B., et al., *Nutzung von Programmiergeräten zur Messung interatrialer Leitungszeiten und zur individuellen Programmierung des AV-Delays bei DDD-Schrittmacherträgern.* Herzschr Elektrophys, 1998. **9:** p. 260-269.
41. Ismer, B., G. von Knorre, and W. Voß, *Bei DDD-Schrittmachern mit Echtzeit-Sensingmarkern kann die Bestimmung der interatrialen Leitung als bestimmende Größe des individuellen AV-Delay am Programmiergerät erfolgen (abstr.).* Herzschr Elektrophys, 1997. **8 (81).**
42. Ritter, P., et al., *Determination of the atrioventricular delay in DDD pacing - Comparison between echo and peak endocardial acceleration measurements.* Europace, 1999. **1:** p. 126-130.
43. Padeletti, L., et al., *Atrioventricular Interval optimization in the right appendage and interatrial septum pacing - A comparison between echo and peak endocardial acceleration measurements.* Pacing Clin Electrophysiol, 2000. **23:** p. 1618-1622.
44. Leung, S., et al., *Automatic optimization of resting and exercise atrioventricular interval using a peak endocardial acceleration sensor - Validation with Doppler echocardiography and direct cardiac output measurements.* Pacing Clin Electrophysiol, 2000. **23 (II):** p. 1762-1766.
45. Kloppe, A., B. Lemke, and M. Zarse, *Neue Technologien zur Optimierung in der CRT-Programmierung.* Herzschr Elektrophys, 2008. **19:** p. 19-29.

46. Gold, M., et al., *A prospective comparison of AV delay programming methods for hemodynamic optimization during cardiac resynchronization therapy*. J Cardiovasc Electrophysiol, 2007. **18**: p. 1-7.
47. Butter, C. and E. Fleck, *Pacing und Resynchronisation bei Herzinsuffizienz-Was gilt?* Online Fortbildung: Weiter- und Fortbildungsakademie der DGK, 2007.
48. Min, X., et al., *Estimation of the optimal VV delay by an IEGM-based method in cardiac resynchronization therapy*. PACE, 2007. **30**: p. 19-22.
49. Infobroschüre: *Analyse von QuickOpt, Optimierung der hämodynamischen Parameter: eine IEGM-basierte Methode zur Optimierung des AV-, PV- und VV-Intervalls*. 2006, St. Jude Medical Cardiac Rhythm Management Division 15900 Valley View Court; Sylmar, Ca 91342 USA.
50. Baker, J., et al., *Acute evaluation of programmer-guided AV/PV and VV delay optimization comparing an IEGM method and echocardiogram for cardiac resynchronization therapy on heart failure patients and dual-chamber ICD implants*. J Cardiovasc Electrophysiol, 2007. **18**: p. 185-191.
51. Porciani, M., et al., *A real-time three-dimensional echocardiographic validation of an intracardiac electrogram-based method for optimizing cardiac resynchronization therapy*. Pacing Clin Electrophysiol, 2008. **31**: p. 56-63.
52. Ritter, P., et al., *New method for determining the optimal atrio-ventricular delay in patients paced in DDD mode for complete atrio-ventricular block (abstr.)*. Pacing Clin Electrophysiol, 1995. **18**: p. 855.
53. *Arrhythmiesimulator ARSI-4 Bedienungsanleitung* HKP Entwicklergesellschaft mbH Winkelmannstrasse 74 D-01728 Bannewitz.
54. Rotter, M., et al., *Correlation of atrial electrocardiographic amplitude with radiofrequency energy required to ablate cavotricuspid isthmus-dependent atrial flutter*. Heart Rhythm, 2005. **2** (3): p. 263-9.
55. Kuzniec, J., et al., *Atrial signal amplitude measurements in VDD systems according to body position*. PACE, 2005. **27** (10): p. 1344-6.
56. Langford, E., et al., *Determining optimal atrial sensitivity settings for single lead VDD pacing: the importance of the P wave histogram*. PACE, 1997. **20** (3 Pt 1): p. 619-23.
57. Abraham, W., et al., *Cardiac resynchronization in chronic heart failure*. N Engl J Med, 2002. **346**: p. 1845-1853.
58. Cleland, J., et al., *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. **352** (15): p. 1539-1549.
59. Bristow, M., et al., *for the Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure*. N Engl J Med, 2004. **350** (21): p. 2140-2150.
60. Stanton, T., et al., *How should we optimize cardiac resynchronization therapy?* European Heart Journal, 2008. **29**: p. 2458-2472.

61. Sogaard, P., et al., *Sequential versus simultaneous biventricular resynchronization for severe heart failure: evaluation by tissue Doppler imaging*. *Circulation*, 2002. **106**: p. 2078-2084.
62. Linde, C., et al., *Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms*. *J Am Coll Cardiol*, 2008. **52** (23): p. 1834-1843.
63. Deneke, T., et al., *Non-invasive Determination of the Optimized Atrioventricular Delay in Patients with Implanted Biventricular Pacing Devices*. *Indian Pacing and Electrophysiology Journal*, 2010. **10** (2): p. 73-85.
64. Valzania, C., et al., *Cardiac Resynchronization Therapy: Variations in Echo-Guided Optimized Atrioventricular and Interventricular Delays During Follow-Up*. *Echocardiography*, 2007. **24** (9): p. 933-9.
65. Strauss, M., et al., *Impact of moderate exercise workload on predicted optimal AV and VV delays determined by an intracardiac electrogram-based method for optimizing cardiac resynchronization therapy*. *Clin Res Cardiol*, 2010.
66. Barold, S., A. Ilercil, and B. Herweg, *Echocardiographic optimization of the atrioventricular and interventricular intervals during cardiac resynchronization*. *Europace*, 2008. **10**: p. iii88-95.
67. Adlbrecht, C., et al., *Electrical optimization of cardiac resynchronization in chronic heart failure is associated with improved clinical long-term outcome*. *Eur J Clin Invest.*, 2010.
68. Toggweiler, S., et al., *Improved response to cardiac resynchronization therapy through optimization of atrioventricular and interventricular delays using acoustic cardiography: a pilot study*. *J Card Fail*, 2007. **13** (8): p. 637-42.
69. O'Donnell, D., et al., *Long-term variations in optimal programming of cardiac resynchronization therapy devices*. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2005. **28** (1): p. 24-26.
70. Burri, H., et al., *Optimization of device programming for cardiac resynchronization therapy*. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2006. **29**: p. 1416-1425.
71. Sawhney, N., et al., *Randomized prospective trial of atrioventricular delay programming for cardiac resynchronization therapy*. *Heart Rythm*, 2004. **1** (5): p. 562-567.
72. Padeletti, L., et al., *Periodic VV and AV Delays Optimization in Cardiac Resynchronization Therapy Improves Patients' Clinical Outcome: Results from the CLEAR Study*. *Cardiostim 2010*, June 16-19, 2010, 17th World Congress in Cardiac Electrophysiology & Cardiac Techniques, Session 185/6, 2010.
73. Auricchio, A., et al., *Effect of pacing chamber and atrioventricular delay on acute systolic function of paced patients with congestive heart failure. The pacing therapies for congestive heart failure study group. The Guidant Congestive Heart Failure Research Group*. *Circulation*, 1999. **99**: p. 2993-3001.
74. Whinnett, Z., et al., *Haemodynamic effects of changes in atrioventricular and interventricular delay in cardiac resynchronization therapy show a consistent pattern: analysis of shape, magnitude and relative importance of atrioventricular and interventricular delay*. *Heart*, 2006. **92** p. 1628-1634.
75. Heinroth, K., et al., *Impedance cardiography: a useful and reliable tool in optimization of cardiac resynchronization devices*. *Europace*, 2007. **9**: p. 744-750.

