

Aus dem Zentrum für Innere Medizin I
des Universitätsklinikums Rostock

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

**Nutzbarkeit des telemetrischen Elektrogramms
zwischen linksventrikulärer Spitzen- und Vena Cava
Superior Schock-Elektrode zur Approximation des
optimalen AV-Delays bei CRT-D Systemen**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der Universität Rostock

vorgelegt von

Lena Riedel, geb. Roesch

Rostock, 2012

Dekan: Prof. Dr. med. Emil Christian Reisinger

Dekan: Prof. Dr. med. Emil Christian Reisinger

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Christoph A. Nienaber
Direktor Abteilung Kardiologie, Zentrum für Innere Medizin
Universität Rostock

2. Gutachter: Univ.- Prof. Dr. med. habil. Ruth H. Strasser
Direktorin der Klinik für Innere Medizin und Kardiologie
Technische Universität Dresden

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 21.12.2012

Verteidigung der Inauguraldissertation am 09.10.2013

Auch aus Steinen,
die dir in den Weg gelegt werden,
kannst du etwas Schönes bauen.

(Erich Kästner)

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Defibrillatorindikation bei Herzinsuffizienz	2
1.2	Therapeutischer Wert der kardialen Resynchronisation	4
1.3	Hämodynamische AV-Delay Optimierung	5
1.4	Verfahren zur AV-Delay Optimierung	8
1.4.1	Systolische AV-Delay Optimierung	8
1.4.2	Diastolische AV-Delay Optimierung	9
1.4.2.1	Serielle Verfahren zur diastolischen AV-Delay Optimierung	9
1.4.2.2	Kalkulierende Verfahren zur diastolischen AV-Delay Optimierung	10
1.4.2.2.1	AV-Delay Optimierung nach Ritter et al.	10
1.4.2.2.2	AV-Delay Optimierung nach Ishikawa et al.	11
1.4.2.2.3	AV-Delay Optimierung nach Koglek et al.	12
1.4.2.2.4	AV-Delay Optimierung nach Chirife et al.	12
1.4.2.2.5	AV-Delay Optimierung nach Jones et al.	13
1.4.2.3	Das optimale AV-Delay als Summe unabhängiger Determinanten	13
1.4.2.3.1	Die elektrokardiografische Startdeterminante des AV-Delays	15
1.4.2.3.2	Die elektromechanische Enddeterminante des AV-Delays	16
1.4.2.3.3	AV-Delay Approximationen nach von Knorre et al. und Ismer et al.	18
1.4.2.3.4	AV-Delay Approximation nach Placke et al.	19
1.4.3	Implantatbasierte AV-Delay Optimierung	20
1.4.3.1	Implantatbasierte serielle Verfahren	20
1.4.3.1.1	Sorin - Peac Endocardial Acceleration	20
1.4.3.2	Implantatbasierte kalkulierende Verfahren	21
1.4.3.2.1	St. Jude - QuickOpt	21
1.4.3.2.2	Guidant - Expert Ease for Heart Failure plus (EEHF+)	21
1.4.4	Kollektive Mittelwerte des optimalen AV-Delays	22
1.5	Zielstellung	23
2	Methodik und Patienten	24
2.1	Elektrokardiografische Ableitungen	24
2.1.1	Implantatbasierte Erfassung der linksatrialen Aktivität	24
2.1.2	Elektrogramm zwischen linksventrikulärer Spitzenelektrode und Vena Cava Superior Schock-Elektrode (LVCE)	26
2.1.3	Telemetrie implantatbasierter Elektrogramme	30
2.1.4	Transösophageale linksatriale Ableitung (LAE)	31

2.1.5	Simultanregistrierung von LVCE, LAE und EKG	33
2.2	Patienten und Implantate	34
2.3	Zeitintervalle	35
2.3.1	Gemessene elektrokardiografische Zeitintervalle	35
2.3.2	Berechnete Zeitintervalle	38
2.3.3	Echokardiografische Zeitintervalle	40
2.4	Statistische Datenanalyse	41
3	Ergebnisse	42
3.1	Patientenaktenrecherche	42
3.1.1	Patientenkollektiv	42
3.1.2	Symptome	42
3.1.3	Herzinsuffizienz	42
3.1.4	Medikation	43
3.1.5	Begleiterkrankungen	43
3.1.6	Desynchronisation	43
3.1.7	CRT-D Indikation	43
3.1.8	CRT-D Aggregate	44
3.1.9	Linksventrikuläre Elektrodenlage	44
3.2	Eigene elektrokardiografische Messungen	46
3.2.1	QRS-Dauer	46
3.2.2	Transösophageale Desynchronisationsparameter	46
3.2.3	Interatriale Leitungszeiten	46
3.2.4	Telemetrische Zeitintervalle	47
3.2.5	Zeitintervalle aus transösophagealem EKG und Oberflächen-EKG	48
3.2.6	Rechtsatriale Wahrnehmungslatenz	48
3.3	Berechnete elektrokardiografische Zeitintervalle	50
3.4	Echokardiografische Zeitintervalle	52
4	Diskussion	53
4.1	Patientenkollektiv	53
4.1.1	Alter der Patienten	53
4.1.2	Herzinsuffizienz und CRT	53
4.2	QRS-Dauer	54
4.2.1	QRS-Dauer und Desynchronisation als Indikation zur CRT	54
4.2.2	QRS-Dauer als prädiktiver Parameter der CRT	55

4.2.3	Einfluss des Reverse Remodeling auf die QRS-Dauer	56
4.3	Transösophageales linksventrikuläres Delay	57
4.3.1	Transösophageales linksventrikuläres Delay und QRS-Dauer	58
4.3.2	Transösophageales linksventrikuläres Delay als prädiktiver Parameter der CRT	61
4.4	Transösophageale Bestimmung implantatbedingter interatrialer Zeitintervalle	62
4.4.1	Einflussfaktoren auf die interatrialen Zeitintervalle	63
4.4.2	Einfluss der interatrialen Zeitintervalle auf die Ejektionsfraktion	64
4.4.3	Nutzen der interatrialen Zeitintervalle zur Einstellung des optimalen AV-Delays	67
4.5	IEGM-basierte Bestimmung implantatbedingter interatrialer Zeitintervalle	67
4.6	Vorschlag für einen neuen IEGM-basierten Algorithmus zur AV-Delay Optimierung	69
4.7	Vergleich des mittels LVCE approximierten AV-Delays mit anderen Methoden	74
4.8	Vergleich der verschiedenen AV-Delay Methoden	76
4.9	Ausblick	79
4.9.1	Intraoperative AV-Delay Einstellung	79
4.9.2	P-Wellen Analyse	80
5	Eigene publizierte Kongressbeiträge	81
6	Zusammenfassung	83
7.1	Abkürzungsverzeichnis	85
7.2	Abbildungsverzeichnis	87
7.3	Tabellenverzeichnis	88
7.4	Literaturverzeichnis	89
8	Anhang	
	Grafische Darstellung des LVCE	I
	Eigene Publikationen und Kongressbeiträge	V
	Zusammenfassende Thesen	XVI

1 Einleitung

Seit der Implantation des ersten permanenten Herzschrittmachers am 8. Oktober 1958 durch die Schweden Rune Elmquist und Ake Senning hat die Therapie mit elektrischen kardiologischen Implantaten erhebliche Fortschritte erzielt [1].

Angefangen mit der Entwicklung von festfrequenten Einkammer-Schrittmachern, über eine „physiologische Stimulation“ mit Zweikammer-Schrittmachern und die Einführung einer „biologischen“ frequenzadaptiven Stimulation für eine in erster Linie antibradykarde Therapie werden heute zunehmend Stimulationssysteme bei Patienten implantiert, für die eine Verbesserung der Hämodynamik im Vordergrund steht. Gegenüber den konventionellen Implantaten mit jeweils einer Elektrode im rechten Atrium und im rechten Ventrikel, über die nur bei aktuellem Bedarf stimuliert werden muss, wird bei diesen jede einzelne ventrikuläre Kontraktion von ventrikulären Stimuli eingeleitet. Hierzu wird zusätzlich durch eine via Sinus Coronarius oder, falls dies transvenös nicht möglich ist, chirurgisch epikardial platzierte dritte Elektrode auch der linke Ventrikel in die Stimulation mit einbezogen. Derartige biventrikulär stimulierende Systeme sind bei den Patienten indiziert, bei denen eine Herzinsuffizienz wesentlich durch eine Desynchronisation von rechtem und linkem Ventrikel definiert ist. Der natürliche Sinusrhythmus wird in diesen Fällen über die Vorhofelektrode vom Implantat erfasst und leitet die Stimulation nicht nur des rechten, sondern beider Ventrikel ein. Für eine solche kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) hat sich als bevorzugte Lage der linksventrikulären Elektrode die laterale oder posterolaterale Wand des linken Ventrikels herausgestellt [2, 3].

Wie alle modernen Schrittmacher erlauben auch die Implantate zur kardialen Resynchronisationstherapie eine weitgehend den individuellen Bedürfnissen des Patienten entsprechende Programmierung verschiedener Parameter. So lässt sich über eine individuelle Programmierung der AV-Zeit die physiologische atrioventrikuläre Synchronität wieder herstellen. Seit 2001 ist bei CRT-Systemen auch die sequentielle Abfolge des rechten und linken Ventrikelstimulus über eine individuelle Auswahl der VV-Zeit weitgehend frei programmierbar. Durch individuelle Anpassung der AV- und VV-Zeit lässt sich bei diesen Patienten der Desynchronisation und somit einer hämodynamischen und klinischen Verschlechterung entgegenwirken. Dies ist sowohl in der Verbesserung systolischer Parameter wie dem Auswurfvolumen als auch diastolischer Parameter wie dem linksventrikulären enddiastolischen Volumen nachweisbar [4, 5]. Somit hat sich die Schrittmachertherapie von einer zunächst lebensrettenden zu einer zusätzlich Lebensqualität verbessernden Maßnahme entwickelt.

Im Gegensatz zu diesen Erfolgen wird in der Literatur berichtet, dass 11-41 % der mit CRT-Systemen versorgten Patienten in Bezug auf verschiedene klinische Enddaten keine Verbesserung zeigten [6-8]. Diese Non-Responderrate liegt bezogen auf strukturelle Endpunkte sogar bei 35-48% [7, 8]. Als Ursachen für dieses Therapieversagen werden neben einer ungünstigen Selektion der Patienten für diese Therapie die suboptimale Position der linksventrikulären Elektrode, eine Progression der Grunderkrankung sowie Mängel bei der individuellen Einstellung der hämodynamisch bedeutsamen Parameter diskutiert.

Unstrittig ist, dass für einen optimalen Effekt einer CRT insbesondere das AV-Delay der Patienten individuell bestimmt und programmiert werden sollte. Dem steht jedoch in der Routine ein hoher messtechnischer und zeitlicher Aufwand gegenüber. Aus diesem Grunde haben einige Hersteller Algorithmen entwickelt und in ihre Implantate oder Programme integriert. Sie verwenden unterschiedliche Prinzipien, um die Individualisierung dieses Parameters mit einem verringerten Zeit-, Mess- und Personalaufwand zu ermöglichen. Ihr Einsatz in der klinischen Routine und der Vergleich mit anderen etablierten Verfahren vermittelten verschiedene Unzulänglichkeiten und Ungenauigkeiten. Sie forderten zu den Untersuchungen und Ergebnissen dieser Schrift heraus. Es war das Ziel, zu prüfen, ob es möglich ist, aus einer über ein CRT-System zugänglichen elektrokardiografischen Ableitung ein Maß zu erfassen, das als Grundlage für eine automatische Bestimmung der individuellen AV-Einstellung für die Träger von CRT-Systemen dienen kann.

1.1 Defibrillatorindikation bei Herzinsuffizienz

Die erste Implantation eines Defibrillators (ICD) erfolgte im Jahre 1980 durch M. Mirowski [9]. Seitdem und insbesondere seit den Ende der 90er Jahre veröffentlichten Ergebnissen zur kardialen Resynchronisationstherapie [10, 11] wurden die Indikationen für eine CRT-D ständig erweitert.

Ziel einer ICD-Therapie ist es, den plötzlichen Herztod durch automatische Erkennung und Terminierung von anhaltenden ventrikulären Tachykardien und Kammerflimmern zu verhindern. Diese stellen neben dem Pumpversagen die zweithäufigste Todesursache (30 – 50 %) herzinsuffizienter Patienten dar [12, 13]. Prospektiv randomisierten Studien wie AVID [14], CIDS [15] und CASH [16] konnten den Vorteil einer sekundären Prävention durch eine ICD-Therapie, das heißt die Verhinderung eines Arrhythmie-Rezidives, gegenüber einer medikamentösen antiarrhythmischen Therapie belegen. So wurde eine Senkung der Mortalität von 20 % in der CIDS Studie, über 31 % in der AVID Studie, bis zu 37 % in der CASH Studie bewiesen. Der Nutzen der

ICD-Therapie war bei Patienten mit ausgeprägter linksventrikulärer Dysfunktion am größten [17, 18].

Nach den Studienergebnissen von MADIT II [18], DEFINITE [19], SCD-HeFT [20] und COMPANION [21] fand die Indikation zur ICD-Therapie auch zur primären Prävention, d. h. bei Patienten, die bisher noch kein klinisches Ereignis erlitten haben, deren Risiko für eine lebensbedrohliche Arrhythmie jedoch erhöht ist, breite Anerkennung. Die MADIT II Studie [18] randomisierte 1.232 Patienten mit Koronarer Herzkrankheit (KHK) und einer Ejektionsfraktion < 30 % auf eine ICD-Therapie oder eine alleinige optimale medikamentöse Therapie. Dabei fand sich eine signifikante Senkung der Mortalität durch den ICD um 31 %. Mit den DEFINITE und SCD-HeFT Studien wurde gesichert, dass auch Patienten ohne ischämische Kardiomyopathie und einer Ejektionsfraktion (EF) von ≤ 35 % von einem ICD profitieren. Die COMPANION Studie [21] zeigte schließlich, dass eine CRT mit optimaler Medikation und Defibrillator (CRT-D) die Mortalität um 12 % stärker senkt als eine CRT mit optimaler Medikation ohne Defibrillator.

Aufgrund dieser Studienlage wurde in den aktuellen Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie eine primäre ICD-Indikation bei Patienten mit einer Ejektionsfraktion < 35 % bei optimaler Medikation und nicht anhaltenden ventrikulären Tachykardien (> 40 Tage nach dem Myokardinfarkt) zugelassen [22].

Patienten mit ICD-Indikation haben in ca. 20 – 30 % der Fälle auch eine Indikation für ein biventrikuläres System [23, 24]. Dies wurde auch in der MADIT II Studie [18] sichtbar. Hier profitierten Patienten mit einem verbreiterten QRS-Komplex besonders stark von der ICD-Therapie. Die CONTACT CD Studie [25] und die Miracle ICD Studie [26] zeigten, dass bei Patienten mit ICD-Indikation die Lebensqualität und die Leistungsfähigkeit durch ein zusätzliches biventrikuläres System erhöht werden. Auch besteht bei 30 % aller CRT-Patienten eine ICD-Indikation [27].

Aus der Erkenntnis, dass ein CRT-System mit Defibrillator die Mortalität mehr senkt als eins ohne, leitet sich die Schlussfolgerung ab, Patienten mit CRT-Indikation mit einem CRT-D System zu versorgen [28].

Hieraus ergibt sich, entsprechend den aktuellen Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie, dass beim Fortbestehen einer Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III – IV unter optimaler medikamentöser Therapie, unabhängig von der Ätiologie, bei einer linksventrikulären Ejektionsfraktion von unter 35 %, bei Linkschenkelblock ab einer QRS-Breite von 120 ms und bei Sinusrhythmus die Indikation zur Implantation eines CRT-Systems mit Defibrillator (CRT-D System) gegeben ist.

1.2 Therapeutischer Wert der kardialen Resynchronisation

Als bedeutende Ursache der chronischen Herzinsuffizienz kommt eine ventrikuläre Desynchronisation infrage. Sie wirkt sowohl inter- als auch intraventrikulär. Aufgrund einhergehender Reizleitungsstörungen kontrahieren beide Herzkammern zeitversetzt. Dies geht typischerweise mit einer dyskinetischen Lateralwandbewegung, paradoxer Septumbewegung, Mitralinsuffizienz und in vielen Fällen mit einer Verbreiterung des QRS-Komplexes einher. Letzteres zeigt sich im EKG zumeist als Linksschenkelblockbild. Unter der Herzinsuffizienz kommt es zur Verschlechterung des klinischen Status und zum sogenannten Remodeling mit weiterer Verschlechterung der linksventrikulären Funktion. Diesen Effekten entgegenzuwirken, ist Ziel der kardialen Resynchronisationstherapie [29].

Große randomisierte CRT-Studien wie MUSTIC (1998/99) [30], MIRACLE (2002) [6], COMPANION (2000 - 2002) [21] und CARE-HF (2003/04) [31] haben unter einer Resynchronisationstherapie eine Verbesserung der Lebensqualität sowie eine Reduktion der Hospitalisierung und Mortalität belegt. Das Verbesserungsausmaß stieg dabei mit der Breite des QRS-Komplexes vor der Implantation [32, 33]. Diese und weitere Studien belegten zusätzlich den positiven Effekt der CRT auf hämodynamische Parameter wie Schlagvolumen, linksventrikuläre Druckanstiegsgeschwindigkeit, systolischen Blutdruck und pulmonalarteriellen Verschlussdruck als Zeichen einer Insuffizienz der Mitralklappe. Ebenfalls zeigten sie den positiven Effekt auf klinische Parameter wie NYHA-Stadium, Leistungsfähigkeit, kardiopulmonale Belastbarkeit und Lebensqualität [11, 34-37]. Zudem wird unter einer CRT ein so genanntes Reverse Remodeling beobachtet. Dieses besteht aus strukturellen Veränderungen wie der Rückbildung von pathologisch veränderten Kardiomyozyten, extrazellulärer Matrix und vaskulären Strukturen. In der Folge ergeben sich positive funktionelle Veränderungen. Sie äußern sich im Langzeitverlauf in der Reduktion endsystolischer Volumina des linken Ventrikels [11, 35, 38-40].

Eine konventionelle rechtsventrikuläre Stimulation wirkt sich bei den betrachteten Patienten negativ aus. Sie erzeugt a priori eine als Linksschenkelblock sichtbare ventrikuläre Desynchronisation mit ihren adversen hämodynamischen Effekten [41].

Besonders deutlich zeigt sich der Nutzen einer kardialen Resynchronisationstherapie bei verschiedenen hämodynamischen Parametern unter einer individuellen Optimierung des Implantatparameters „AV-Delay“ [42, 43]. Im Vergleich zur CRT bot eine Optimierung des AV-Delays beim Einsatz eines konventionellen Zweikammerschritt-

machers bei diesen Patienten keine so deutlich positiven Effekte [44, 45]. Auch zeigte eine CRT ohne optimal eingestelltes AV-Delay diese positiven Effekte nicht [46, 47].

1.3 Hämodynamische AV-Delay Optimierung

Für eine individuelle, nach hämodynamischen Gesichtspunkten optimale Einstellung der CRT-D Aggregate stehen die technischen Parameter AV- und VV-Delay zur Verfügung. Eine Besonderheit dieser Arbeit ist es, dass sich alle Betrachtungen allein auf das AV-Delay beziehen, welchem der wesentliche Anteil der hämodynamischen Optimierung zukommt. Ein Grund hierfür ist, dass neben geeigneten Geräten derzeit für sämtliche serielle Verfahren der VV-Delay Optimierung ein erheblicher Zeitaufwand erforderlich ist. Das VV-Delay wird darum zumeist empirisch gewählt. Für diese Arbeit bedeutet dies, dass von einer simultanen biventrikulären Stimulation ausgegangen wird. Der Zeitabstand zwischen dem links- und rechtsventrikulären Stimulus entspricht dabei der technisch bedingten Werkseinstellung von 4 bis 5 Millisekunden.

Das AV-Delay (AVD) ist ein bei Herzschrittmachern und Defibrillatoren programmierbarer Parameter, der bei Zwei- und Mehrkammersystemen die Zeitdauer zwischen einem rechtsatrial wahrgenommenen oder rechtsatrial stimulierten Ereignis und dem darauf folgenden ventrikulären Stimulus beschreibt. Ziel seiner Optimierung, die zunächst unter Ruhebedingungen erfolgt, ist es, den günstigsten Zeitpunkt des nach dem atrialen Ereignis folgenden ventrikulären Stimulus zu finden. Dabei soll die atrioventrikuläre Überleitung in der Weise gestaltet werden, dass sich das bestmögliche linksventrikuläre enddiastolische Volumen (diastolische Optimierung) bzw. das höchstmögliche Auswurfvolumen (systolische Optimierung) ergibt.

Es ist zu beachten, dass das AV-Delay abhängig vom Modus (VDD oder DDD) durch zwei verschiedene Ereignisse gestartet wird und somit in beiden Modi verschieden lang ist. Bei Patienten mit AV-Block oder CRT-Patienten die eine ungestörte Sinusknotenfunktion aufweisen, lässt sich durch eine vorhofgesteuerte Ventrikelstimulation (VDD-Modus) die atrioventrikuläre Überleitung individuell definieren. Dabei bestimmt die über die atriale Elektrode des Implantats wahrgenommene Sinusaktion den Beginn des AV-Delays. Besteht dagegen die Notwendigkeit einer zusätzlichen Vorhofstimulation (DDD-Modus) aufgrund von Störungen der atrialen Reizbildung und/oder -leitung, so bestimmt der atriale Stimulus den Beginn des AV-Delays.

Sofern bei Patienten aufgrund ihres Rhythmus und der programmierten Grundfrequenz ein Wechsel zwischen den Stimulationsmodi VDD- und DDD-Betrieb zu erwarten ist, ist

es aus hämodynamischen Gründen notwendig, das AV-Delay für beide Modi zu optimieren. Der Parameter AV-Delay beinhaltet somit zwei Anteile: seine Dauer für VDD-Stimulation (SAV: sensed AV-Delay) und die für DDD-Stimulation (PAV: paced AV-Delay). Die Differenz der beiden hämodynamisch optimalen Intervalle im DDD- und VDD-Modus wird Pace-Sense-Kompensation genannt.

Im Falle einer biventrikulären Stimulation ergeben sich auch für das Ende des AV-Delays verschiedene Definitionsmöglichkeiten. Dies ist insofern von praktischer Bedeutung, als verschiedene Hersteller wie Medtronic, St. Jude und Biotronic das Ende des AV-Delays mit dem jeweils ersten ventrikulären Stimulus, Guidant jedoch mit dem rechtsventrikulären Stimulus definieren.

Unter Beachtung dieser Besonderheit ergeben sich hieraus für das AV-Delay für die beiden verschiedenen Betriebsarten (VDD- und DDD-Modus) die folgenden allgemeinen Definitionen:

- Das AV-Delay für VDD-Modus (SAV: sensed AV-Delay) ist das programmierte Zeitintervall As-Vp zwischen dem rechtsatrialen Sensingmarker As und dem ventrikulären Stimulus Vp [48] (Abb. 1).

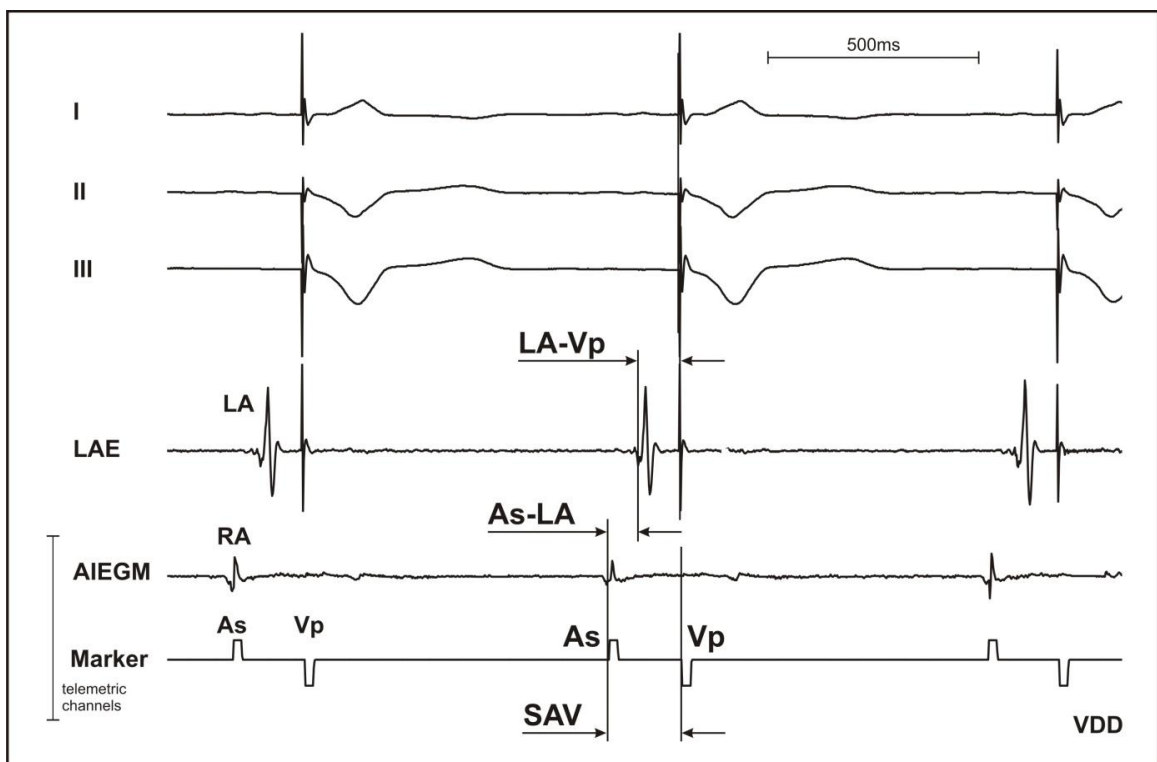


Abb. 1: Simultanregistrierung des Oberflächen-EKG (I, II, III), des transösophagealen Elektrogramms LAE, des atrialen intrakardialen Elektrokardiogramms AIEGM und des Markerkanals. Darstellung des wahrgenommenen AV-Delays SAV im VDD-Modus zwischen wahrgenommener Erregung As und ventrikulärer Stimulation Vp, rechtsatriale Deflektion RA, linksatriale Deflektion LA, Intervall As-LA zwischen atrialem Sensingmarker As und Beginn der linksatrialen Deflektion LA und Intervall LA-Vp zwischen Beginn der linksatrialen Deflektion LA und dem ventrikulären Stimulus Vp.

- Das AV-Delay für DDD-Modus (PAV: paced AV-Delay) ist das programmierte Zeitintervall Ap-Vp zwischen dem rechtsatrialen Stimulus Ap und dem ventrikulären Stimulus Vp [48] (Abb. 2).

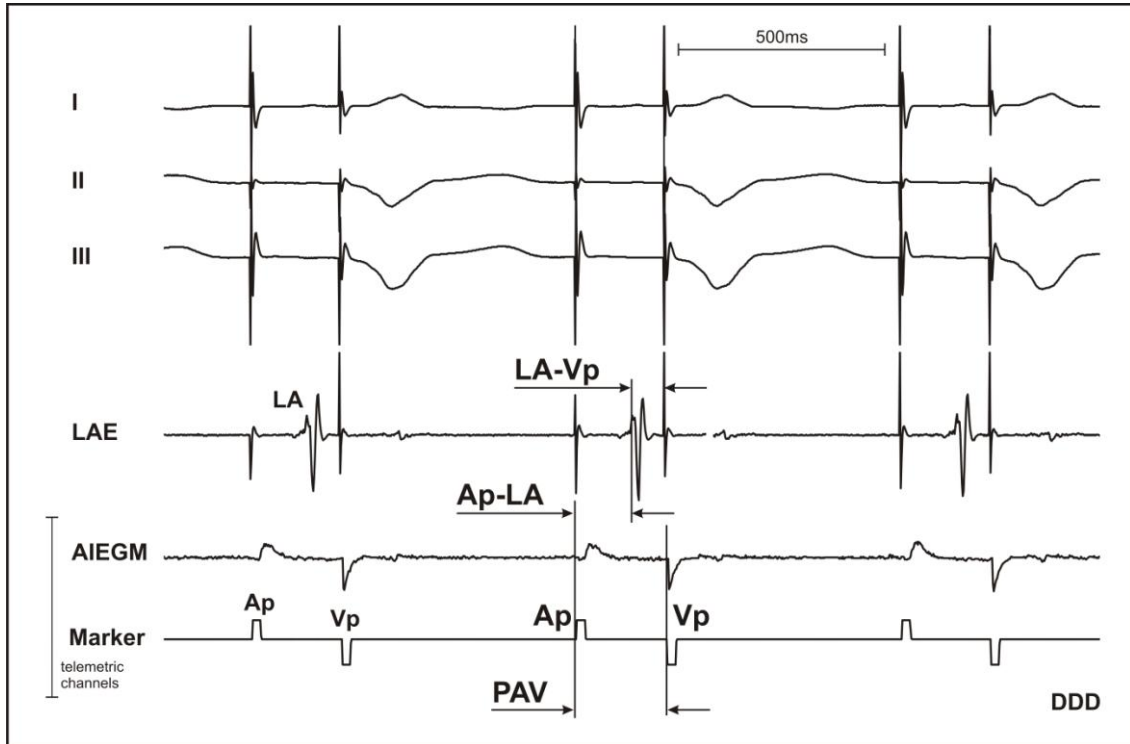


Abb. 2: Simultanregistrierung des Oberflächen-EKG (I, II, III), des transösophagealen Elektrogramms LAE, des atrialen intrakardialen Elektrokardiogramms AIEGM und des Markerkanals. Darstellung des stimulierten AV-Delays PAV im DDD-Modus zwischen atrialem Stimulus Ap und ventrikulärer Stimulation Vp, rechtsatriale Deflektion RA, linksatriale Deflektion LA, Intervall Ap-LA zwischen atrialem Pacing Ap und Beginn der linksatrialen Deflektion LA und Intervall LA-Vp zwischen Beginn der linksatrialen Deflektion LA und dem ventrikulären Stimulus Vp.