76. Reinsch, N., et al., *Iterative Cardiac Output Measurement for Optimizing Cardiac Resynchronization Therapy: A Randomized, Blinded, Crossover Study*. Pacing Clin Electrophysiol, 2010. .
77. Cazeau, S., et al., *Multisite Stimulation in Cardiomyopathies (MUSTIC) Study Investigators. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay*. N Engl J Med, 2001. **344** (12): p. 873-880.
78. Abraham, W., et al., *Rationale and design of a randomized clinical trial to assess the safety and efficacy of frequent optimization of cardiac resynchronization therapy: The Frequent Optimization Study Using the QuickOpt Method (FREEDOM) trial*. Am Heart J, 2010. **159** (6): p. 944-948.e1.
79. Mortensen, P., et al., *Sequential biventricular pacing: evaluation of safety and efficacy*. Pacing Clin Electrophysiol, 2004. **27**: p. 339-345.
80. Morales, M., et al., *Atrioventricular delay optimization by doppler-derived left ventricular dP/dt improves 6-month outcome of resynchronized patients*. Pacing Clin Electrophysiol, 2006. **29**: p. 564-568.
81. Jansen, A., et al., *Correlation of echo-Doppler optimization of atrioventricular delay in cardiac resynchronization therapy with invasive hemodynamics in patients with heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy*. Am J Cardiol, 2006. **97**: p. 552-557.
82. Leon, A., et al., *Cardiac resynchronization with sequential biventricular pacing for the treatment of moderate-to-severe heart failure*. J Am Coll Cardiol, 2005. **46**: p. 2298-2304.
83. Kamdar, R., et al., *A prospective comparison of echocardiography and device algorithms for atrioventricular and interventricular interval optimization in cardiac resynchronization therapy*. Europace, 2010. **12** (1): p. 84-91.
84. Bordachar, P., et al., *Echocardiographic parameters of ventricular dyssynchrony validation in patients with heart failure using sequential biventricular pacing*. J Am Coll Cardiol, 2004. **44**: p. 2157-5165.
85. Meine, M., et al., *IEGM Based Method for Estimating Optimal AV Delay in Cardiac Resynchronization Therapy*. J Card Fail, 2004. **10** (4): p. 74.
86. Zhou, Q., et al., *Different effects of abnormal activation and myocardial disease on left ventricular ejection and filling times*. Heart, 2000. **84**: p. 272-276.
87. Porciani, M., et al., *Echocardiographic evaluation of the effect of biventricular pacing: The InSync Italian Registry*. Eur Heart J, 2000. **2**: p. J23-J30.
88. Yu, C., et al., *Tissue Doppler echocardiographic evidence of reverse remodelling and improved synchronicity by simultaneously delaying regional contraction after biventricular pacing therapy in heart failure*. Circulation, 2002. **105**: p. 438-445.
89. Scharf, C., et al., *Rate-dependent AV delay optimization in cardiac resynchronization therapy*. Pacing Clin Electrophysiol, 2005. **28**: p. 279-284.
90. Vanderheyden, M., et al., *Tailored echocardiographic interventricular delay programming further optimizes left ventricular performance after cardiac resynchronization therapy*. Heart Rhythm, 2005. **2**: p. 1066-1072.

91. Kerlan, J., et al., *Prospective comparison of echocardiographic atrioventricular delay optimization methods for cardiac resynchronisation therapy*. Heart Rhythm, 2006. **3**: p. 148-154.
92. Vardas, P.E., et al., *Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. The task force for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association*. Eur Heart J, 2007. **28**: p. 2256-95.
93. Anselmino, M., et al., *Optimization of Cardiac Resynchronization Therapy: Echocardiographic vs Semiautomatic Device Algorithms*. Congest Heart Fail, 2009. **15** (1): p. 14-8.
94. Packer, M., *Proposal for a new clinical end point to evaluate the efficacy of drugs and devices in the treatment of chronic heart failure*. J Card Fail, 2001. **7** (2): p. 176-182.
95. Abraham, W., et al., *Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation. Cardiac resynchronization in chronic heart failure*. N Engl J Med, 2002. **346** (24): p. 1845-1853.
96. Young, J., et al., *Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic hearth failure: the MIRACLE ICD Trial*. JAMA, 2003. **289**: p. 2685-2694.
97. Abraham, W., et al., *Effects of cardiac resynchronization on disease progression in patients with left ventricular systolic dysfunction, an indication for an implantable cardioverter-defibrillator, and mildly symptomatic chronic hearth failure*. Circulation, 2004. **110**: p. 2864-2868.
98. Bax, J., et al., *Cardiac Resynchronization Therapy: Part 1-Issues Before Device Implantation*. J Am Coll Cardiol, 2005. **46**: p. 2153-67.
99. Bax, J., et al., *Cardiac Resynchronization Therapy: Part 2-Issues During And After Device Implantation And Unresolved Questions*. J Am Coll Cardiol, 2005. **46**: p. 2168-82.
100. Abraham, T., et al., *Results of the FREEDOM trial during the late breaking clinical trial presentations at Heart Rhythm 2010*. Heart Rhythm 2010: 31st Annual Scientific Sessions of the Heart Rhythm Society, 12 May 2010 - 15 May 2010, 2010.
101. Ritter, P., et al., *Clinical Benefit of Cardiac Resynchronization Therapy Patients Optimized by SonR or Standard Methods: Final Results from the Clear Study*. Cardiostim 2010, June 16-19, 2010, 17th World Congress in Cardiac Electrophysiology & Cardiac Techniques, Session 66/1, 2010.
102. Riedel, B., et al., *Accuracy of an automatic algorithm providing IEGM based proposals for individual AV and VV delays in biventricular pacing*. Europace, 2008. **10** (Suppl. 1): p. 139PW_104.
103. Riedel, B., et al., *Beeinflusst die rechtsatriale Amplitude die automatische IEGM-basierte Vorhersage des optimalen AV-Delays?* Res Cardiol, 2008. **97** (2): p. P341.
104. Riedel, B., et al., *Right atrial amplitude determines QuickOpt proposal for individual av delay in biventricular pacing*. Giornal Italiano di Aritmologia e Cardiostimolazione, 2008. **11** (4): p. 83.
105. Pajitnev, D., et al., *Vergleich der elektrokardiographischen Optimierung der AV-Zeiten mit dem QuickOpt Algorithmus bei der kardialen Resynchronisations-Therapie*. Clin Res Cardiol, 2009. **98** (1).

106. Klein, M., et al., *Intraindividuellem Vergleich verschiedener Optimierungsmethoden bei Patienten mit kardialer Resynchronisationstherapie*. Clin Res Cardiol, 2009. **98** (1).
107. Reinsch, N., et al., *Reliability Of A Novel Intracardiac Electrogram Method For AV And VV Delay Optimization And Comparability To Echocardiography Procedure For Determining Optimal Conduction Delays In CRT Patients*. Indian Pacing and Electrophysiology Journal, 2009. **9** (2): p. 91-101.
108. Schiller, N., P. Shah, and M. Crawford, *Recommendation for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-dimensional Echocardiograms*. J Am Soc Echocardiogr, 1989. **2**: p. 358-367.
109. Ishikawa, T., et al., *Prediction of optimal atrioventricular Delay in patients with implanted DDD pacemakers*. Pacing Clin Electrophysiol, 1999. **22**: p. 1365-1371.
110. Gorcsan, J.I., et al., *Echocardiography for cardiac resynchronization therapy; recommendations for performance and reporting- a report from the American Society of Echocardiography Dyssynchrony Writing Group endorsed by the Hearth Rhythm Society*. J Am Soc Echocardiogr, 2008. **21**: p. 191-213.
111. Schuchert, A., et al., *Atrial pacing and sensing characteristics in heart failure patients undergoing cardiac resynchronization therapy*. Europace, 2005. **7**: p. 165-169.
112. Melzer, C., et al., *How can the rate-adaptive atrioventricular delay be programmed in atrioventricular block pacing?* Europace, 2007. **9** (5): p. 319-24.
113. Ismer, B., et al., *Left atrial far-field recording via left ventricular electrode to measure interatrial conduction intervals in biventricular pacing*. Europace, 2008. **10** (abstract).
114. Koerber, T., et al., *Are 50ms as standard value of a fixed pace-sense compensation of the AV delay clinically justified?* . Europace, 2008. **10** (abstract).
115. Körber, T., et al., *Nutzung des ICS3000 Programmers zur individuellen Optimierung des AV Delay beliebiger biventrikulärer Systeme*. Z Kardiologie, 2005. **94** (Suppl 2).
116. Melzer, C., et al., *Antrag auf Beratung durch die Ethikkommission der Charité zur Durchführung eines medizinisch-wissenschaftlichen Vorhabens*. 2008.
117. Ismer, B., et al., *Messung interatrialer Leitungszeiten bei CRT-Patienten mittels Fernfelddarstellung im linksventrikulären Elektrogramm*. Clin Res Cardiol, 2008. **97** (2).
118. Ismer, B., et al., *Left atrial far-field recording via left ventricular electrode – a new approach to automate AV delay optimization*. PACE, 2008. **31** (abstract).
119. Roesch, L., et al., *AV delay optimization in cardiac resynchronization using left ventricular tip versus superior vena cava coil electrogram*. Journal of Cardiovascular Electrophysiology, 2009. **20** (1): p. 39.
120. Ismer, B., et al., *Deutsche Patentanmeldung 10 2008 018 569.8, Offenlegungsnummer DE 10 2008 018 569 A1, Veröffentlichungstag 25.06.2009*.
121. Ismer, B., et al., *Europäische Patentanmeldung 08169496.0-2305, Offenlegungs-Nr. EP 2 075 033, Veröffentlichungstag 01.07.2009*
122. Ismer, B., et al., *US-Patentanmeldung 12/271,908, Offenlegungsnummer US 2009/0163967 A1, Veröffentlichungstag 25.06.2009*.