Diese Definitionen verdeutlichen, dass für Patienten mit einem alleinigen AV-Block unter einer antibradykarden DDD-Schrittmachertherapie aufgrund der unter diesen Bedingungen vorherrschenden vorhofgesteuerten Kammerstimulation nur das AV-Delay für VDD-Modus von Bedeutung ist. In Begleitung eines zusätzlichen intermittierenden Sinusknotensyndroms wird wegen der dann zeitweise zusätzlich notwendigen Stimulation des rechten Vorhofs auch die Programmierung des individuellen AV-Delays für DDD-Modus erforderlich.

1.4 Verfahren zur AV-Delay Optimierung

In der Schrittmacher- bzw. Defibrillatortherapie von Patienten mit den oben erwähnten Erkrankungen ist die individuelle AV-Delay Optimierung zum Erreichen einer bestmöglichen Hämodynamik und somit funktioneller Belastbarkeit unerlässlich. Sie kann mit verschiedenen hämodynamischen Messmethoden zunächst unter Ruhebedingungen objektiviert werden. Der gefundene Ruhewert ist Ausgangspunkt weiterer Überlegungen für die eventuelle Programmierung eines sich unter körperlicher Belastung ändernden, d. h. frequenzmodulierten AV-Delays.

Ist das AV-Delay zu lang eingestellt, ereignet sich die linksatriale Kontraktion bezogen auf den Mitralklappenschluss zu früh und es kommt zur spätdiastolischen Mitralklappenregurgitation. Ist es zu kurz eingestellt, schließt die Mitralklappe vor der abgeschlossenen atrialen Kontraktion was zur sogenannten Vorhoffropfung also zur Reduktion der diastolischen Ventrikelfüllung führt.

Für eine individuelle AV-Delay Optimierung stehen verschiedene Methoden zur Verfügung. Ziel ihrer Entwicklung ist ein möglichst non-invasives, dabei aber exaktes Verfahren, das mit geringem Zeitaufwand praktikierbar ist.

1.4.1 Systolische AV-Delay Optimierung

Die systolische AV-Delay Optimierung zielt auf ein höchstmögliches Herzzeitvolumen (HZV), aortales Geschwindigkeits-Zeit-Integral (VTI) oder eine höchstmögliche Ejektionsfraktion (EF). Das optimale AV-Delay wird dabei durch serielle Messung eines hämodynamischen Surrogat-Parameters bestimmt. Hierzu wird das AV-Delay in praktikabler Stufung nacheinander verschieden programmiert, wobei die Einstellung eines steady states abgewartet wird. Das sich dabei herausstellende AV-Delay mit der besten systolischen Hämodynamik wird schließlich programmiert.

In der Literatur wurden verschiedene invasive und nicht-invasive Verfahren beschrieben:

Zu den invasiven Verfahren gehören:

- die Messung des systolischen Druckgradienten (dp/dt) mittels Linksherzkatheter
- die Messung des kardialen Auswurfvolumens mittels Swan-Ganz Katheterisation [49-52].

Zu den non-invasiven Verfahren gehören:

- die Radionuklidventrikulografie zur Beurteilung „regionaler Ejektionsfraktionen“ [53-56]
- die dopplerechokardiografische Bestimmung des aortalen Geschwindigkeits-Zeitintegrals (VTI) [56, 57]
- die Impedanzkardiografische Bestimmung des Cardiac Index [56, 58-61]
- die Bestimmung des Herzzeitvolumens mittels Spiroergometrie [62].

Bei allen seriellen Verfahren erhöht sich die Genauigkeit des ermittelten Maximums mit der Verfeinerung der vermessenen AV-Delay Stufen. Somit vergrößert sich der Zeitaufwand einer Optimierung mit der geforderten Genauigkeit. Dies kann ein Grund sein, warum serielle Verfahren nur selten in der täglichen Routine zum Einsatz kommen. Besser eignen sich hier Methoden, bei denen einmalige Messungen zu einer optimalen AV-Delay Einstellung führen. Dies gilt insbesondere für die im folgenden Abschnitt beschriebenen diastolischen Verfahren.

1.4.2 Diastolische AV-Delay Optimierung

Die diastolische AV-Delay Optimierung zielt auf eine Optimierung der linksventrikulären Füllungszeit. Auch die hierzu bekannten Verfahren lassen sich in invasiv und non-invasiv unterteilen.

1.4.2.1 Serielle Verfahren zur diastolischen AV-Delay Optimierung

Zu den invasiven Verfahren gehört:

- die Bestimmung des pulmonalkapillären Drucks mittels Rechtsherzkatheter [63].

Zu den non-invasiven Verfahren gehört:

- die Messung der Mitralklappenregurgitation mittels Dopplerechokardiografie [63].

1.4.2.2 Kalkulierende Verfahren zur diastolischen AV-Delay Optimierung

Bei den kalkulierenden Verfahren wird das diastolisch optimale AV-Delay aus wenigen unter definierten Messbedingungen erfassten Messgrößen berechnet.

1.4.2.2.1 AV-Delay Optimierung nach Ritter et al.

Die 1994 von Ritter et al. [64] für Patienten mit AV-Block entwickelte Methode zur AV-Delay Optimierung orientiert sich an der individuellen Vermessung des dopplerechokardiografischen Mitralklappenflussprofils unter unterschiedlichen Stimulationsbedingungen.

Der transmitrale diastolische Einstrom ergibt sich beim Herzgesunden aus zwei Komponenten:

1. der E- Welle (= early/ früher Einstrom), die passiv durch die Verlagerung der Herzachse zustande kommt und zu ca. 80 % zur Ventrikelfüllung beiträgt
2. der spätdiastolischen A- Welle (= atriale Kontraktion), die durch aktive Kontraktion des Vorhofs zustande kommt und bis zu 20 % zur Ventrikelfüllung beiträgt.

Nach Ritter et al. wird ein maximales linksventrikuläres enddiastolisches Volumen durch den transmitralen Fluss bei unbeeinflusster linksatrialer Kontraktion erreicht. Dazu wird der Ventrikelstimulus so gesetzt, dass der durch die Ventrikelkontraktion bedingte Mitralklappenschluss direkt nach dem vollständig beendeten aktiven transmitralen Fluss folgt und somit der „atriale Kick“ zur diastolischen Optimierung beiträgt.

Für die Bestimmung der optimalen AV-Intervalle für VDD- und DDD-Stimulation sind bei diesem Verfahren vier Echobilder, zwei unter VDD- und zwei unter DDD-Stimulation, zur Vermessung von insgesamt vier Kenngrößen notwendig:

1. und 2. Echobild: Unter der Einstellung eines unphysiologisch langen AV-Delays (300 ms) im VDD- und im DDD-Modus wird das jeweilige Zeitintervall V_p -EAClong zwischen dem im Markerkanal des Oberflächen-EKG erkennbaren ventrikulären Stimulus V_p und dem dopplerechokardiografisch sichtbaren ungestörten Ende der A-Welle (EAClong) gemessen.

3. und 4. Echobild: Unter der Einstellung eines unphysiologisch kurzen AV-Delays (50 ms) im VDD- und im DDD-Modus wird das jeweilige Zeitintervall Vp -EACshort zwischen dem rechtsventrikulären Stimulus Vp im Markerkanal des Oberflächen-EKG und dem dopplerechokardiografisch sichtbaren vorzeitigen Abbruch der A-Welle (EACshort) als Zeichen der linksventrikulären Latenzzeit gemessen.

Aus den vier unter VDD- und DDD-Stimulation gemessenen Werten lässt sich das AV-Delay nach der folgenden Ritter-Formel berechnen [48, 56]:

- für vorhofgesteuerte Kammerstimulation (VDD-Modus) gilt:

$$\mathbf{SAV = AVD_{\text{longVDD}} + Vp-EAC_{\text{longVDD}} - Vp-EAC_{\text{shortVDD}}}$$

- für AV sequentielle Stimulation (DDD-Modus) gilt:

$$\mathbf{PAV = AVD_{\text{longDDD}} + Vp-EAC_{\text{longDDD}} - Vp-EAC_{\text{shortDDD}}}$$

1.4.2.2.2 AV-Delay Optimierung nach Ishikawa et al.

Die Methode nach Ishikawa et al. [65] benutzt die in verschiedenen Echogeräten verfügbare Simultanregistrierung der transmitralen Flussgeschwindigkeit mit dem Phonokardiogramm. Sie definiert das optimale AV-Delay als Koinzidenz von Beginn des 1. Herztons und Ende der A-Welle. Hierzu wird für jede Betriebsart (VDD- bzw. DDD-Modus) während eines unphysiologisch lang programmierten Zeitintervalls $EAC_{\text{long-S1}}$ zwischen dem Ende der A-Welle (EAC_{long}) und dem Beginn des 1. Herztones (S1) gemessen.

Die optimalen AV-Intervalle für die jeweilige Betriebsart ergeben sich aus [56]:

$$\mathbf{AVD_{\text{opt}} = AVD_{\text{long}} - EAC_{\text{long-S1}}}$$

1.4.2.2.3 AV-Delay Optimierung nach Koglek et al.

Die Methode nach Koglek et. al [66] verwendet das Oberflächen-EKG für eine Approximation des optimalen AV-Delays. Sie setzt voraus, dass das optimale AV-Delay dann gegeben ist, wenn am Ende der atrialen Kontraktion die Mitralklappe durch den ventrikulären Druckanstieg geschlossen wird. Die Autoren definierten das Intervall Pe-R zwischen dem im Oberflächen-EKG erkennbaren Ende der P-Welle Pe und der Spitze der R-Zacke R anhand von 100 Patienten ohne Herzschrittmacher zu im Mittel 100 ms.

Hieraus empfehlen sie die Approximation des optimalen AV-Delays bei Patienten mit Sick-Sinus-Syndrom und AV-Block nach folgender Gleichung:

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

Dabei ist AVD ein extra lang eingestelltes AV-Intervall. Diese Methode macht keine Unterschiede bezüglich der Dauer des optimalen AV-Delays für Patienten mit unbeeinträchtigter und beeinträchtigter linksventrikulärer Funktion.

1.4.2.2.4 AV-Delay Optimierung nach Chirife et al.

Ausschließlich für rechtsventrikulär lässt sich auch nach Chirife et al. [67] das AV-Delay allein mittels Oberflächen-EKG approximieren. Seine Formel im VDD-Modus lautet $AV = ATD - IVD - PSO$ und im DDD-Modus $AV = ATD - IVD$. Die Parameter ATD (atrial transport delay) und IVD (interventricular delay) ergeben sich aus einer erstellten Tabelle (Tabelle 1), indem für ATD die Dauer der P-Welle und für IVD die Dauer des QRS-Komplexes gemessen werden. Der P-sense offset (PSO) ist das Zeitintervall vom Beginn der P-Welle im Oberflächen-EKG bis zum Detektionszeitpunkt der rechtsatrialen Deflektion im Markerkanal.

Tabelle 1: Komponenten der Formel zur AV-Delay Bestimmung nach Chirife. Ablesen von ATD (atrial transport delay) nach Ausmessen der Dauer der P-Welle und von IVD (interventricular delay) nach Ausmessen der Dauer des QRS-Komplexes.

P or QRS duration (ms)	ATD (ms)	IVD (ms)
80	132	23
90	142	27
100	152	31
110	161	35
120	171	39
130	181	43
140	190	47
150	200	51
160	210	55
170	219	59
180	229	62
190	238	66
200	248	70
210	258	74
220	267	78
230	277	82
240	287	86
250	296	90

1.4.2.2.5 AV-Delay Optimierung nach Jones et al.

Auch Jones et al. [68] beziehen sich auf das Ende der P-Welle im Oberflächen-EKG. Danach erfolgt die ventrikuläre Stimulation im VDD-Modus 40 ms und im DDD-Modus 30 ms nach dem Ende der P-Welle. Die entsprechenden Formeln lauten:

$$\text{SAV} = \text{As-Pend} + 40 \text{ ms} \text{ und } \text{PAV} = \text{Ap-Pend} + 30 \text{ ms}$$

1.4.2.3 Das optimale AV-Delay als Summe unabhängiger Determinanten

Alle vorher benannten Methoden betrachten das AV-Delay in seiner Gesamtdauer. Die Tatsache, dass das AV-Delay aus mehreren voneinander unabhängigen Determinanten besteht, bleibt dabei ohne Beachtung. Für praktische Belange ist diese Betrachtungsweise völlig ausreichend, da die Optimierung des AV-Delays auf die Einstellung eines einzelnen Parameters, nicht auf verschiedene Determinanten zielt.

Anders stellt sich die Situation dar, wenn nach den Ursachen interindividuell unterschiedlicher oder sich ändernder AV-Intervalle gesucht wird. In diesen Fällen ist eine Trennung des AV-Intervalls in die seine Gesamtdauer bestimmenden ursächlichen Komponenten sinnvoll. Dies gilt ebenso, wenn im Rahmen der Suche nach einfachen und für Routineanwendungen geeigneten Approximationen seiner optimalen Dauer einzelne Anteile exakt messbar sind, während andere durch einen validierten Mittelwert ersetzt werden.

Der Gedanke, das optimale AV-Delay in seiner Gesamtdauer als Summe eines elektrokardiografischen und eines elektromechanischen Anteils darzustellen, wurde erstmals durch von Knorre et al. [69] und Ismer et al. [70] publiziert.

Basierend auf Ritter et al. [64] haben Ismer et al. [71] eine Methode entwickelt, welche Fehler bei der Programmierung eines „unphysiologisch“ langen oder „unphysiologisch“ kurzen AV-Delays dadurch umgeht, dass die Definition dieser Größen von den individuellen interatrialen Leitungszeiten bestimmt wird. Dies ist insofern von Bedeutung, als letztere interindividuell sehr unterschiedlich ausfallen. Bei der Methode nach Ritter et al. zeigte sich erst mit der Anwendung bei CRT-Patienten, welche stärker auf eine Veränderung des AV-Delays reagieren als AV-Block-Patienten mit erhaltener LV-Funktion, dass mit einer empirisch programmierten Dauer für ein „unphysiologisch“ kurzes oder langes AV-Delay ganz unterschiedliche hämodynamische Zustände erfasst werden können. Die Methode nach Ismer et al. vermeidet dies, indem sie die interindividuellen interatrialen Leitungszeiten als eigenständige Determinanten des AV-Delays betrachtet und die Definition des „unphysiologisch“ kurzen bzw. langen AV-Delays an die individuellen interatrialen Leitungszeiten bindet.

Ein weiterer Vorteil der Rostocker Methode zur AV-Delay Optimierung ist, dass es nur zwei statt vier echokardiografische Bilder benötigt.

Allerdings erfordert diese Methode die semi-invasive Ableitung eines 40 Hz-Hochpassgefilterten transösophagealen bipolaren Elektrogramms. Es wird zweckmäßigerweise in die echokardiografische Darstellung des Mitralklappenflusses eingeblendet. Die dazu notwendige Ösophaguselektrode wird in Höhe der maximalen linksatrialen Deflektion positioniert. Diese kann bei Erwachsenen in einer Entfernung von ca. 38 cm, gemessen ab der oberen Zahnreihe, erwartet werden.

Ismer et al. definieren das AV-Delay aus der Summe einer mit der Implantation der rechtsatrialen Elektrode festgelegten und durch Programmierung nicht veränderbaren elektrokardiografischen Determinante und einer zu optimierenden elektromechanischen Determinante:

Das hämodynamisch optimale AV-Delay ist stets die Summe aus:

- einer elektrokardiografischen Determinante, die das individuelle interatriale Zeitintervall im jeweiligen Modus repräsentiert und

- einer elektromechanischen Determinante, die das sich anschließende, individuell zu optimierende elektromechanische Intervall definiert.