123. Riedel, B., et al., *In-vitro und in-vivo Einfluss der atrialen Amplitude auf das QuickOpt AV-Delay*. Clin Res Cardiol, 2009. **98** (2).
124. Kroll, K., et al., *Messbarkeit interatrialer Leitungszeiten im LVtip/SVC-Elektrogramm*. Clin Res Cardiol, 2010. **99** (1, P992).
125. Roesch, L., et al., *Left ventricular tip versus superior vena cava coil electrogram to facilitate AV delay optimization in cardiac resynchronization*. Rhythm 2009, Cannes, June 12-14, abstract p. 98, 2009.
126. Ismer, B., et al., *Interatrial conduction delay – an essential determinant of the AV delay in cardiac resynchronization and AV block pacing*. Europace, 2008. **10** (Suppl.).
127. Ismer, B., et al., *Left ventricular electrogram recording to determine interatrial conduction and AV delay in CRT-D patients*. Giornal Italiano di Aritmologia e Cardiorstimolazione, 2008. **11** (4): p. 41.
128. Ismer, B., et al., *Left atrial far-field recording via the left ventricular electrode to facilitate AV delay optimization*. Eur Heart J, 2008. **29** (Abstract Supplement: 811).
129. Ismer, B., et al., *Nutzung der telemetrischen Ableitung zwischen linksventrikulärer und Superior Vena Cava Elektrode bei CRT-D Patienten zur Messung interatrialer Leitungszeiten*. Clin Res Cardiol, 2009. **98** (2, P320, ABS00105).

Anhang

Tabelle 2A: Auswirkungen verschiedener, vorgegebener atrialer Amplituden bei konstanter Schrittmacherempfindlichkeitseinstellung auf die vom Implantat erfassbare Dauer der atrialen Aktivität (DA) sowie das daraus resultierende AV-Delay für den VDD- und den DDD-Modus.

Unterschreitet die am Rhythmusimulator simulierte rechtsatriale Amplitude die Sensingschwelle des EPIC HF Aggregats, wird von diesem kein Signal erkannt. In diesen Fällen ist in der Tabelle ein „u“ für „undersensing“ eingetragen.

Messbedingungen		QuickOpt Einzel-Messwerte und Mittel (ms)									QuickOpt AV-Delay (ms)	
EPIC HF RA-Sensing „konstant“ (mV)	ARSI-4 RA-Amplitude simuliert (mV)	1	2	3	4	5	6	7	8	Mittel	VDD	DDD
0,2	0,3	39	23	23	31	39	39	39	39	34	90	140
0,3	0,3	u	u	u	u	u	u	u	u	u	u	u
0,4	0,3	u	u	u	u	u	u	u	u	u	u	u
0,5	0,3	u	u	u	u	u	u	u	u	u	u	u
0,6	0,3	u	u	u	u	u	u	u	u	u	u	u
0,7	0,3	u	u	u	u	u	u	u	u	u	u	u
0,8	0,3	u	u	u	u	u	u	u	u	u	u	u
0,9	0,3	u	u	u	u	u	u	u	u	u	u	u
1,0	0,3	u	u	u	u	u	u	u	u	u	u	u
0,2	0,5	55	47	47	47	47	55	55	55	51	110	160
0,3	0,5	47	39	39	47	47	47	47	47	45	110	160
0,4	0,5	39	39	39	39	47	47	47	39	42	100	150
0,5	0,5	39	31	31	39	39	47	47	39	39	100	150
0,6	0,5	u	u	u	u	u	u	u	u	u	u	u
0,7	0,5	u	u	u	u	u	u	u	u	u	u	u
0,8	0,5	u	u	u	u	u	u	u	u	u	u	u
0,9	0,5	u	u	u	u	u	u	u	u	u	u	u
1,0	0,5	u	u	u	u	u	u	u	u	u	u	u
0,2	0,9	55	55	55	55	47	47	47	55	52	110	160
0,3	0,9	47	47	47	55	47	55	47	47	49	110	160
0,4	0,9	47	47	47	39	47	47	47	47	46	110	160
0,5	0,9	39	47	47	47	47	47	47	47	46	110	160
0,6	0,9	47	47	47	47	47	47	47	47	47	110	160
0,7	0,9	47	39	39	39	47	47	47	47	44	100	150
0,8	0,9	31	39	39	47	47	47	47	47	43	100	150
0,9	0,9	u	u	u	u	u	u	u	u	u	u	u
1,0	0,9	u	u	u	u	u	u	u	u	u	u	u
0,2	1,2	55	55	55	55	55	47	47	55	53	110	160
0,3	1,2	55	47	47	55	55	55	55	55	43	110	160
0,4	1,2	47	47	55	55	55	55	47	47	51	110	160

Messbedingungen		QuickOpt									QuickOpt	
		Einzel-Messwerte und Mittel (ms)									AV-Delay (ms)	
0,5	1,2	55	47	47	47	47	47	47	47	48	110	160
0,6	1,2	47	47	47	47	47	47	47	47	47	110	160
0,7	1,2	47	47	47	47	47	47	47	47	47	110	160
0,8	1,2	55	47	47	47	47	47	47	47	48	110	160
0,9	1,2	39	47	47	47	47	47	55	47	47	110	160
1,0	1,2	47	47	55	39	39	47	47	47	46	110	160
0,2	1,8	70	78	78	78	78	70	70	70	74	130	180
0,3	1,8	70	70	78	78	78	70	70	70	73	130	180
0,4	1,8	70	70	78	78	70	70	70	70	72	130	180
0,5	1,8	70	70	70	78	78	78	78	70	73	130	180
0,6	1,8	70	70	70	70	78	78	70	70	72	130	180
0,7	1,8	70	70	70	62	62	70	70	70	68	130	180
0,8	1,8	70	70	70	70	70	70	62	62	68	130	180
0,9	1,8	70	70	70	62	70	70	70	70	69	130	180
1,0	1,8	70	70	62	70	70	70	70	70	69	130	180
0,2	2,2	78	78	78	78	86	86	78	78	80	140	190
0,3	2,2	78	78	78	86	78	78	78	78	79	140	190
0,4	2,2	78	78	78	78	86	78	78	78	79	140	190
0,5	2,2	78	78	78	78	78	78	78	78	78	140	190
0,6	2,2	86	78	78	78	78	78	78	78	79	140	190
0,7	2,2	70	78	78	78	78	78	78	78	77	140	190
0,8	2,2	78	78	78	78	78	78	78	78	78	140	190
0,9	2,2	70	78	78	78	70	70	70	70	73	130	180
1,0	2,2	70	70	78	78	78	70	70	70	73	130	180
0,2	2,9	86	78	78	78	86	86	86	86	83	140	190
0,3	2,9	86	78	78	86	86	86	86	86	84	140	190
0,4	2,9	78	78	78	78	86	86	86	86	82	140	190
0,5	2,9	78	78	86	86	86	86	78	78	82	140	190
0,6	2,9	78	78	78	86	86	86	78	78	81	140	190
0,7	2,9	78	78	86	86	86	78	78	78	81	140	190
0,8	2,9	86	78	78	78	78	86	86	86	82	140	190
0,9	2,9	78	78	78	78	86	86	86	78	81	140	190
1,0	2,9	78	78	86	86	78	78	78	78	80	140	190
0,2	3,5	86	94	86	86	86	86	86	86	87	150	200
0,3	3,5	86	78	86	86	86	86	86	86	85	150	200
0,4	3,5	86	86	78	86	86	86	86	86	85	150	200
0,5	3,5	86	86	86	86	78	86	86	86	85	150	200
0,6	3,5	86	86	86	86	78	78	86	86	84	140	190
0,7	3,5	86	86	78	78	86	86	86	86	84	140	190

Messbedingungen		QuickOpt								QuickOpt		
		Einzel-Messwerte und Mittel (ms)								AV-Delay (ms)		
0,8	3,5	86	86	86	86	78	78	78	86	83	140	190
0,9	3,5	86	86	86	86	86	78	78	86	84	140	190
1,0	3,5	78	86	86	86	86	86	78	78	83	140	190

BIOTRONIK GmbH & Co. KG · Postfach 470255 · 12311 Berlin

Herrn
Björn Riedel
Hundertmännerstrasse 2a
18057 Rostock

Tel +49 (0) 30 68905-4027
Fax +49 (0) 30 68905-4902
jacqueline.brunn@biotronik.de
tanja.stimac@biotronik.com
annette.zinn@biotronik.com
www.biotronik.de

Berlin, 01.07.2009

Unser Zeichen: 07.156P-US

**Patentanmeldung 12/271,908 in den USA
„Biventricular heart stimulator“**

Sehr geehrter Herr Riedel,

die oben genannte Patentanmeldung wurde mittlerweile veröffentlicht. Die amtlichen Daten lauten wie folgt:

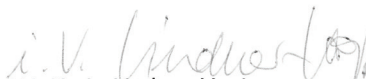
Offenlegungs-Nr.: US 2009/0163967 A1
Veröffentlichungstag: 25.06.2009
Titel: Biventricular heart stimulator
Erfinder: Dr. rer. nat. habil. Bruno Ismer, Dr. med. Thomas Körber, Dr. med. Wolfgang Voß, Prof. Dr. med. Georg Heinrich von Knorre, Björn Riedel, Andreas Neumann, Ulrich Busch, Dr. Jürgen Pilz, Thomas Brüggemann, Ralf Peters
Priorität(en): 20.12.2007 - DE 10 2007 062 440.0
12.04.2008 - DE 10 2008 018 569.8
Anmeldetag: 16.11.2008
Anmelde-Nr.: 12/271,908

Die Offenlegungsschrift ist beigelegt.

Für Fragen stehen wir Ihnen jederzeit gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

BIOTRONIK GmbH & Co. KG


i.V. Karin Lindner-Vogt
Corporate Intellectual Properties


i. A. Tanja Štimac
Corporate Intellectual Properties

Anlage
Offenlegungsschrift

BIOTRONIK GmbH & Co. KG
Woermannkehrle 1
12359 Berlin
Steuer-Nr.: 30/062/05167
Ust.-Ident Nr.: DE136651322

Tel +49 (0)30 68905-0
Fax +49 (0)30 6844060
info@biotronik.de
www.biotronik.com

Geschäftsführer:
Dr. Max Schaldach
Christoph Böhmer
Dr. Werner Braun
Dr. Lothar Krings

Kommanditgesellschaft:
HRA 6501, AG Berlin-Charlottenburg
Komplementärin: BIOTRONIK
Meß- und Therapiegeräte GmbH
HRB 2918, AG Berlin-Charlottenburg

BIOTRONIK GmbH & Co. KG · Postfach 470255 · 12311 Berlin

Herrn
Björn Riedel
Hundertmännerstrasse 2a
18057 Rostock

Tel +49 (0) 30 68905-4024
Fax +49 (0) 30 68905-4902
jacqueline.brunn@biotronik.de
tanja.stimac@biotronik.com
annette.zinn@biotronik.com
www.biotronik.de

Berlin, 06.07.2009

Unser Zeichen: 07.156P-EP

**Europäische Patentanmeldung 08169496.0-2305
„Biventrikulärer Herzstimulator“**

Sehr geehrter Herr Riedel,

die oben genannte Patentanmeldung wurde mittlerweile veröffentlicht. Die amtlichen Daten lauten wie folgt:

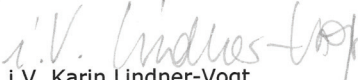
Offenlegungs-Nr.: EP 2 075 033
Veröffentlichungstag: 01.07.2009
Titel: Biventrikulärer Herzstimulator
Erfinder: Dr. rer. nat. habil. Bruno Ismer, Dr. med. Thomas Körber, Dr. med. Wolfgang Voß, Prof. Dr. med. Georg Heinrich von Knorre, Björn Riedel, Andreas Neumann, Ulrich Busch, Dr. Jürgen Pilz, Thomas Brüggemann, Ralf Peters
Priorität(en): 20.12.2007 - DE 10 2007 062 440.0
12.04.2008 - DE 10 2008 018 569.8
Anmeldetag: 20.11.2008
Anmelde-Nr.: 08169496.0-2305

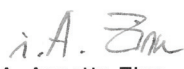
Die Offenlegungsschrift ist beigelegt.

Für Fragen stehen wir Ihnen jederzeit gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

BIOTRONIK GmbH & Co. KG


i.V. Karin Lindner-Vogt
Corporate Intellectual Properties


i. A. Annette Zinn
Corporate Intellectual Properties

Anlage
Offenlegungsschrift

BIOTRONIK GmbH & Co. KG
Woermannkehrle 1
12359 Berlin
Steuer-Nr.: 30/062/05167
Ust.-Ident Nr.: DE136651322

Tel +49 (0)30 68905-0
Fax +49 (0)30 6844060
info@biotronik.de
www.biotronik.com

Geschäftsführer:
Dr. Max Schaldach
Christoph Böhmer
Dr. Werner Braun
Dr. Lothar Krings

Kommanditgesellschaft:
HRA 6501, AG Berlin-Charlottenburg
Komplementärin: BIOTRONIK
Meß- und Therapiegeräte GmbH
HRB 2918, AG Berlin-Charlottenburg

BIOTRONIK GmbH & Co. KG · Postfach 470255 · 12311 Berlin

Herrn
Björn Riedel
Hundertmännerstrasse 2a
18057 Rostock

Tel +49 (0) 30 68905-4027
Fax +49 (0) 30 68905-4902
jacqueline.brunn@biotronik.de
tanja.stimac@biotronik.com
annette.zinn@biotronik.com
www.biotronik.de

Berlin, 29.06.2009

Unser Zeichen: 07.156P-DE-A

Deutsche Patentanmeldung 10 2008 018 569.8
„Biventrikulärer Herzstimulator“

Sehr geehrter Herr Riedel,

die oben genannte Patentanmeldung wurde mittlerweile veröffentlicht. Die amtlichen Daten lauten wie folgt:

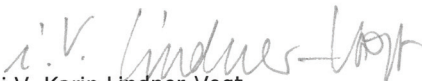
Offenlegungs-Nr.: DE 10 2008 018 569 A1
Veröffentlichungstag: 25.06.2009
Titel: Biventrikulärer Herzstimulator
Erfinder: Dr. rer. nat. habil. Bruno Ismer, Dr. med. Thomas Körber, Dr. med. Wolfgang Voß, Prof. Dr. med. Georg Heinrich von Knorre, Björn Riedel, Andreas Neumann, Ulrich Busch, Dr. Jürgen Pilz, Thomas Brüggemann, Ralf Peters
Priorität(en): 20.12.2007 - DE 10 2007 062 440.0
Anmeldetag: 12.04.2008
Anmelde-Nr.: 10 2008 018 569.8

Die Offenlegungsschrift ist beigefügt.

Für Fragen stehen wir Ihnen jederzeit gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

BIOTRONIK GmbH & Co. KG


i.V. Karin Lindner-Vogt
Corporate Intellectual Properties


i. A. Tanja Štimac
Corporate Intellectual Properties

Anlage
Offenlegungsschrift

BIOTRONIK GmbH & Co. KG
Woermannkehe 1
12359 Berlin
Steuer-Nr.: 30/062/05167
Ust.-Ident Nr.: DE136651322

Tel +49 (0)30 68905-0
Fax +49 (0)30 6844060
info@biotronik.de
www.biotronik.com

Geschäftsführer:
Dr. Max Schaldach
Christoph Böhmer
Dr. Werner Braun
Dr. Lothar Krings

Kommanditgesellschaft:
HRA 6501, AG Berlin-Charlottenburg
Komplementärin: BIOTRONIK
Meß- und Therapiegeräte GmbH
HRB 2918, AG Berlin-Charlottenburg

Riedel B, Körber T, Voss W, Heinke M, Nienaber CA, Ismer B. Accuracy of an automatic algorithm providing IEGM based proposals for individual AV and VV delays in biventricular pacing, 16th World Congress in Cardiac Electrophysiology and Cardiac Techniques, June 18-21, 2008, Nice, France, Europace Supplements Volume 10 Supplement 1 July 2008: 139PW_104

139PW_104

ACCURACY OF AN AUTOMATIC ALGORITHM PROVIDING IEGM BASED PROPOSALS FOR INDIVIDUAL AV AND VV DELAYS IN BIVENTRICULAR PACING