Die zeitliche Stellung der linksatrialen Deflektion in der transösophagealen Ableitung hat bei dieser Betrachtung eine entscheidende Bedeutung: Ihr Beginn teilt das AV-Delay in seine beiden Determinanten.

1.4.2.3.1 Die elektrokardiografische Startdeterminante des AV-Delays

Die Startdeterminante des AV-Delays spiegelt die interatriale Leitungszeit (IACT: interatrial conduction time) wieder. Sie wird durch die Lage der rechtsatrialen Elektrode, Vorhofgröße und andere Faktoren bestimmt und ist postoperativ nicht durch Programmierung veränderbar. Diese Komponente des AV-Delays ist interindividuell sehr verschieden. Ihre exakte Bestimmung ist darum von besonderer Bedeutung. Das optimale AV-Delay fällt in der Regel länger aus als die interatriale Leitungszeit. Ihr Anteil am Gesamt-AV-Delay wurde bei CRT-Patienten im VDD-Modus zu 44,5 % und im DDD-Modus sogar zu 70,7 % bestimmt [72, 73].

Die Bestimmung der elektrokardiografischen AV-Delay Determinante erfordert die Simultanregistrierung eines rechtsatrialen Elektrogramms oder Echtzeit-Markerkanals und einer bipolaren hochpassgefilterten linksatrialen Ösophagusableitung. Ihre Vermessung gelingt wie folgt:

Im VDD-Modus wird das interatriale Zeitintervall As-LA vom Beginn eines rechtsatrialen Sensingmarkers As bis zum Beginn der linksatrialen Deflektion LA in der Ösophagusableitung gemessen.

Im DDD-Modus wird die interatriale Leitungszeit Ap-LA vom rechtsatrialen Stimulus Ap bis zum Beginn der linksatrialen Deflektion LA in der Ösophagusableitung gemessen.

Das Zeitintervall As-LA im VDD-Modus ist gewöhnlich kürzer, höchstens gleich dem Zeitintervall Ap-LA im DDD-Modus, da sich die elektrische Erregung des Sinusknotens im VDD-Modus bereits auf das linke Atrium hin ausbreitet, bevor sie die rechtsatriale Elektrode erreicht. Dagegen geht im DDD-Modus die elektrische Erregung von der

rechtsatrialen Elektrode aus, um sich von hier aus auf das linke Atrium auszubreiten. Die Differenz zwischen Ap-LA und As-LA wird als Pace-Sense-Kompensation bezeichnet.

1.4.2.3.2 Die elektromechanische Enddeterminante des AV-Delays

Die Enddeterminante des AV-Delays ist der eigentliche Gegenstand einer jeden AV-Delay Optimierung. Sie kann durch simultane Aufzeichnung der transmitralen Flussgeschwindigkeit und einer transösophagealen linksatrialen Ableitung wie folgt gemessen werden:

Bei VDD-Stimulation wird dazu zunächst unter der Programmierung eines „unphysiologisch“ langen AV-Delays, dessen Dauer sich aus der Summe des interatrialen Zeitintervalls As-LA und mindestens 150 ms ergibt, das Zeitintervall LA-EAC_{long} zwischen dem Beginn der linksatrialen Deflektion LA in der Ösophagusableitung und dem ungestörten Ende der A-Welle EAC_{long} (EAC: end of atrial contribution) im transmitralen Fluss gemessen (Abb. 3) [48, 56].

Danach wird im DDD-Modus unter der Programmierung eines „unphysiologisch“ kurzen AV-Delays, dessen Dauer sich aus der Differenz der interatrialen Leitungszeit Ap-LA minus mindestens 30 ms ergibt, das Zeitintervall Sv-EAC_{short} zwischen dem ventrikulären Stimulus Sv in der Ösophagusableitung und dem in der Doppler-Echokardiografie sichtbaren Abbruch der A-Welle EAC_{short} gemessen (Abb. 3) [48, 56].

Aus diesen vier Intervallen ergibt sich das optimale AV-Delay in beiden Modi, VDD- und DDD-Modus, wie folgt: [48, 56]

VDD-Modus: **optimales SAV = As-LA + LA-EAC_{long} – Sv-EAC_{short}**

DDD-Modus: **optimales PAV = Ap-LA + LA-EAC_{long} – Sv-EAC_{short}**

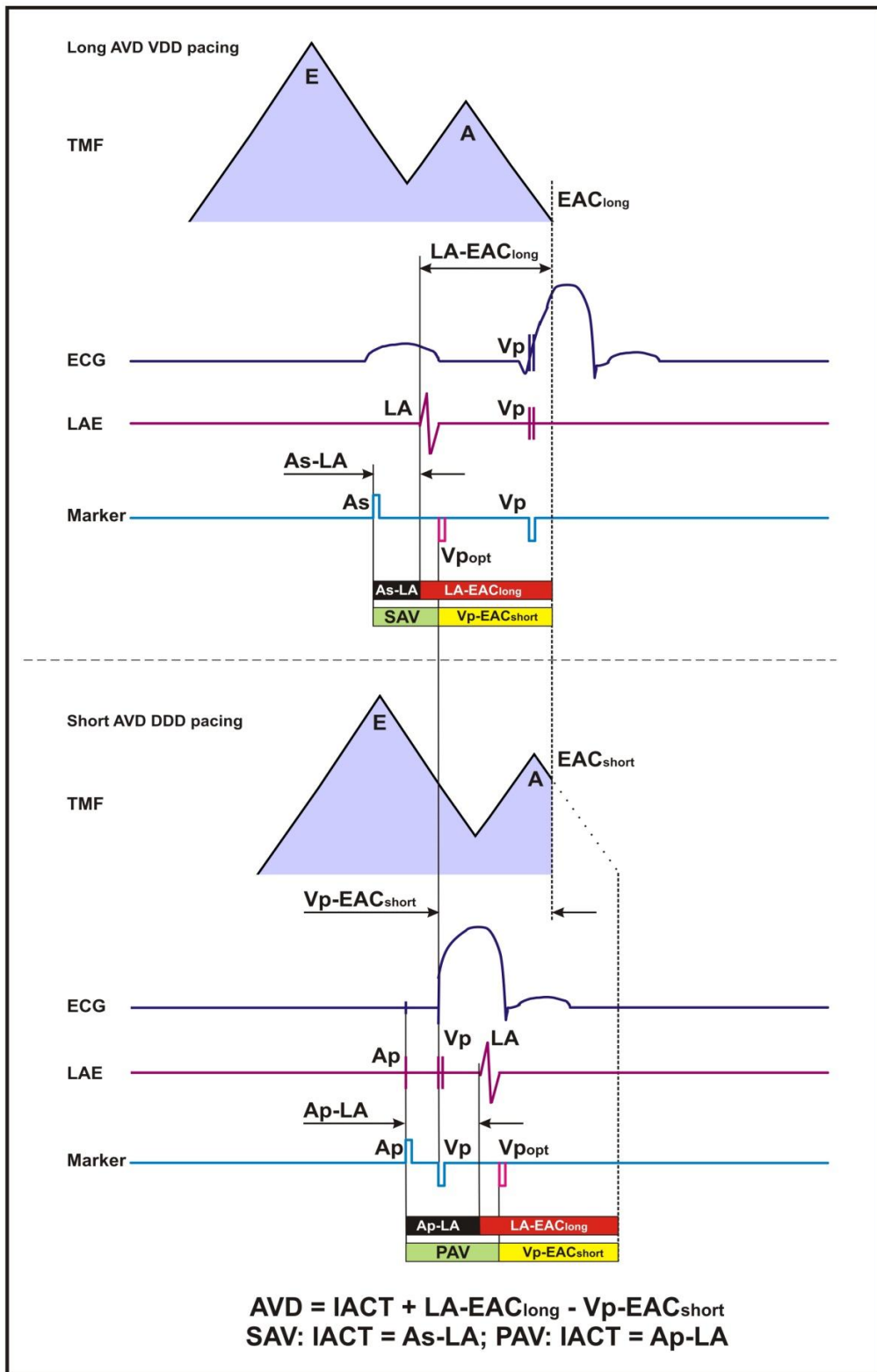


Abb. 3: Schematisierte Darstellung der Bestimmung des optimalen AV-Delays nach Ismer et al. durch transösophageale Messung des interatrialen Zeitintervalls IACT im jeweiligen Modus und echokardiografische Bestimmung der Intervalle LA-EAC_{long} und Sv-EAC_{short}. Dabei wird im VDD-Modus bei viel zu lang eingestelltem AV-Delay das ungestörte Ende der A-Welle und im DDD-Modus bei viel zu kurz eingestelltem AV-Delay der Abbruch der A-Welle vermessen.

Obige Gleichungen verdeutlichen, dass die elektromechanische Determinante im Gegensatz zur elektrokardiografischen im VDD- und DDD-Betrieb stets den gleichen Wert hat. Da gezeigt werden konnte, dass die elektrokardiografische Determinante bis zu submaximaler körperlicher Belastung konstant bleibt, betrifft eine belastungsbedingte frequenzabhängige AV-Delay Modulation allein das elektromechanische Intervall [74]. Nach Daubert et al. [75] beträgt die frequenzabhängige Verkürzung der elektromechanischen Determinante bei herzgesunden Menschen ca. 5 ms pro Frequenzanstieg von 10/min.

1.4.2.3.3 AV-Delay Approximationen nach von Knorre et al. und Ismer et al.

Auf der Grundlage der getrennten Betrachtung der Determinanten des optimalen AV-Delays publizierten von Knorre et al. [76] eine Möglichkeit zur Approximation der optimalen AV-Intervalle die lediglich der Vermessung der individuellen interatrialen Leitungszeiten mittels einer transösophagealen Ableitung bedarf. Da letztere interindividuell stark schwanken, werden sie als elektrokardiografische Determinante des AV-Delays im VDD- und DDD-Modus exakt gemessen. Untersuchungen von Patienten mit totalem AV-Block zeigten, dass die elektromechanische Determinante, gemessen von der linksatrialen Deflexion zum ventrikulären Stimulus, für VDD- und DDD-Stimulation einen kollektiven Mittelwert von 70 ms besitzt. Da das optimale AV-Delay die Summe der elektrokardiografischen und der elektromechanischen Determinante ist, lässt sich das optimale AV-Delay für den VDD- und DDD- Modus aus der exakt gemessenen interatrialen Leitungszeit und dem kollektiven Mittelwert der elektromechanischen Determinante approximieren. Der Fehler einer solchen Approximation betrifft dabei lediglich die individuelle elektromechanische Determinante:

VDD-Modus: **optimales SAV = As-LA + 70 ms**

DDD-Modus: **optimales PAV = Ap-LA + 70 ms**

Da dieses Verfahren zwar die elektrokardiografischen Verhältnisse individuell, jedoch die hämodynamischen Verhältnisse nur näherungsweise berücksichtigt, ist seine Anwendbarkeit auf Patienten mit unbeeinträchtigter Ventrikelfunktion beschränkt. Bei Patienten mit AV-Block und eingeschränkter Ventrikelfunktion sollte darum das AV-Delay echokardiografisch ermittelt werden. [48, 56]

Die Validierung dieses Verfahrens mit der echokardiografischen Methode ergab eine Korrelation von 89,7 % [77].

Bei Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion und Indikation zur CRT aufgrund der chronischen Herzinsuffizienz zeigten Ismer et al. [78], dass die elektromechanische Determinante mit 50 ms approximiert werden kann [48].

Somit ergibt sich für CRT-Patienten als Näherungen:

VDD-Modus: **optimales SAV = As-LA + 50 ms**

DDD-Modus: **optimales PAV = Ap-LA + 50 ms**

1.4.2.3.4 AV-Delay Approximation nach Placke et al.

Zur Bestimmung des optimalen AV-Delays nach Placke et al. [79] sind nur ein Oberflächen-EKG und die Simultanregistrierung der Marker notwendig.

Placke et al. zeigten, dass das Intervall LA-Pe zwischen dem Beginn der linksatrialen Deflektion LA in der simultan zum Oberflächen-EKG registrierten Ösophagusableitung LAE und dem Ende der P-Welle Pe im Oberflächen-EKG mit 50 ms approximiert werden kann.

Folglich lässt sich basierend auf dem von von Knorre et al. [76] bei Patienten mit AV-Block mit 70 ms approximierten elektromechanischen Intervall, welches die Zeitspanne zwischen dem Beginn der linksatrialen Deflektion und dem ventrikulären Stimulus beschreibt, sagen, dass die Zeitspanne zwischen dem Ende der P-Welle und dem ventrikulären Stimulus 20 ms beträgt.

Nach der Placke-Methode muss also das Intervall Pe-Vp zwischen dem Ende der P-Welle Pe im Oberflächen-EKG und dem ventrikulären Marker Vp gemessen werden. [56]

Als Formel ausgedrückt heißt das:

AVDopt = AVDaktuell + 20 ms – Pe-Vp.

1.4.3 Implantatbasierte AV-Delay Optimierung

Für die klinische Routine ist es von größter Bedeutung, nicht-invasive automatische Methoden zu entwickeln, die zeitsparend und repetitiv durchgeführt werden können, um eine bestmögliche Hämodynamik jedes einzelnen Patienten zu erzielen.

Mit den derzeit zur Verfügung stehenden halbautomatischen Algorithmen (PEA von Sorin, ExpertEase von BostonScientific/ Guidant und QuickOpt von St. Jude) sollte durch die Anwendung verschiedener Prinzipien eine schnelle, einfache und wenig aufwendige individuelle AV-Delay Optimierung gewährleistet werden.

1.4.3.1 Implantatbasierte serielle Verfahren

1.4.3.1.1 Sorin - Peac Endocardial Acceleration (PEA)

Das von Sorin entwickelte Peak Endocardial Acceleration Verfahren (PEA) nutzt die Änderung der endokardialen Myokardbeschleunigung unter verschiedenen AV-Intervallen. Eine Spezialelektrode mit einem Mikroaccelerometer in der rechtsventrikulären Elektrodenspitze registriert hierzu die Vibrationen, die durch den linken Ventrikel während jeder Kontraktion erzeugt werden. Der größte Anteil dieses Signals widerspiegelt die Amplitude des ersten Herztons (Schluss der Mitralklappe). Er korreliert gut mit der durch die linksventrikuläre Masse dominierten globalen Kontraktilität [80].

Zur Einstellung des optimalen AV-Delays muss die AV-Zeit stufenweise im Bereich von 60 ms bis 300 ms erhöht werden. Die unter dem jeweiligen AV-Scan gemessenen Werte der Endocardialen Acceleration ergeben eine sigmoidale Kurve, deren Wendepunkt die optimale AV-Zeit darstellen soll. Studien haben ergeben, dass das PEA-Signal unabhängig von der Lage der rechtsventrikulären Schrittmacherelektrode ist [81, 82]. [56, 83]

1.4.3.2 Implantatbasierte kalkulierende Verfahren

1.4.3.2.1 St. Jude - QuickOpt

Der von St. Jude bereitgestellte QuickOpt Algorithmus soll durch elektrokardiografische Vermessung über die rechtsatriale Elektrode einen Surrogatparameter für die individuelle interatriale Leitungszeit bereitstellen. Dies setzt voraus, dass über eine rechtsatriale Elektrode sowohl die rechts- als auch die linksatriale Aktivität erfasst werden kann. Die Dauer dieser im AIEGM nur unter VDD-Stimulation automatisch vermessenen P-Welle PDUR wird dabei für die Bestimmung der optimalen AV-Intervalle in beiden Modi, VDD und DDD-Modus, verwendet:

für den VDD-Modus: **optimales SAV = PDUR + δ**

für den DDD-Modus: **optimales PAV = SAV_{opt} + 50 ms.**

Der Parameter δ variiert dabei je nach der Dauer der gemessenen P-Welle PDUR. Wird PDUR über 100 ms gemessen, so wird δ mit 30 ms verwendet. Wird PDUR unter 100 ms gemessen, so wird δ mit 60 ms Dauer verwendet [83]. Abgesehen davon, dass die hier mit 50 ms vereinfachte AV-Delay Korrektur genau wie die interatrialen Zeitintervalle eine individuelle Größe ist, bleibt das Unternehmen für den Ansatz eines unterschiedlichen elektromechanischen Intervalls bei unterschiedlichen interatrialen Leitungszeiten eine wissenschaftliche Begründung schuldig. Dennoch bestätigen Studien diese Methode, indem sie eine hohe Korrelation mit der Echo-Methode zeigen [84-87]. Neuere Studien jedoch kritisieren die korrekte Bestimmung des optimalen AV-Delays via QuickOpt sowohl in-vitro als auch in-vivo [88-92].

1.4.3.2.2 Guidant - Expert Ease for Heart Failure plus (EEHF+)

Der mit den Implantaten von Guidant/Boston Scientific bereitgestellte ExpertEase Algorithmus benötigt zur Berechnung des optimalen AV-Delays die Eingabe der QRS-Breite im Oberflächen-EKG und die intrinsische AV-Zeit. Er ist deshalb auf Patienten mit Sinusrhythmus und intakter atrioventrikulärer Überleitung bei einem intrinsischen AV-Delay zwischen 100 und 400 ms limitiert. Da er nur in CRT-Geräte integriert ist, kommt eine zusätzliche Limitierung für herzinsuffiziente Patienten hinzu.

Das optimale AV-Delay ergibt sich bei diesem Algorithmus wie folgt:

für den VDD-Modus: **optimales SAV = K1 x QRS + K2 x SAV + K3**

für den DDD-Modus: **optimales PAV= K1x QRS + K2 x PAV + K3**

K wird dabei als ein spezifischer, nicht öffentlich zugänglicher Koeffizient beschrieben. Dieser Algorithmus setzt voraus, dass sich die linksventrikuläre Elektrode an der linksventrikulären freien Wand befindet. Bei einer anderen Elektrodenlage, welche manuell im Aggregat eingegeben werden muss, wird das optimale AV-Delay näherungsweise durch Änderungen der Koeffizienten in den Formeln berechnet. [83]

1.4.4 Kollektive Mittelwerte des optimalen AV-Delays

Verschiedene Studien stellten mit verschiedenen Optimierungsverfahren Mittelwerte für das optimale AV-Delay bei CRT-Systemträgern bereit. So fanden Kass et al. [93] 1999 bei 18 Patienten für den VDD-Modus ein optimales SAV von $125 \pm 48,7$ ms. Butter et al. [94] berichteten in einer Studie von 2001 über ein SAV von 100 ms bei 30 Patienten. Auricchio et al. fanden 2002 ein SAV von 112 ± 33 ms bei 41 Patienten [95]. Diese ersten drei Verfahren verwendeten ein serielles invasives Verfahren zur systolischen AV-Delay Optimierung. Porciani et al. [96] berichteten über ein mittleres SAV von 97 ± 27 ms bei 21 Patienten gemessen mit der echokardiografischen Methode nach Ritter et al.. Melzer et al. verwendeten 2006 zur AV-Delay Optimierung die Methode nach Ismer et al. [71] und erhielten bei 11 Patienten einen AVDopt-Kollektivwert im VDD-Modus von im Mittel $105,5 \pm 38,1$ ms [97].

1.5 Zielstellung

Ausgehend von den bekannten Methoden sowie den implantatbasierten Verfahren zur AV-Delay Optimierung verfolgt diese Arbeit das Ziel, zu prüfen, ob die Möglichkeit besteht, aus einer über ein biventrikulär stimulierendes Implantat zugänglichen elektrokardiografischen Ableitung ein Maß für die Dauer der individuellen interatrialen Leitungszeit im VDD- und DDD-Modus zu erfassen. Diesem Anliegen kommt entgegen, dass bei allen DDD-Schrittmachern und Defibrillatoren der Beginn der implantatbedingten interatrialen Leitungszeit als atriales Ereignis (rechtsatriale Deflektion im VDD- bzw. rechtsatrialer Stimulus im DDD-Modus) erfasst und in Form eines atrialen Echtzeitmarkers bereits als „Messpunkt“ bereitgestellt wird. Sofern über das CRT-Implantat auch ein linksatrialer Messpunkt bereitgestellt werden kann, wären gerätetechnische Entwicklungen zur automatischen Messung der individuellen interatrialen Leitungszeiten möglich. Sie ließen sich für eine implantat- oder programmerbasierte Approximation des optimalen AV-Delays für VDD- und DDD-Modus nutzen. Auf die bisher für diesen Zweck genutzte transösophageale linksatriale Ableitung wäre in diesem Fall verzichtbar. Sofern die bei herzinsuffizienten Patienten validierte Rostocker Approximation [78] der AV-Intervalle aus der Summe der transösophagealen individuellen Messung der interatrialen Leitungszeiten (IACT) und einer mit 50 ms approximierten elektromechanischen Determinante auf ein mit dem Implantat erfassbares Elektrogramm übertragen werden könnte, ließe sich ein auf logischen Grundlagen basierendes automatisches Verfahren der Approximation des optimalen AV-Delays entwickeln. Neben dem genannten Vorteil des Verzichts auf eine Ösophagusableitung wären gegenüber den bereits von verschiedenen Unternehmen realisierten implantatbasierten Verfahren ExpertEase, QuickOpt und PEA weder zusätzliche Eingaben, noch messergebnisabhängige Korrekturen oder spezielle Sensorelektroden nötig.

2 Methodik und Patienten

2.1 Elektrokardiografische Ableitungen

2.1.1 Implantatbasierte Erfassung der linksatrialen Aktivität

Bei Trägern biventrikulärer Systeme lassen sich bei Ausnutzung der möglichen und ggf. einer zusätzlichen Verstärkung im linksventrikulären Elektrogramm atriale elektrische Aktionen als kleine Deflektionen beobachten (Abb. 4).

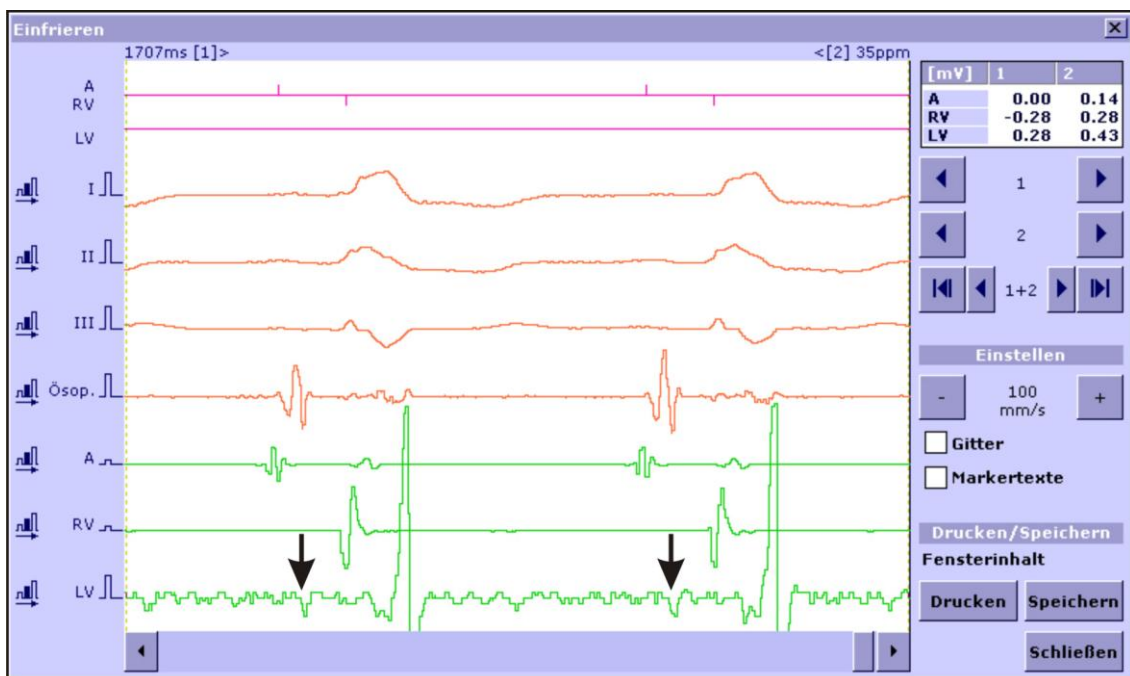


Abb. 4: Während einer Routinenachsorge beobachtete linksatriale Farfieldsignale (Pfeile) im linksventrikulären Elektrogramm (LV) bei einem Patienten mit Biotronik CRT-System.

Eine Detektion solcher linksatrialer Deflektionen über die linksventrikuläre Elektrode wurde auch als gelegentlich beobachtete Ursache von Fehlsteuerungen publiziert (Abb. 5) [98].

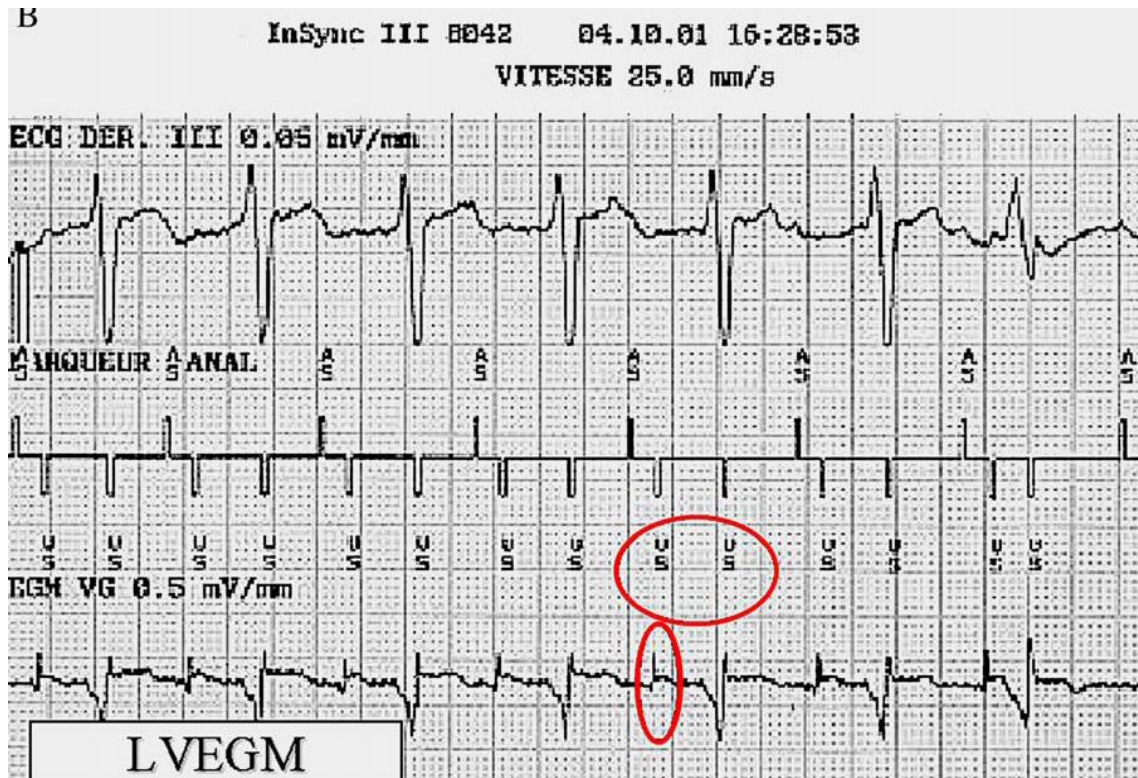


Abb. 5: Programmausdruck eines Medtronic InSync III 8042 CRT-Systems mit Oberflächen-EKG, Echtzeitmarker und linksventrikulärem Elektrogramm (LVEGM). Letzteres zeigt kurz nach dem rechtsatrialen Sensingmarker (AS) linksatriale Deflektionen, welche fälschlicherweise vom Aggregat als ventrikuläre Deflektionen interpretiert werden und zur Abgabe eines ventrikulären Sensingmarkers (VS) und konsekutivem Ausfall eines ventrikulären Stimulus führen.

Aufbauend auf derartige Beobachtungen schlugen Ismer et al. [99] erstmals vor, die linksatriale Farfielddeflektion im linksventrikulären Elektrogramm zur Bestimmung individueller implantatbedingter interatrialer Leitungszeiten zu nutzen. Ein Nachteil dieses methodisch sinnvollen Ansatzes war seine Beschränkung auf Implantate mit einer telemetrischen analogen Ausgabe des linksventrikulären Elektrogramms sowie die Notwendigkeit einer zusätzlichen Verstärkung und Filterung des telemetrierten Elektrogramms.

Moderne Herzschrittmacher bzw. Defibrillatoren stellen neben Markerkanälen die Ableitung von Elektrogrammen verschiedener Elektroden oder Elektrodenkombinationen am Programmerbildschirm bzw. im Ausdruck, einige auch als analoge Telemetriesignale, bereit. Da der Beginn der interatrialen Leitungszeit durch das jeweilige rechtsatriale Ereignis bzw. dessen Echtzeitmarker vom Implantat erfasst wurde, bestand die Frage, ob auch das Ende der interatrialen Leitungszeit mittels implantatbasierter Elektrogramme charakterisiert werden kann. Sofern dies der Fall war, war das Ergebnis mit dem einer Ösophagusableitung, welche die linksatriale Deflektion widerspiegelt, zu validieren. Dies lässt sich am besten durch die

Simultanregistrierung hierfür geeigneter intrakardialer Elektrogramme aus dem Implantat und einer transösophagealen linksatrialen Ösophagusableitung sowie, zur einfacheren Orientierung, zusätzlich auch eines gewöhnlichen Oberflächen-EKG erreichen.

2.1.2 Elektrogramm zwischen linksventrikulärer Spitzenelektrode und Vena Cava Superior Schock-Elektrode (LVCE)

Die vorliegende Arbeit untersucht die praktische Nutzbarkeit des zwischen einer linksventrikulären Spitzenstimulationselektrode (LVtip) und einer Superior Vena Cava (SVC) Schock-Elektrode abgeleiteten Elektrogramms bei Trägern biventrikulärer Defibrillatoren. Gegenüber allen anderen derzeit mit einem Implantat erfassbaren Ableitkonfigurationen bietet diese Ableitung den Vorteil, auch bei individuell unterschiedlichen Elektrodenlagen den für die Bestimmung der interatrialen Leitungszeit bedeutsamen linken Vorhof zwischen zwei Ableitelektroden einzuschließen. Zudem wird zwischen diesen auch der rechte Vorhof mit eingeschlossen, so dass die elektrische Vorhofaktivität komplett erfasst werden kann. Das in dieser Arbeit mittels Implantat abgeleitete Elektrogramm zwischen linksventrikulärer Spitzenelektrode und Vena Cava Superior Schock-Elektrode wird im Folgenden als LVCE bezeichnet (grafische Darstellung von LVCE in Abb. 6, 7 und Abb. I, II, III und IV im Anhang).