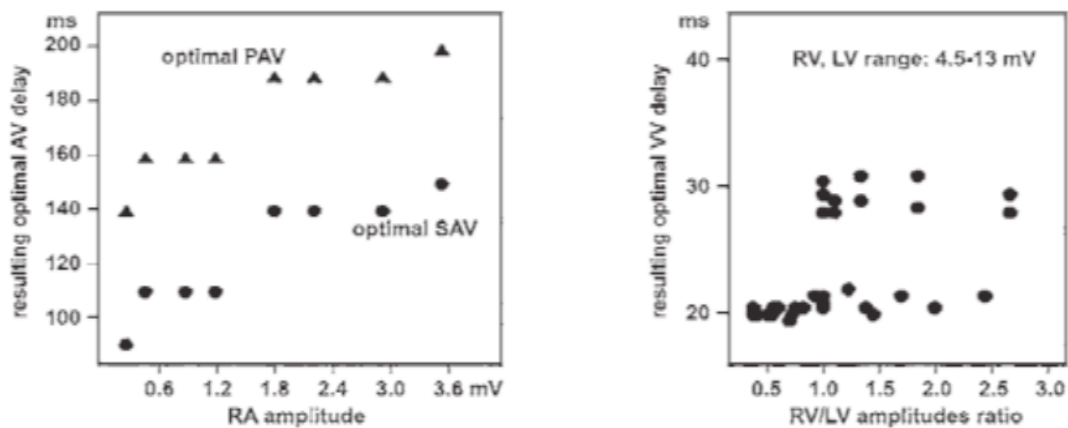
Bjoern Riedel, Thomas Koerber, Wolfgang Voss, Matthias Heinke(), Christoph A. Nienaber, Bruno Ismer, Cardiology Departments of the Universities of Rostock and Jena(*), Germany*

Individual programming of AV and VV delays can effectively increase hemodynamics and reduce non-responder rates in biventricular pacing. QuickOpt is an easily comprehensible algorithm based on mean values of the duration of atrial activity (AA) and interventricular dyssynchrony in intracardiac electrograms (IEGM) promising a quick and effective alternative to echo optimization.

Aims: To study, whether or not 1. right atrial (RA) amplitudes and sensing thresholds (AS) and 2. ventricular amplitudes (RV, LV) have an influence on the resulting AV (AVD) and VV delays (VVD), resp.

Methods: The QuickOpt algorithm of an Epic HF system (St. Jude, USA) was in vitro tested using a programmable ARSI-4 four-chamber rhythm and IEGM simulator (HKP, Germany). AVD optimization was tested by simulating constant RA amplitudes between 0.3 and 3.5 mV during "manual AS" settings between 0.2 and 1.0 mV and "automatic AS" between 0.2 and 0.8 mV. VVD optimization was tested for RV and LV between 4.5 and 13 mV simulating left bundle branch blocks between 120 and 180 ms.

Results: 1. Measuring accuracy of the QuickOpt AVD algorithm was found to be ± 8 ms. 2. AA duration strongly depended on RA amplitude. 3. Resulting optimal AVDs for sensing (SAV) and pacing (PAV) differed up to 60 ms independent on AS. 4. VVDs were influenced by RV/LV ratio and differed up to 10 ms, only. 5. Results were reproducible.



Conclusion: 1. In vitro tests demonstrate that optimal AVD by QuickOpt depends on RA amplitude. Therefore, 2. in vivo validation by echo or other methods should respect individual IEGM amplitudes.

Riedel B, Ismer B, Koerber T, Voss W, Heinke M, Nienaber CA. Right atrial amplitude determines QuickOpt proposal for individual AV delay in biventricular pacing. *Giornal Italiano di Aritmologia e Cardioritmo* 11 (2008) 4: 83

RIGHT ATRIAL AMPLITUDE DETERMINES QUICKOPT PROPOSAL FOR INDIVIDUAL AV DELAY IN BIVENTRICULAR PACING

B. RIEDEL¹, B. Ismer¹, T. Koerber¹, W. Voss¹, M. Heinke², C.A. Nienaber¹

¹ *Cardiology Department of the University, Rostock, GERMANY,*

² *Cardiology Department of the University, Jena, GERMANY*

Individual programming of the AV delay can effectively increase hemodynamic and reduce non-responder rate in cardiac resynchronisation therapy. Therefore, accurate, automatic, and easily comprehensible algorithms are desirable.

Aims: To test, in vitro and in vivo, the influence of different right atrial amplitudes (RA) on the optimal AV delay proposal (AVD) of the QuickOpt algorithm (St. Jude, USA).

Methods: QuickOpt algorithm of an Epic HF system (St. Jude, USA) was in vitro tested by programmable ARSI-4 four-chamber heart rhythm and IEGM simulator (HKP, Germany) for constant RA amplitudes between 0.3 and 3.5 mV during both, manual atrial sensing between 0.2 and 1.0 mV and automatic atrial sensing between 0.2 and 0.8 mV. Subsequently, we analysed 60 QuickOpt procedures in patients.

Results: In vitro, 1. QuickOpt measuring accuracy was ± 8 ms. 2. For simulated RA between 0.3 and 3.5 mV, duration of atrial activity differed between 23 and 86 ms and resulted in AVDs between 90 and 150 ms in VDD operation. In vivo, during sinus rhythm, 3. QuickOpt measurements demonstrated maximal variation of atrial activity duration between 23 and 102 ms (figure). Consecutively repeated procedures resulted into AVDs between 120 and 160 ms. In-vitro and in-vivo, 4. QuickOpt AVDs in DDD and VDD mode differed independent on manual or automatic RA sensing.

Conclusion: The influence of right atrial amplitudes on QuickOpt AV delay proposals must be considered during routine follow-up.

Riedel B, Ismer B, Körber T, Voss W, Heinke M, Nienaber CA. Beeinflusst die rechtsatriale Amplitude die automatische IEGM-basierte Vorhersage des optimalen AV-Delays?
 32. Herbsttagung und 19. Jahrestagung der AG Herzschrittmarker und Arrhythmie der DGK, 09. - 11. 10. 2008, Hamburg, Res Cardiol 97, Suppl 2, Oktober 2008: P341



Clin Res Cardiol 97, Suppl 2, Oktober 2008

P341 - Beeinflusst die rechtsatriale Amplitude die automatische IEGM-basierte Vorhersage des optimalen AV-Delays?

B. Riedel¹, B. Ismer¹, T. Körber¹, W. Voß¹, M. Heinke², C. A. Nienaber¹

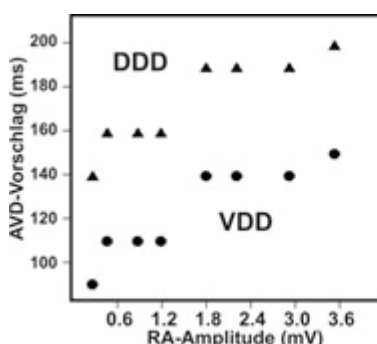
¹Klinik und Poliklinik für Innere Medizin/Kardiologie, Klinikum der Universität Rostock, Rostock; ²Klinik für Innere Medizin I, Universitätsklinikum Jena, Jena;

In der kardialen Resynchronisationstherapie kann die Individualisierung des AV-Delays (AVD) wesentlich zur Verbesserung von Hämodynamik und Responderrate beitragen.

Problem: Der QuickOpt Algorithmus (St. Jude) approximiert individuell optimale AVDs mittels vollautomatischer Vermessung intrakardialer Elektrogramme (IEGM). Der Einfluss der rechtsatrialen Amplitude auf den AVD-Vorschlag war zu untersuchen.

Methoden: In-vitro Prüfungen des QuickOpt Algorithmus eines Epic-HF Systems erfolgten mit dem Vierkammer-Rhythmus-/IEGM-Simulator ARSI-4 (HKP). Dazu wurden konstante rechtsatriale (RA) Amplituden von 0,3 bis 3,5 mV simuliert und QuickOpt bei automatischem RA-Sensing von 0,2 bis 0,8 mV sowie manueller Einstellung zwischen 0,2 bis 1 mV ausgeführt. In-vivo wurden die Beobachtungen mit 40 Messreihen, die bei einem Patienten im Verlauf von 3 Monaten erhoben wurden, verglichen.

Ergebnisse: Die QuickOpt-Messgenauigkeit betrug ± 8 ms. In-vitro differierten die IEGM basierten AVDs für VDD und DDD abhängig von RA um bis zu 60ms (Abb.) ohne Sensingeinfluss. In-vivo differierten die Einzelwerte innerhalb der automatischen Messreihen um bis zu 79 ms, die resultierenden AVDs um bis zu 40ms (Tab.):



Automatische Messwerte								opt. AVD	
1	2	3	4	5	6	7	8	VDD	DDD
94	94	23	23	102	102	23	23	120	170
86	78	78	78	78	78	70	62	140	190
94	85	86	86	94	86	86	86	150	200
94	102	102	94	94	102	94	94	160	210

Fazit: Die in-vitro RA-Abhängigkeit der QuickOpt AVDs ist ein verbesserungswürdiges technisches Detail, das in-vivo bestätigt wurde und bei Validierung mit Alternativmethoden zu berücksichtigen ist.

Riedel B, Ismer B, Körber T, M. Heinke M, Voß W, Trautwein U, Akin I, Nienaber CA (2009)
 In-vitro und in-vivo Einfluss der atrialen Amplitude auf das QuickOpt AV-Delay (abstr.)
 33. Herbsttagung und 20. Jahrestagung der Arbeitsgruppe Herzschrittmacher und Arrhythmie,
 Dresden, 8. – 10. 10. 2009, Clin Res Cardiol 98, Suppl 2 Oktober 2009; P316, ABS00101

Clin Res Cardiol 98, Suppl 2, Oktober 2009

P316 - In-vitro und in-vivo Einfluss der atrialen Amplitude auf das QuickOpt AV-Delay

B. Riedel¹, B. Ismer¹, T. Körber¹, M. Heinke², W. Voß¹, U. Trautwein¹, I. Akin¹, G. H. von Knorre¹, C. A. Nienaber¹

¹Klinik und Poliklinik für Innere Medizin/Kardiologie, Klinikum der Universität Rostock, Rostock; ²Klinik für Innere Medizin I, Universitätsklinikum Jena, Jena

In der kardialen Resynchronisationstherapie kann die Individualisierung des AV-Delays (AVD) die Hämodynamik verbessern und die Nonresponderrate senken.

Ziel: Da der QuickOpt-Algorithmus die AVD-Empfehlungen allein aus seiner im VDD-Mode automatisch vermessenen Dauer der atrialen Aktivität (DA) generiert, war der Einfluss der rechtsatrialen Amplitude (RA) zu klären.

Methodik: QuickOpt wurde in-vitro an einem Epic-HF System (St. Jude Medical, USA) mittels Vierkammer-Herzsimulator ARSI-4 (HKP, Deutschland) für konstante RA zwischen 0,3 und 3,5mV bei manuellem (0,2 bis 1,0mV) und automatischem Sensing (0,2 bis 0,8mV) untersucht. Die Ergebnisse wurden in-vivo bei 64 QuickOpt Prozeduren an 10 Patienten durchgeführt sowie mittels Echo verglichen.

Ergebnisse: In-vitro war die DA-Messgenauigkeit ± 8 ms. Innerhalb dieser führten simulierte konstante RA zwischen 0,3 und 3,5mV zu DA Werten zwischen 23 und 86ms, was AVDs von 90 bis 150ms ergab. In-vivo schwankte DA innerhalb einer Prozedur um bis zu 79ms (Abbildung), woraus bei sequenziellen Prozeduren AVDs zwischen 120 und 160ms resultierten. Die Echo-AVD fielen für VDD 37 ± 36 ms und für DDD 19 ± 24 ms kürzer aus. Eine transparente Zuordnung von RA im AIEGM und DA gelang nicht. Der RA-Sensingmode war ohne Einfluss auf DA und AVD.

Fazit: Die Abhängigkeit des QuickOpt AVD von RA und seine gegenüber Echo meist zu lange Dauer sollten im Follow-up beachtet werden.



In-vivo Schwankungen der Dauer der atrialen Aktivität während einer QuickOpt Prozedur.

Clin Res Cardiol 99, Suppl 1, April 2010

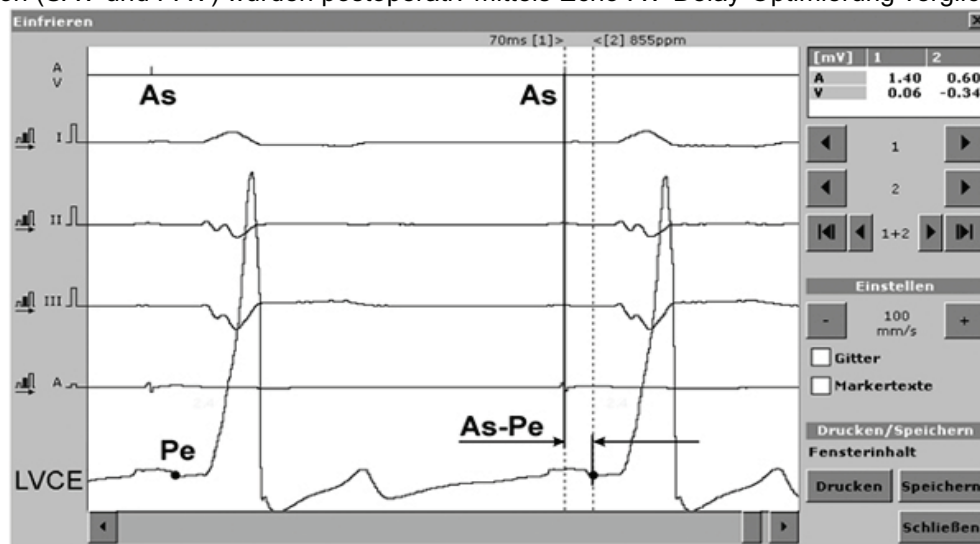
P992 - Messbarkeit interatrialer Leitungszeiten im LVtip/SVC-Elektrogramm

K. Kroll¹, B. Ismer¹, I. Akin¹, M. Heinke², U. Trautwein¹, S. Schell-Dieckel¹, K. Rotter¹, L. Roesch¹, **B. Riedel¹**, C. Melzer³, C. Nienaber¹

¹Med. Klinik I - Kardiologie, Pulmologie, intern. Intensivmedizin, Universitätsmedizin Rostock, Rostock;

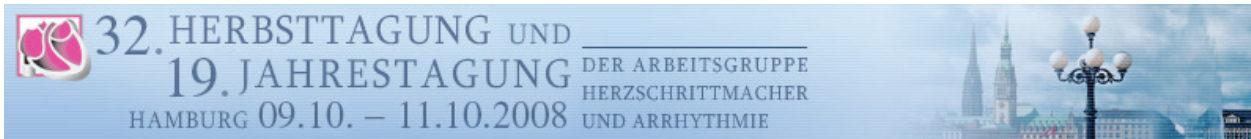
²Klinik für Innere Medizin I, Universitätsklinikum Jena, Jena; ³Medizinische Poliklinik - Kardiologie, Pulmologie u. Angiologie, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte, Berlin;

Die Approximation des hämodynamisch optimalen AV-Delays (AVD) anhand der individuell gemessenen implantatbedingten interatrialen Leitungszeiten (IALZ) wird als IEGM-basierter QuickOpt Algorithmus bei St. Jude Implantaten genutzt. Hinsichtlich seiner Genauigkeit unterstrichen die in-vitro Untersuchung am Herzmodell und mehrere in-vivo Echo-Vergleichsstudien die Notwendigkeit technischer Weiterentwicklungen [z.B. Kamdar R, Europace 2009]. Wir belegten, dass bei CRT-D Patienten das Ende der atrialen Aktivität (Pe) in dem zwischen linksventrikulärer Spitzenelektrode (LVtip) und Superior Vena Cava Schock-Elektrode (SVC) abgeleiteten und telemetrisch übertragenen Elektrogramm (LVCE) zur Triggerung des optimalen Zeitpunktes der ventrikulären Stimulation genutzt werden kann. Die Genauigkeit dieser Methode war durch die Telemetrieigenschaften der verwendbaren Medtronic CRT-D-Systeme beschränkt. **Zielstellung:** Zur Entwicklung automatischer Algorithmen sollte die Eignung des LVCE für die IALZ-Bestimmung zur AVD-Optimierung durch intraoperative, systemunabhängige Messungen untersucht werden. **Methodik:** Bei 12 Patienten mit CRT-D-Indikation (8m, 4w, Alter 71.6±8.9J.) wurde nach Positionierung der atrialen und einer lateralen oder posterolateralen linksventrikulären Elektrode das LVCE mittels Biotronik ICS3000 Implant-Modul intraoperativ vor Konnektierung mit dem zu implantierenden Aggregat direkt über die Elektroden abgeleitet. Bei VDD- bzw. DDD-Stimulation wurden die beiden Zeitintervalle As-Pe und Ap-Pe zwischen atrialem Sensingmarker (As) bzw. Stimulus (Ap) und dem Ende der atrialen Aktivität (Pe) gemessen. Die durch diese Messungen approximierten optimalen AV-Delays für VDD und DDD-Stimulation (SAV und PAV) wurden postoperativ mittels Echo-AV-Delay-Optimierung verglichen:



Ergebnisse: Die Intervalle As-Pe waren bei 12/12, Ap-Pe bei 11/12 Patienten im LVCE messbar. As-Pe ergab sich zu 92,7±30,8ms, Ap-Pe zu 166,5±50,7ms. Die mittleren Differenzen zwischen As-Pe bzw. Ap-Pe zu den Echo-AV-Delay SAV von 92,7±26,3ms bzw. PAV von 171,2±42,5ms betragen 0,0±21,8ms (p<0,01) bzw. 2,5±15,3ms (p<0,001). **Fazit:** 1. Bei CRT-D Patienten eignet sich das LVCE zur Messung von Parametern der IALZ. 2. Daraus bestimmte optimale AV-Delays für VDD- und DDD-Betrieb sind mit Echoergebnissen vergleichbar. 3. Gegenüber QuickOpt verzichtet dieser Algorithmus auf messwertabhängige Korrekturen.