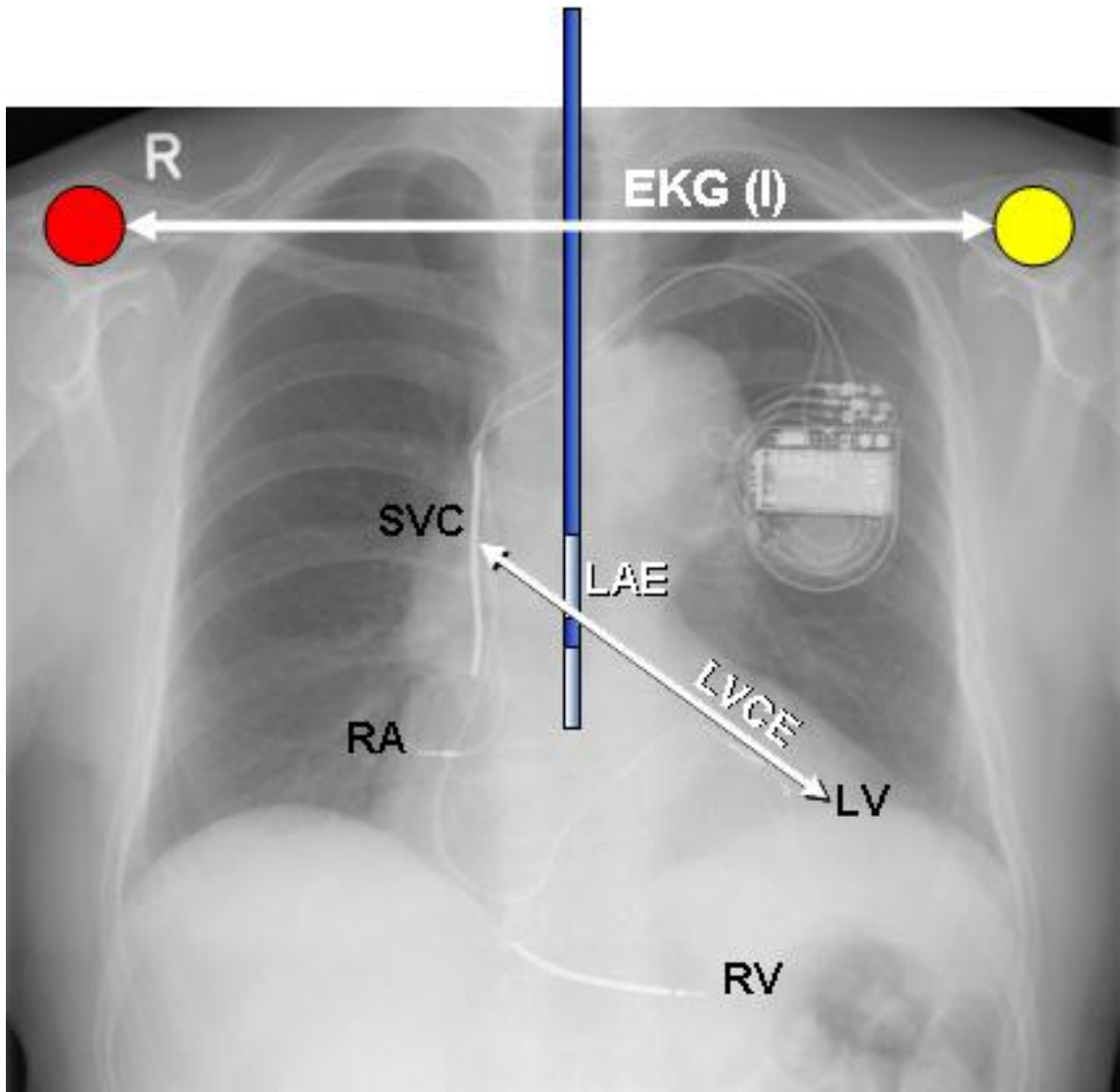


Abb. 6: Röntgen Thorax p. a. eines Patienten mit Medtronic InSync Maximo 7304 mit posterolateraler Lage der linksventrikulären Elektrode. Darstellung der rechtsatrialen (RA) und der rechtsventrikulären (RV) Elektrode und der Ableitung (LVCE) zwischen der linksventrikulären Spitzenelektrode (LVtip) und der Superior Vena Cava (SVC) Schockelektrode. Im Vergleich dazu die Ableitung I des Oberflächen-EKG.

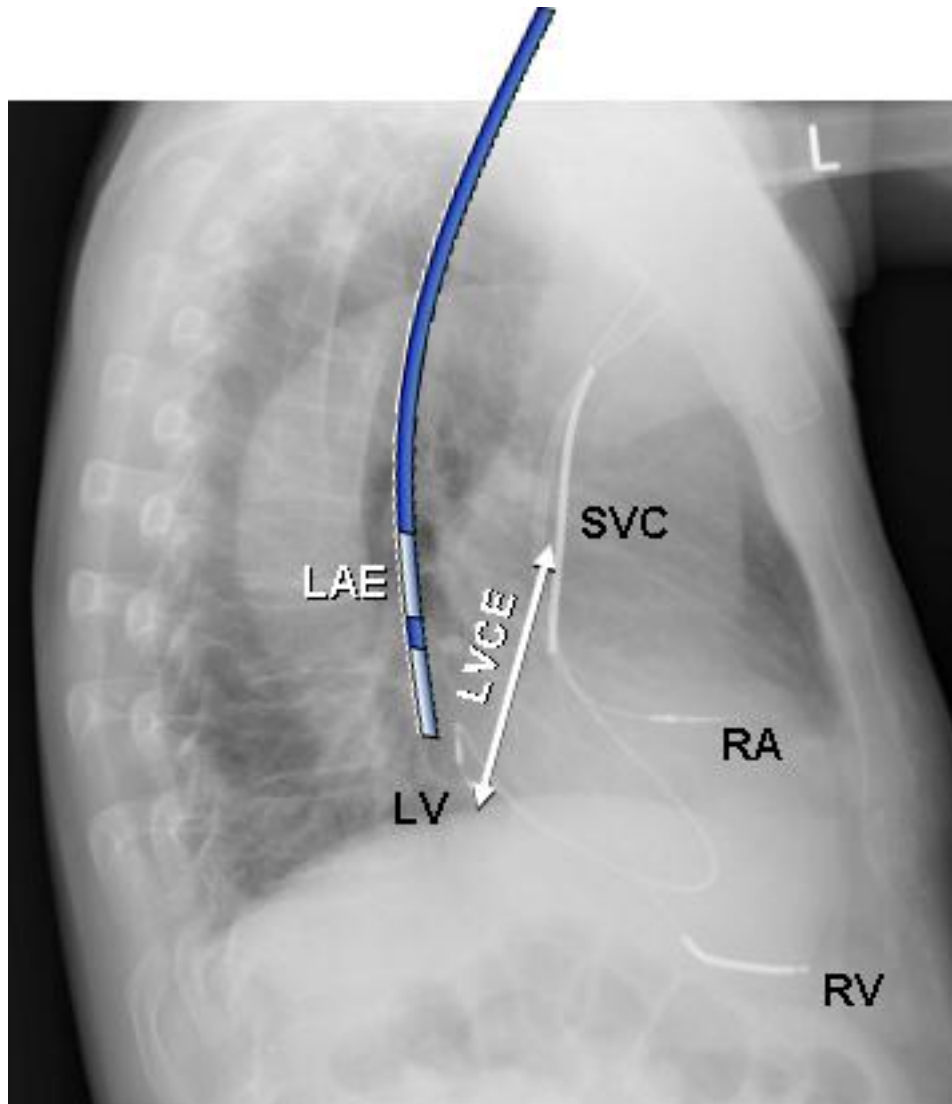


Abb. 7: Röntgen Thorax seitlich des Patienten aus Abb. 6 mit Medtronic InSync Maximo 7304 mit posterolateraler Lage der linksventrikulären Elektrode. Darstellung der rechtsatrialen (RA) und der rechtsventrikulären (RV) Elektrode und der Ableitung (LVCE) zwischen der linksventrikulären Spitzelektrode (LVtip) und der Superior Vena Cava (SVC) Schockelektrode. Transösophageale Elektrode (LAE).

Bei Ausschluss invasiver oder perioperativer Untersuchungen ist ein routinemäßiger Zugriff auf das LVCE derzeit nur bei CRT-Patienten mit bestimmten St. Jude (Abb. 8) und Medtronic (Abb. 9 und 10) Implantaten möglich. Das LVCE kann bei diesen Patienten am Programmierbildschirm erfasst und dort vermessen und ausgedruckt werden. Die für unsere Fragestellung wünschenswerte Kombination der Bildschirmdarstellung bzw. des Ausdrucks des LVCE simultan mit einer transösophagealen linksatrialen Ösophagusableitung (LAE) ist an den Programmern St. Jude Merlin bzw. Medtronic 2090 standardmäßig jedoch nicht möglich.



Abb. 8: Merlin Programmer-Bildschirm bei einem Patienten mit St. Jude EPIC-HF CRT-System im VDD-Modus. Darstellung der Einthoven-Ableitung I, des LVCE (hier SVC-LV-Spitze), des atrialen Elektrogramms sowie atrialer und ventrikulärer Marker. An den mit Pfeilen gekennzeichneten Stellen in LVCE ist ein kleines P-Wellen ähnliches Signal erkennbar.

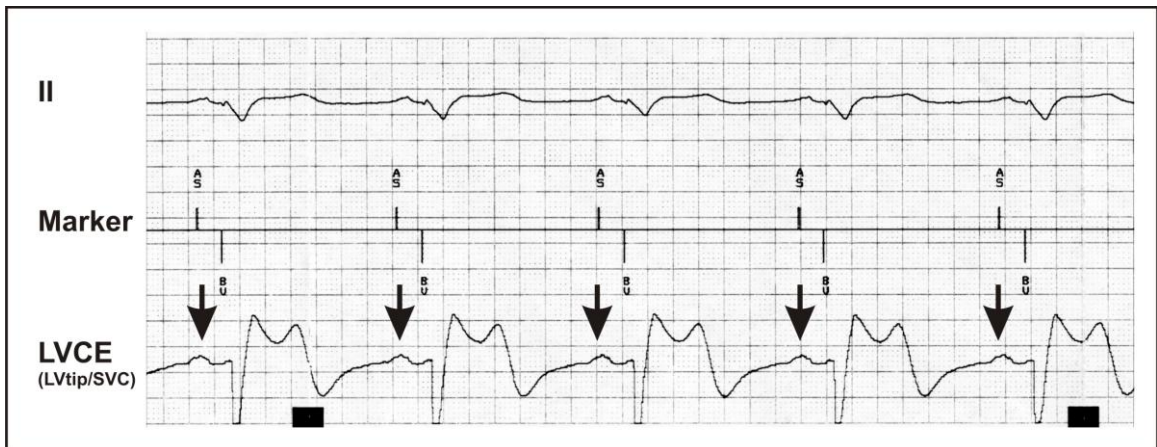


Abb. 9: Medtronic 2090 Programmer-Ausdruck eines Patienten mit InSync III Marquis im VDD-Modus. Darstellung der Einthoven-Ableitung II, des Marker-Kanals und des LVCE. Die Pfeile kennzeichnen ein deutliches P-Wellen ähnliches Signal in LVCE.

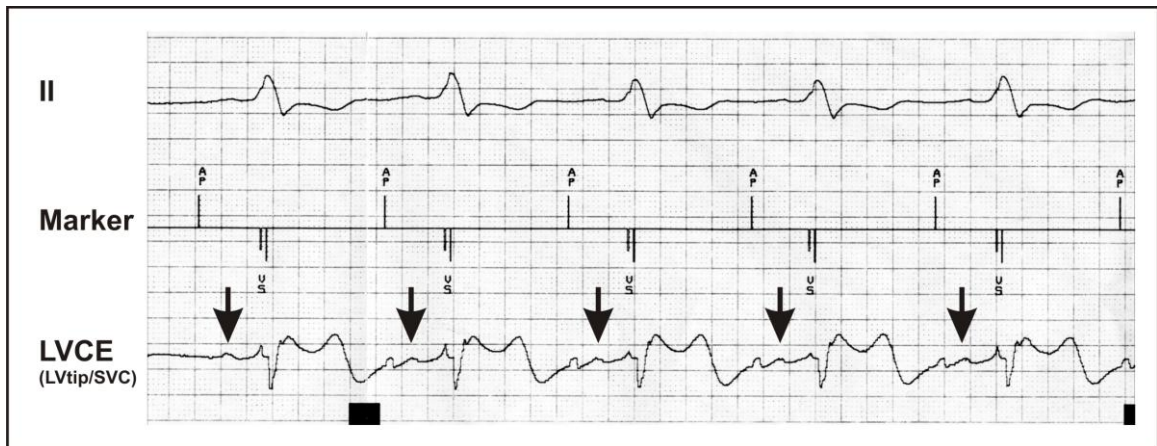


Abb. 10: Medtronic 2090 Programmer-Ausdruck desselben Patienten aus Abb. 9 mit InSync III Marquis im DDD-Modus. Darstellung der Einthoven-Ableitung II, des Marker-Kanals und des LVCE. Die Pfeile kennzeichnen auch unter der DDD-Stimulation ein P-Wellen ähnliches Signal in LVCE.

2.1.3 Telemetrie implantatbasierter Elektrogramme

Allein die Firma Medtronic ermöglicht es derzeit, mit einem speziellen „analog input/ output cable 2090AB“, implantatbasierte Elektrogramme auch als analoge Signale mit einer Ausgangsspannung von wahlweise 1 mV oder 1 V am Ausgang des Programmiergerätes 2090 abzugreifen und einem beliebigen analogen Registrier-system zuzuführen. Dies schafft die Voraussetzungen für eine Simultanregistrierung des LVCE mit der transösophagealen linksatrialen Ösophagusableitung.

Obwohl die Analogausgabe von Schrittmacher- bzw. Defibrillatortelektrogrammen in der Vergangenheit auch bei anderen Unternehmen wie zum Beispiel beim Biotronik Programmer PMS1000 und sogar ohne spezielles Zubehör nutzbar war, ist sie aktuell auf Medtronic-Systeme beschränkt. Aus diesem Grund erfolgten alle Messungen dieser Arbeit ausschließlich an Medtronic CRT-D Systemen.

An den Ausgängen des 2090AB Interface-Kabels können neben dem über das Programmiergerät erfassten Oberflächen-EKG auch ein Markerkanal sowie zwei intrakardiale Elektrogramme analog ausgegeben werden. Deren Auswahl lässt sich bei biventrikulären Systemen mit der Option „Aufzeichnungsparameter“ programmieren (Tabelle 2).