Ismer B, Körber T, Voss W, **Riedel B**, von Knorre GH, Heinke M, Nienaber CA. Messung interatrialer Leitungszeiten bei CRT-Patienten mittels Fernfelddarstellung im linksventrikulären Elektrogramm. 32. Herbsttagung und 19. Jahrestagung der AG Herzschrittmacher und Arrhythmie der DGK, 09. - 11.10.2008, Hamburg, Clin Res Cardiol 97, Suppl 2, P101



Clin Res Cardiol 97, Suppl 2, Oktober 2008

P101 - Messung interatrialer Leitungszeiten bei CRT-Patienten mittels Fernfelddarstellung im linksventrikulären Elektrogramm

B. Ismer¹, T. Körber¹, W. Voß¹, **B. Riedel**¹, G. H. von Knorre¹, M. Heinke², C. A. Nienaber¹

¹Klinik und Poliklinik für Innere Medizin/Kardiologie, Klinikum der Universität Rostock, Rostock;

²Universitätsklinikum Jena, Jena;

Untersuchungen an CRT-Patienten zeigten, dass die optimalen AV-Intervalle (AVD) im VDD- und DDD-Betrieb im Mittel um 50 ± 26 ms länger als die jeweiligen transösophageal gemessenen individuellen interatrialen Leitungszeiten (IALZ) ausfallen. Dieser Zusammenhang kann zur AVD-Approximation genutzt werden, wenn eine Echooptimierung nicht möglich ist.

Ziel: Als Beitrag zur automatischen AVD-Bestimmung: Alternative IALZ-Messung aus linksatrialen Fernfeldsignalen (LAF) im linksventrikulären Elektrogramm (LVE) bei CRT-Patienten mit lateraler oder posterolateraler linksventrikulärer (LV) Elektrode.

Methoden: 1.) Bei 14 Patienten wurden intraoperativ IALZ für VDD- und DDD-Betrieb als Intervalle RA-LAF bzw. SA-LAF zwischen rechtsatrialer Deflexion (RA) bzw. Stimulus (SA) im rechtsatrialen Elektrogramm und LAF im LVE mittels Biotronik ICS3000 Implantmodul gemessen, was dessen zusätzliche Hochpassfilterung und 10-fache Zusatzverstärkung erforderte. Der Messwertvergleich erfolgte postoperativ mittels transösophagealen linksatrialen Elektrogramm (LAE). 2.) Bei 9 Patienten mit bereits implantiertem Medtronic InSyncIII Marquis erfolgte mittels BARD EP-Lab die Registrierung des telemetrischen LVE via Programmer 2090 und externem Verstärker 2090AB simultan zum LAE.

Ergebnisse: In den untersuchten Elektrodenlagen gelangen durch Verstärkung und Filterung des LVE die LAF-Darstellung und IACT-Bestimmungen durch direkte Elektrodenmessungen, bei Medtronic-Systemen sogar über die Analogausgabe telemetrischer LVE bei allen Patienten. Die mittleren IALZ-Abweichungen beider Methoden zum LAE betragen 4.7 ± 6.6 ms ($k=0,93$) bei VDD und $6,6 \pm 7,1$ ms ($k=0,94$) bei DDD-Betrieb.

Fazit: Die LAF-Darstellung ermöglicht einen direkten Zugang zu interatrialen Leitungszeiten bei CRT-Patienten und bietet die Möglichkeit einer implantatbasierten automatischen AV-Delay Optimierung.

<http://www.abstractserver.de/dgk2008/ht/abstracts/P101.htm>

Ismer B, Roesch L, Koerber T, Melzer C, Heinke M, **Riedel B**, von Knorre GH, Voss W, Nienaber CA (2009) Nutzung der telemetrischen Ableitung zwischen linksventrikulärer und Superior Vena Cava Elektrode bei CRT-D Patienten zur Messung interatrialer Leitungszeiten (abstr.) 33. Herbsttagung und 20. Jahrestagung der Arbeitsgruppe Herzschrittmacher und Arrhythmie, Dresden, 8. – 10.10.2009, Clin Res Cardiol 98, Suppl 2, P320, ABS00105

Clin Res Cardiol 98, Suppl 2, Oktober 2009

Nutzung der telemetrischen Ableitung zwischen linksventrikulärer und Superior Vena Cava Elektrode bei CRT-D Patienten zur Messung interatrialer Leitungszeiten

B. Ismer¹, L. Roesch¹, T. Körber¹, C. Melzer², M. Heinke³, **B. Riedel¹**, G. H. von Knorre¹, W. Voß¹, C. Nienaber¹

¹Klinik und Poliklinik für Innere Medizin/Kardiologie, Klinikum der Universität Rostock, Rostock; ²Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte, Berlin; ³Klinik für Innere Medizin I, Universitätsklinikum Jena, Jena;

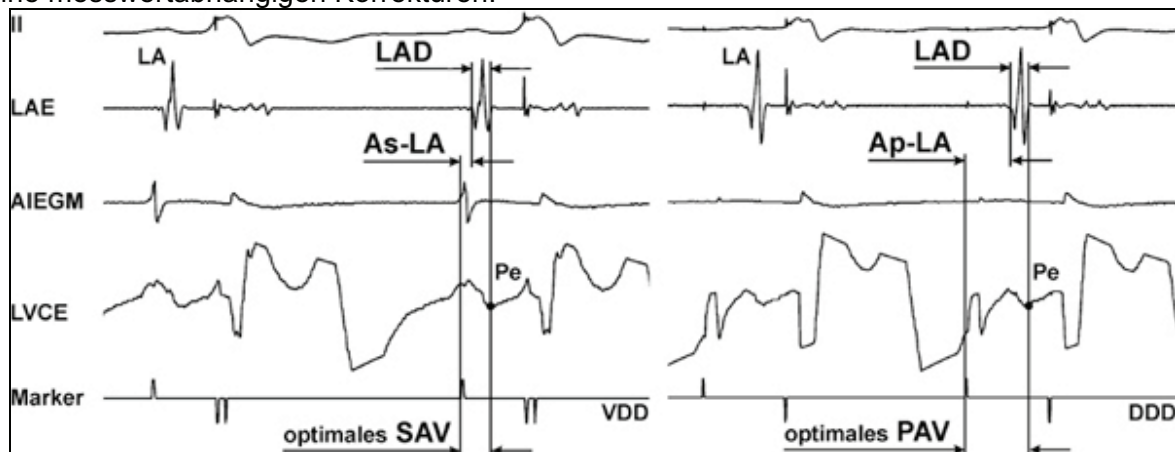
In der kardialen Resynchronisationstherapie (CRT) sind die implantatbedingten interatrialen Leitungszeiten (IALZ) mit einem erheblichen Anteil an der Gesamtdauer des individuellen AV-Delays (AVD) beteiligt. IALZ-Messungen mit linksatrialer Ösophagusableitung (LAE) ermöglichen die Approximation des AVD aus $AVD = IALZ + 50ms$.

Ziel: Im Hinblick auf den Wunsch nach automatischen AVD-Algorithmen war die Eignung des intrakardialen LVtip/SVC Elektrogramms (LVCE) zur IALZ-Messung zu untersuchen.

Methoden: Bei 27 Patienten mit Insync Marquis CRT-D Systemen (21m, 6w, age: $64.6 \pm 8.5J.$) mit lateraler oder posterolateraler LV Elektrode wurde das Zeitintervall As-Pe zwischen atrialem Sensingmarker (As) und Ende der atrialen Aktivität (Pe) im telemetrischen LVCE gemessen und mit der Summe aus (1) der konventionellen IALZ, gemessen als As-LA zwischen As und Beginn der linksatrialen Deflektion (LA) im LAE und (2) der Dauer der LA Deflektion (LAD) verglichen. Dazu wurden mittels Bard EP Lab und Medtronic 2090AB Interface, EKG, LAE, AIEGM, VCE und Marker simultan registriert.

Ergebnisse: Bei $\pm 2mV$ LVCE-Empfindlichkeit war Pe bei 27/27 Patienten im VDD- und 23/27 im DDD-Betrieb klar erkennbar. As-Pe von $89,1 \pm 19,4ms$ und Ap-Pe von $176,1 \pm 15,8ms$ im LVCE korrelierten mit As-LA + LAD von $87,8 \pm 20,6ms$ und Ap-LA + LAD von $173,4 \pm 16,4ms$ im LAE bei $k=0,973$ ($p=0,01$) bzw. $k=0,953$ ($p=0,01$), LAD betrug $51,8 \pm 5,4ms$.

Fazit: 1. In der CRT wird das optimale AVD wesentlich von der IALZ bestimmt. 2. Diese sind bei CRT-D Systemen im LVCE messbar. 3. Mit $AVD = IALZ + 50ms$ und dem mittleren LAD von 51.8ms sind die optimalen AVD für VDD- und DDD-Betrieb (SAV und PAV) durch das jeweils zu messende Intervall As-Pe approximierbar. 4. Verglichen mit QuickOpt benötigt diese Lösung keine messwertabhängigen Korrekturen.



Simultanregistrierung von EKG und LAE mit AIEGM, LVCE und Marker

Geladener Kongressbeitrag

Riedel B., Heinke M., Weber F., Nienaber C. A., Schunkert H., Ismer B. In-vivo and in-vitro comparison of implant-based CRT optimization feature – What provide new algorithms?
45. Jahrestagung der DGBMT 2011 in Freiburg , 27. - 30. September 2011

In-vivo and in-vitro comparison of implant-based CRT optimization feature – What provide new algorithms?

Riedel B., Center of Internal Medicine II, Cardiology Division, University of Luebeck, Luebeck, Germany

Heinke M., Department of Internal Medicine I, Cardiology Division, University of Jena, Jena, Germany

Weber F., Frankenwald Hospital, Kronach, Germany

Nienaber C. A., Center of Internal Medicine I, Cardiology Division, University of Rostock, Rostock, Germany

Schunkert H., Center of Internal Medicine II, Cardiology Division, University of Luebeck, Luebeck, Germany

Ismer B., Offenburg University of Applied Sciences; Offenburg, Germany

Introduction: In cardiac resynchronization therapy (CRT), individual AV delay (AVD) optimization can effectively increase hemodynamics and reduce non-responder rate. Accurate, automatic and easily comprehensible algorithms for the follow-up are desirable. QuickOpt is the first attempt of a semi-automatic intracardiac electrogram (IEGM) based AVD algorithm. We aimed to compare its accuracy and usefulness by in-vitro and in-vivo studies.

Methods: Using the programmable ARSI-4 four-chamber heart rhythm and IEGM simulator (HKP, Germany), the QuickOpt feature of an Epic HF system (St. Jude, USA) was tested in-vitro by simulated atrial IEGM amplitudes between 0.3 and 3.5mV during both, manual and automatic atrial sensing between 0.2 and 1.0mV. Subsequently, in 21 heart failure patients with implanted biventricular defibrillators, QuickOpt was performed in-vivo. Results of the algorithm for VDD and DDD stimulation were compared with echo AV delay optimization.

Results: In-vitro simulations demonstrated a QuickOpt measuring accuracy of ± 8 ms. Depending on atrial IEGM amplitude, the algorithm proposed optimal AVD between 90 and 150ms for VDD and between 140 and 200ms for DDD operation, respectively. In-vivo, QuickOpt difference between individual AVD in DDD and VDD mode was either 50ms (20pts) or 40ms (1pt). QuickOpt and echo AVD differed by 41 ± 25 ms (7 – 90ms) in VDD and by 18 ± 24 ms (17-50ms) in DDD operation. Individual echo AVD difference between both modes was 73 ± 20 ms (30-100ms).

Conclusion: The study demonstrates the value of in-vitro studies. It predicted QuickOpt deficiencies regarding IEGM amplitude dependent AVD proposals constrained to fixed individual differences between DDD and VDD mode. Consequently, in-vivo, the algorithm provided AVD of predominantly longer duration than echo in both modes. Accepting echo individualization as gold standard, QuickOpt should not be used alone to optimize AVD in CRT patients.

In-vitro und in-vivo Untersuchungen zur Nutzbarkeit des QuickOpt Verfahrens zur Individualisierung des AV-Delays

Aus der Abteilung Kardiologie der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin, Zentrum für Innere Medizin, Universität Rostock (Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Christoph A. Nienaber)
Inauguraldissertation zur Erlangung des akademischen Grades Doktor der Medizin der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock vorgelegt von Björn Riedel:

1. In der kardialen Resynchronisationstherapie ist eine individuelle Optimierung des AV-Delays notwendig. Neben zeitintensiven, manuellen Verfahren sind auch aus ökonomischer Sicht automatische Algorithmen wünschenswert. Sofern jene mit etablierten Verfahren vergleichbare Ergebnisse liefern können, wären sie zu diesen eine sinnvolle, zeit- und personalsparende Alternative.
2. QuickOpt ist der erste und derzeit einzige semi-automatische elektrokardiogrammbasierte Algorithmus zur AV-Delay Optimierung. Über das ihm zugrundeliegende Messverfahren waren und sind bislang keine wesentlich über eine Bewerbung hinausgehenden detaillierten technischen Angaben dokumentiert.
3. Der entscheidende Vorteil des QuickOpt Algorithmus für die tägliche Routine in der Nachsorge von Patienten mit einem aufwendig zu programmierendem CRT-System ist seine schnelle Durchführbarkeit.
4. Als Nachteil des QuickOpt Algorithmus kann seine Intransparenz gelten. In-vitro und in-vivo gelang keine transparente Zuordnung zwischen den im AIEGM abgebildeten Amplituden und ihrer automatisch gemessenen Dauer. Die Auswahl des RA-Sensingmodus (automatisch bzw. konstant) hatte dabei keinen Einfluss auf das Ergebnis.
5. Die Messgenauigkeit des Algorithmus für die Dauer der atrialen Aktivität wurde zu ± 8 ms ermittelt. Innerhalb dieser schwankte die automatisch bestimmte Dauer der atrialen Aktivität in Abhängigkeit von den jeweils konstant eingestellten rechtsatrialen Amplituden (RA) zwischen 23 und 86 ms, was zu AV-Delay Vorschlägen für VDD-

- Stimulation zwischen 90 und 150 ms und für DDD-Stimulation zwischen 140 und 200 ms führte.
6. Es zeigte sich praktisch kein relevanter Einfluss der Herzfrequenz auf die QuickOpt AV-Delay Empfehlungen.
 7. Die QuickOpt Empfehlung war im Vergleich zum Echo AV-Delay im Mittel im VDD-Betrieb um 41 ± 25 ms (7 – 90 ms) und im DDD-Betrieb 18 ± 24 ms (17 – 50 ms) länger. Im Rahmen einer kardialen Resynchronisation ist dieses von praktischer Relevanz. Dieses wird auch von anderen Autoren bestätigt.
 8. Der Parameter AV-Delay Korrektur ist die Differenz der individuellen interatrialen Leitungszeiten im DDD- und VDD-Betrieb. Er schwankt interindividuell im Gegensatz zu dem bei QuickOpt feststehenden Betrag von 50 ms. Im Vergleich zu unseren Messreihen war dieser Betrag damit im Mittel 23 ms länger. Auch mit Blick auf die Ergebnisse anderer Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe weist dieses auf eine ungünstige Auswahl dieser vom Hersteller als Konstante approximierten Größe hin.
 9. Die von einigen Autoren zum Teil von St. Jude Medical unterstützten Studien berichtete hohe Korrelation der QuickOpt Empfehlung im Vergleich zu herkömmlichen Optimierungsmethoden war mit den Echomessungen dieser Arbeit nicht reproduzierbar.
 10. Nach ersten Veröffentlichungen der eigenen Ergebnisse unserer in-vitro Untersuchungen konnten diese durch in-vivo Ergebnisse von mehreren unabhängigen Autoren (Pajitnev 2009, Klein 2009, Reinsch 2009, Kamdar 2010) bestätigt werden.
 11. Die Ergebnisse dieser Arbeit fanden Eingang in vier Erst- und zehn Mitautorenschaften bereits publizierter Kongressbeiträge.
 12. Durch die Mitarbeit an angrenzenden Themenkomplexen im Zeitraum der Erstellung dieser Arbeit wurde die Mitautorschaft an drei Patentschriften erlangt.