Tabelle 2: Verschiedene Auswahlmöglichkeiten telemetriertes Elektrogramme bei einem biventrikulären Defibrillator vom Typ Medtronic InSync III Marquis. A=rechtsatriale Elektrode, RV=rechtsventrikuläre Elektrode, LV=linksventrikuläre Elektrode, SVC=superior vena cava-Elektrode, Can=Schrittmachergehäuse, tip=Elektroden Spitze, ring=Elektrodenring, coil=Wendel.

Atip/Aring	Can/SVC	RVcoil/SVC
Atip/RVring	LVtip/Can	RVtip/LVtip
Can/Aring	LVtip/LVring	LVtip/RVcoil
Can/RVcoil	LVtip/RVcoil	RVtip/RVring
Can/RVring	LVtip/SVC	

Frühere Untersuchungen [100] zeigten, dass die telemetrische Ausgabe analoger Elektrogramme aus Herzschrittmachern und Defibrillatoren mit erheblichen zeitlichen Verzögerungen verbunden sein kann. Für messtechnische Zwecke müssen derartige systemspezifische Verzögerungen bekannt sein. Somit waren im Rahmen von Voruntersuchungen die Eigenschaften der telemetrischen Elektrogrammübertragung vom Programmer Medtronic 2090 an die Analogausgänge des 2090AB Interface zu bestimmen. Dies erfolgte durch in-vitro Experimente unter Verwendung explantierter Medtronic InSync III Marquis 2345 sowie Concerto 8769 Implantate und eines kommerziellen 4-Kammer-Herzrhythmus-simulators ARSI-4 (Firma hkp, Bannewitz). Mit diesem wurden die Elektrodensignale verschiedener Rhythmen simuliert, so dass das Übertragungsverhalten der Elektrogramme mit den Aggregaten im VDD- und DDD-Modus erfasst werden konnte. Die Aufzeichnung der originalen und telemetrisch übertragenen Elektrogramme erfolgte mittels eines BARD EP-Lab Systems.

Im Ergebnis dieser Untersuchungen [100] konnte gezeigt werden, dass das über den Programmer 2090 zusammen mit dem Interface 2090AB erfasste Oberflächen-EKG ohne praktisch relevante Verzögerung, die beiden telemetrischen intrakardialen Elektrogramme sowie der Markerkanal jedoch mit einer konstanten Verzögerung von 100 ms übertragen werden.

2.1.4 Transösophageale linksatriale Ableitung (LAE)

Die Ableitung des transösophagealen linksatrialen Elektrogramms LAE erfolgte im Rahmen der bei der Entlassungsprogrammierung vorzunehmenden individuellen AV-Delay Optimierung nach der Rostocker Methode [71] durch perorale Applikation einer TO slim Ösophaguselektrode (Osypka AG, Rheinfelden-Herten). Diese hat einen Durchmesser von 5 F (1,67 mm), eine Katheterlänge von 100 cm und eine Elektrodenlänge von 12 mm bei 22 mm Elektrodenmittenabstand. In einer Position von im Mittel 38 cm, gemessen von der oberen Zahnreihe, kann beim durchschnittlich großen Erwachsenen die maximale Amplitude der linksatrialen Deflektion erwartet

werden. Wird die Elektrode weiter in Richtung Magen vorgeschoben, erhält man das Maximum der linksventrikulären Deflektion. Die Positionierung der Ösophaguselektrode erfolgte ohne Sedierung auf eine maximale linksatriale Deflektion anhand des Monitorbildes.

Bei der Applikation waren in einzelnen Fällen ein Würgereiz und Augentränen des Patienten zu beobachten. Ist die Elektrode erfolgreich platziert, sind diese Symptome nach kurzer Zeit rückläufig und dem Patienten ist es möglich, wie gewohnt zu sprechen. Die Applikation dauert ca. eine Minute.

Um niederfrequente Fernpotentiale der Kammern sowie Artefakte aufgrund der Ösophagusperistaltik, Atem- und Körperbewegungen herauszufiltern und eine isolierte Registrierung der Vorhofaktionen zu ermöglichen, ist eine Filterung der Ösophagusableitung notwendig. Dies wurde durch Vorschaltung eines Rostock-Filters (Osypka AG, Rheinfelden-Herten) unter Einstellung einer 40 Hz-Butterworth-Hochpassfilterung vor das Registriergerät realisiert. Dieselbe Filterung wurde auf Anregung der Rostocker Arbeitsgruppe in kommerzielle Programmiergeräte vom Typ EPR1000 und dessen Nachfolger ICS3000 der Firma Biotronik integriert. Beide sind derzeit weltweit die einzigen Programmierer, bei denen die gefilterte linksatriale (Ösophagus-) Ableitung 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 darstellbar ist. Durch die implementierte LAE-Darstellung kann der ICS 3000 als universeller LAE-Monitor mit Freeze- und Ausdruckfunktion genutzt werden. Er kann somit bei Schrittmachern beliebiger Fabrikate und Hersteller in der Routine-Schrittmachernachsorge 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 einer vereinfachten Differenzierung von Tachykardien.

Die oben geschilderte Anwendung der Ösophaguselektrode ist prinzipiell einfach zu handhaben und auch in der ärztlichen Praxis durchführbar. Dennoch gibt es regionale Unterschiede der Anwendung. Gründe hierfür finden sich in möglicher Verletzungs- und Infektionsgefahr für den Patienten, der zusätzlichen Patientenbelastung und einiger Kontraindikationen wie Ösophagusstrikturen und -varizen, sowie finanzielle und zeitliche Aspekte.

2.1.5 Simultanregistrierung von LVCE, LAE und EKG

Mittels eines BARD EP-LAB ließ sich im Rahmen der Entlassungsuntersuchung das telemetrische Elektrogramm zwischen linksventrikulärer Spitzenelektrode und Vena Cava Superior Schock-Elektrode (LVCE) sowie der Implantat-Markerkanal simultan zum transösophagealen linksatrialen Elektrogramm (LAE) und einem meist 6-kanalig abgeleiteten Oberflächen-EKG (Ableitung I, II, III, aVL, aVR, aVF) aufzeichnen (Abb. 11).

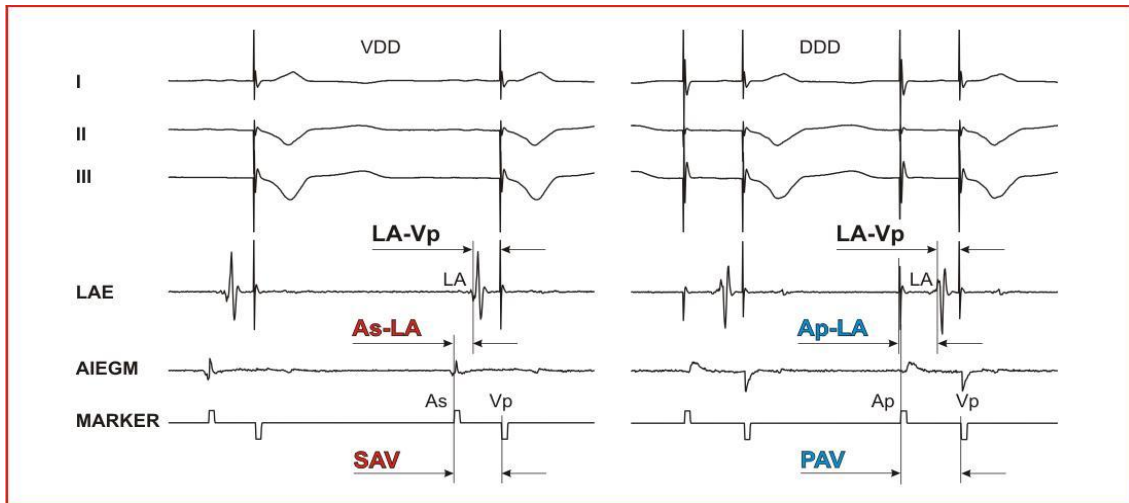


Abb. 11: Simultanregistrierung von EKG und LAE mit dem über ein Interface Medtronic 2090AB telemetrisch mittels Programmer 2090 erfassten atrialen Elektrogramm (AIEGM) und Markerkanal eines Medtronic-CRT Systems. Zur besseren Veranschaulichung wurde in diese Abbildung die konstante telemetrische Verzögerung des AIEGM und Markerkanals von 100 ms korrigiert. Die Abbildung verdeutlicht die Messung der Intervalle LA-Vp sowie der interatrialen Leitungszeiten As-LA bei VDD- (links) und Ap-LA (rechts) bei DDD-Stimulation und die Definition der zugehörigen AV-Intervalle SAV und PAV.

Da die Nutzbarkeit dieser Ableitungen integraler Bestandteil der Systeme ist und mit keinen weiteren Nebenbedingungen verknüpft ist, bestand für die Patienten kein zusätzliches Risiko zur üblichen Implantatkontrolle. Die Telemetrie erfolgte unter Auflage des Telemetriekopfes auf den Patienten über dem Aggregat. Die Einspeisung der telemetrischen Elektrogramme in das BARD EP-LAB erforderte die Nutzung eines 2090AB Interfaces am Programmer Medtronic 2090, welcher alle intrakardialen Elektrogramme als Analogsignale an das BARD EP-LAB leitet. Auf diese Weise erscheinen neben einem separat angelegten Oberflächen-EKG auch LVCE, AIEGM, VIEGM und Marker nun simultan auf dem Bildschirm (Abb. 12). Nach Abschluss der Aufzeichnungen lassen sich dort verschiedene Parameter mittels Calipern vermessen. Bei diesen Messungen war zu beachten, dass alle telemetrischen Elektrogramme und Marker über den Programmer Medtronic 2090 um genau 100 ms

gegenüber dem Oberflächen-EKG und LAE verzögert erscheinen. Diese Verzögerung wurde in den Abbildungen dieser Arbeit zur besseren Verständlichkeit kompensiert.

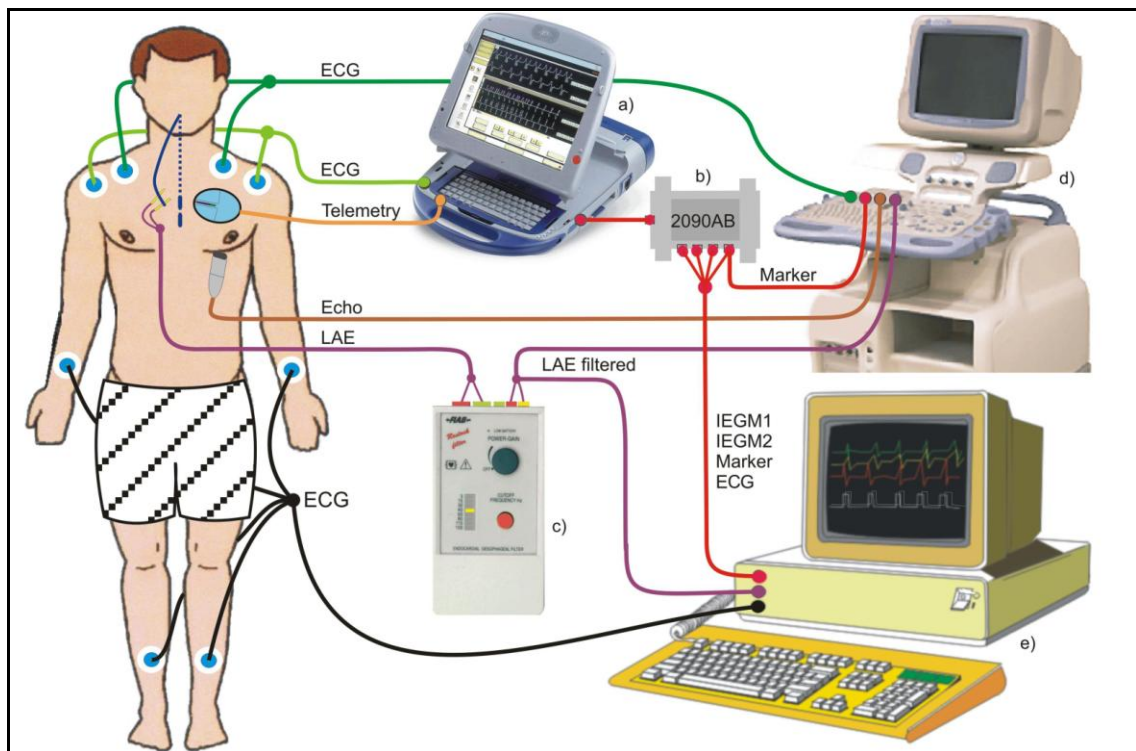


Abb. 12: a) Programmer 2090, b) 2090 AB Interface, c) Rostock-Filter, e) Bard EP-Lab zur simultanen Registrierung von EKG, LAE, telemetrischem LVCE und Marker-Kanal, d) Herzultraschallgerät General Electric Vivid 7.

2.2 Patienten und Implantate

Im Rahmen der gemeinsamen Studie "Nutzbarkeit linksatrialer Fernfeldsignale zur Vorhersage des individuell optimalen AV-Delays bei CRT- Patienten" mit der Klinik und Poliklinik für Kardiologie und Angiologie der Charité Campus Berlin Mitte, untersuchten wir insgesamt 45 Patienten, 16 in Berlin und 29 in Rostock, im Hinblick auf den Vergleich der elektrokardiografischen Ableitungen LAE und LVCE. Alle Patienten erhielten leitliniengerecht zwischen 2006 und 2009 ein CRT-D System, welches von der Firma Medtronic war. Die Beschränkung auf Patienten mit bestimmten Medtronic-Implantaten ergibt sich daraus, dass nur bei diesen über ein Interface vom Typ Medtronic 2090 eine Analogausgabe telemetrischer Elektrogramme möglich ist. Diese Medtronic-Aggregate stellen intrakardiale Elektrogramme mit einer Samplingrate von 256 Hz bei einer Amplitudenaufösung von 8 Bit und einem durch die 3 dB-Frequenzgrenzen von 2,5 und 100 Hz charakterisierten Frequenzumfang bereit.

Die im Rahmen dieser Arbeit aus den Patientenakten erhobenen klinischen Daten waren demografische Angaben wie Alter und Geschlecht, der Herzinsuffizienzstatus vor der Schrittmacherimplantation (NYHA-Stadium, echokardiografisch bestimmte Ejektionsfraktion, QRS-Breite), die Krankenanamnese (kardiale Grund- und Begleiterkrankungen, nicht-kardiale Erkrankungen, Indikation zur CRT-D Systemimplantation) und Medikation, Leitungsanomalien (AV-Block, Linksschenkelblock, Rechtsschenkelblock) sowie CRT-D Gerätedaten (Modell, Implantationsdatum, Elektrodenposition).

Die Einstellung des AV-Delays erfolgte entsprechend der angewandten Methode der beteiligten Einrichtungen nach der Implantation des CRT-D Systems bzw. im Rahmen der Studiendurchführung bei 24 Patienten echokardiografisch und bei 21 Patienten nach der Rostocker Approximation [78].

Bei allen Patienten wurde unmittelbar nach der Implantation eine Röntgen-Thoraxaufnahme zur Kontrolle der Sondenlage durchgeführt. Jeweils einen Tag vor und einen Tag nach der Implantation wurde bei jedem Patienten ein EKG geschrieben.

2.3 Zeitintervalle

2.3.1 Gemessene elektrokardiografische Zeitintervalle

Bei 44 Patienten erfolgten die Registrierungen mit Speicherung auf magnetooptischer Diskette jeweils im VDD-Modus, im DDD-Modus sowie ohne Stimulation über eine Gesamtdauer von etwa einer Minute. Die Messungen erfolgten unter Ruhebedingung im Liegen.

Bei einem Patienten war eine Aufzeichnung im VDD-Modus und ohne Stimulation aufgrund eines fehlenden Sinusrhythmus nicht möglich. Folglich beschränkten sich die Aufzeichnungen bei diesem auf den DDD-Modus.

Für den Zeitraum der Registrierungen wurde am Implantat das im jeweiligen Modus längste wählbare AV-Delay eingestellt. Für das VV-Delay wurde die Nominaleinstellung der Aggregate von 5 ms belassen, was einer quasi simultanen biventrikulären Stimulation entspricht. Die Auswertung der Aufzeichnungen erfolgte mittels Calippern am Bildschirm des Bard EP-Lab. Dabei wurden folgende Zeitintervalle vermessen, die in den Abb. 13 und 14 grafisch dargestellt sind:

- Die Dauer des QRS-Komplexes in der Ableitung II nach Einthoven im Oberflächen-EKG als Maß für die Dauer der ventrikulären Kontraktion, gemessen ohne Stimulation.

Durch transösophageale Ableitung in der Elektrodenposition der maximalen linksventrikulären Amplitude wurden die folgenden ersten beiden Desynchronisationsparameter erfasst:

- LVCD ist das Zeitintervall zwischen dem Beginn des QRS-Komplexes im Oberflächen-EKG und dem Beginn der linksventrikulären Deflektion im transösophagealen linksventrikulären Elektrogramm, gemessen ohne Stimulation. Dieser Wert stellt ein Maß für die interventrikuläre Desynchronisation des rechten und linken Ventrikels dar und zählt als pathologisch ab einem echokardiografisch gemessenen Wert von 40 ms [101]. Man kann ihn durch die semi-invasive Methode mittels Ösophaguselektrode bestimmen, indem man die Ösophaguselektrode auf Höhe der maximalen linksventrikulären Amplitude vorschiebt.
- ILVCD ist die Dauer der linksventrikulären Deflektion im transösophagealen linksventrikulären Elektrogramm. Zur Messung dieses Wertes wird die Ösophaguselektrode ebenfalls auf Höhe des maximalen Ausschlags des linken Ventrikels vorgeschoben und vom Beginn bis zum Ende der Deflektionswelle ohne Stimulation gemessen.
- LAD ist die Dauer der linksatrialen Deflektion in LAE bei Lage der Ösophaguselektrode auf Höhe des maximalen linksatrialen Ausschlags. Sie wird gemessen vom Beginn bis zum Ende der Deflektionswelle in LAE. Diese wurde nur im VDD-Modus gemessen, da sie in beiden Modi den gleichen Wert hat (Abb. 13 und 14).

Die folgenden beiden Intervalle As-LA und Ap-LA stellen im jeweiligen Modus die interatriale Leitungszeit IACT dar, welche die Startkomponente des AV-Delays bildet.

- As-LA ist das Zeitintervall zwischen dem rechtsatrialen Sensingmarker As im Markerkanal und dem Beginn der linksatrialen Deflektion in LAE gemessen im VDD-Modus. Beachtet werden muss hier das telemetrische Delay des Markerkanals von 100 ms, welches wir vom gemessenen Intervall subtrahierten (Abb. 13).

- Ap-LA ist das Zeitintervall zwischen dem rechtsatrialen Stimulationsmarker Ap im Markerkanal und dem Beginn der linksatrialen Deflektion in LAE, gemessen im DDD-Modus. Auch hier wurde das telemetrische Delay von 100 ms vom gemessenen Wert subtrahiert (Abb. 14).

Die vier folgenden Intervalle dienen dazu, das Ende der P-Wellen in den verschiedenen Ableitungen (Oberflächen-EKG, transösophageales Elektrogramm, LVCE) und Modi (VDD, DDD) zu vergleichen.

- LAFSin ist die Zeitdifferenz zwischen dem Ende der linksatrialen Deflektion LA in LAE und dem Ende der P-Welle Pe in LVCE im VDD-Modus, gemessen von LA zu Pe. Diese Zeitdifferenz spiegelt das linksatriale Farfield im VDD-Modus wider. Da das telemetrische LVCE um 100 ms verzögert auf dem Bildschirm erscheint, wurde vom gemessenen Wert 100 ms subtrahiert.
- LAFStim ist die Zeitdifferenz zwischen dem Ende der linksatrialen Deflektion LA in LAE und dem Ende der P-Welle Pe in LVCE im DDD-Modus, gemessen von LA zu Pe. Diese Zeitdifferenz spiegelt das linksatriale Farfield im DDD-Modus wider. Wie auch im VDD-Modus wurde im DDD-Modus das telemetrische Delay von 100 ms des LVCE vom gemessenen Intervall subtrahiert.
- LAPOSin ist die Zeitdifferenz zwischen dem Ende der linksatrialen Deflektion LA in LAE und dem Ende der P-Welle Ps in der II. Ableitung im Oberflächen-EKG im VDD-Modus, gemessen von LA zu Ps.
- LAPOSTim ist die Zeitdifferenz zwischen dem Ende der linksatrialen Deflektion LA in LAE und dem Ende der P-Welle Ps in der II. Ableitung im Oberflächen-EKG im DDD-Modus, gemessen von LA zu Ps.

Die Intervalle Pbs-As und PbLVCE-As spiegeln die Sensinglatenz wider, das heißt den Zeitraum bis die Vorhoferregung bei VDD-Stimulation im Markerkanal erscheint. Zum einen wird es vom Oberflächen-EKG und zum anderen von LVCE aus betrachtet.

- Pbs-As = das Zeitintervall zwischen dem Beginn der P-Welle in der Ableitung II im Oberflächen-EKG und dem rechtsatrialen Sensing As im Markerkanal im VDD-Modus. Vom gemessenen Intervall wurden 100 ms telemetrisches Delay subtrahiert.
- PbLVCE-As = das Zeitintervall zwischen dem Beginn der P-Welle in LVCE und dem atrialen Sensing As im Markerkanal im VDD-Modus.

2.3.2 Berechnete Zeitintervalle

Aus den soeben dargestellten, gemessenen Intervallen ließen sich die folgenden Intervalle berechnen:

- As-Pe = das Zeitintervall zwischen dem atrialen Sensing As im Markerkanal und dem Ende der P-Welle in LVCE im VDD-Modus berechnet sich nach der Gleichung:

$$\text{As-Pe} = \text{As-LA} + \text{LAD} + \text{LAFSin} \text{ (Abb. 13).}$$
- Ap-Pe = das Zeitintervall zwischen dem atrialen Pacing Ap im Markerkanal und dem Ende der P-Welle in LVCE im DDD-Modus berechnet sich nach der Gleichung:

$$\text{Ap-Pe} = \text{Ap-LA} + \text{LAD} + \text{LAFStim} \text{ (Abb. 14).}$$
- LA-Ps = das Zeitintervall zwischen dem Beginn der linksventrikulären Deflektion in LAE und dem Ende der P-Welle in Ableitung II im Oberflächen-EKG berechnet sich aus:

$$\text{LA-Ps} = \text{LAD} + \text{LAPOSin} \text{ für VDD und}$$

$$\text{LA-Ps} = \text{LAD} + \text{LAPOSTim} \text{ für DDD (Abb. 13 und 14).}$$

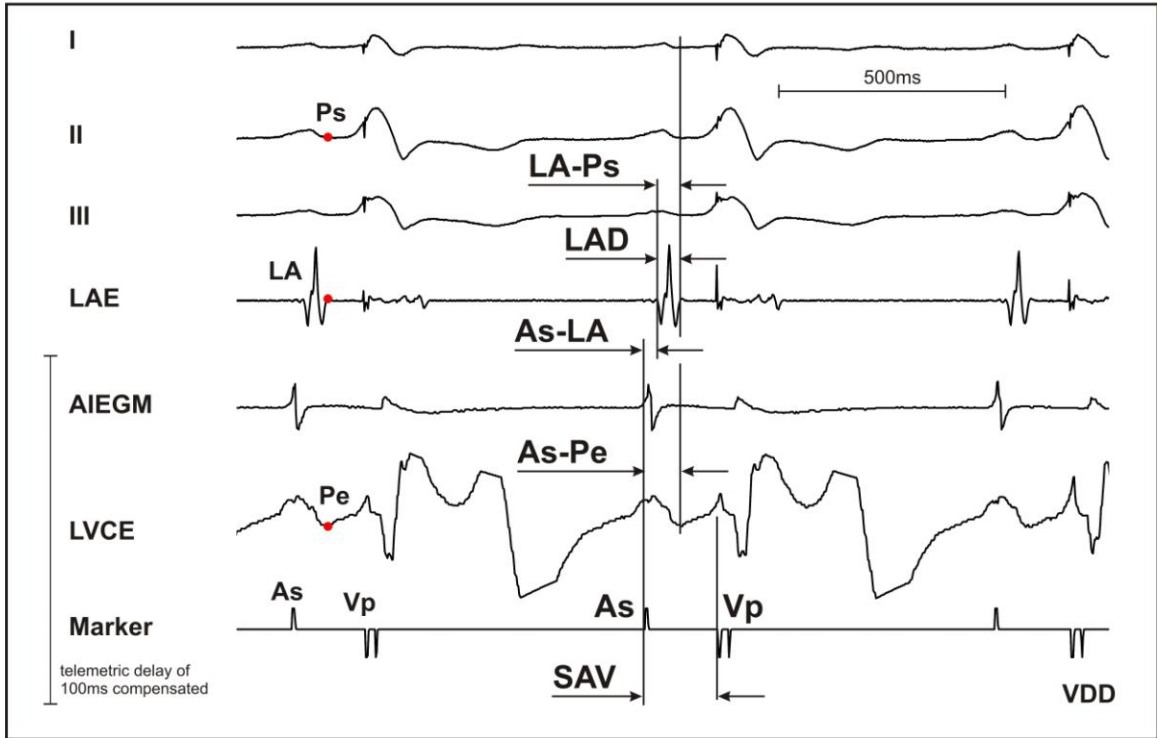


Abb. 13: Relevante Zeitintervalle im VDD-Modus; LAE bei maximaler atrialer Deflektion, extra lang eingestelltes AV-Delay SAV; Abkürzungen und Intervalle s. o.; Vp: ventrikuläres Pacing.

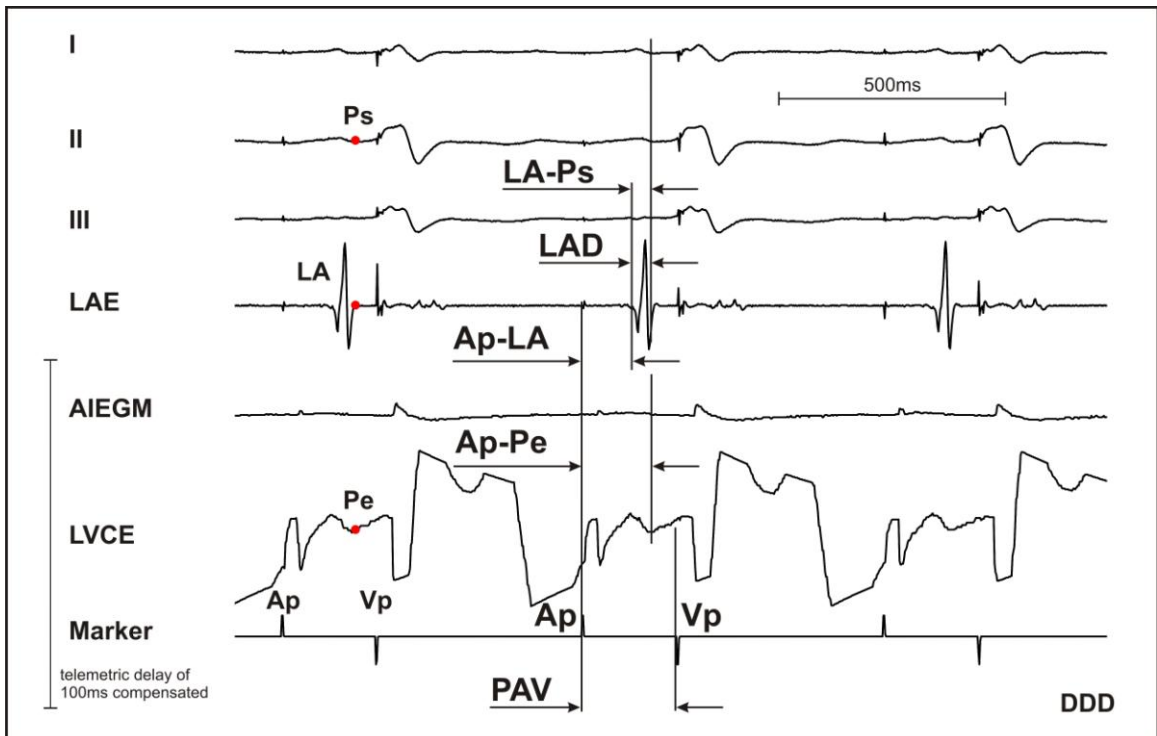


Abb. 14: Relevante Zeitintervalle im DDD-Modus; LAE bei maximaler atrialer Deflektion; extra lang eingestelltes AV-Delay PAV; Abkürzungen und Intervalle s. o.; Vp: ventrikuläres Pacing.

Aus den gemessenen Werten evaluierten wir Beziehungen zur kardialen Grunderkrankung, zur Ejektionsfraktion (EF) und zur linksventrikulären Elektrodenlage. In Abhängigkeit von der kardialen Grunderkrankung und von der EF waren die Intervalle QRS, LVCD, ILVCD, As-LA, Ap-LA und LAD zu prüfen. Entsprechend ihrer kardialen Grunderkrankung teilten wir die Patienten in die Gruppen Koronare Herzkrankheit (KHK) und Dilatative Kardiomyopathie (DCM) ein und verglichen sie. Prüfungen in Abhängigkeit von den verschiedenen Elektrodenlagen entfielen, da die Gruppen der Probanden mit posteriorer, lateraler, anterolateraler und epikardialer Elektrodenlage mit jeweils nur einem, drei bzw. sieben Patienten für einen sinnvollen statistischen Vergleich zu klein waren.

2.3.3 Echokardiografische Zeitintervalle

Bei den 24 Patienten, die nach der echokardiografischen Methode nach Ismer et al. [71] eingestellt wurden, maßen wir die für eine AV-Delay Einstellung notwendigen echokardiografischen Zeitintervalle. Die Messungen wurden mit dem Ultraschallgerät General Electric Vivid 7 durchgeführt. Alle Patienten wurden von demselben Untersucher geschallt, um eine einheitliche Durchführung der Messungen und damit die Vergleichbarkeit der Daten zu gewährleisten. Am Bildschirm des Ultraschallgerätes wurden die Ösophagusableitung, der Markerkanal und das echokardiografische Bild im M-Modus simultan dargestellt und konnten unter der Freeze-Einstellung vermessen werden. Die Untersuchungen erfolgten in Rückenlage des Patienten mit 30° Oberkörperhochlage und Platzierung des linken Arms hinter dem Kopf. Die Intervalle wurden im M-Mode mit Platzierung des Schallkopfes über der Mitralklappe gemessen. Unter der Programmierung eines „unphysiologisch“ langen AV-Delays (As-LA + 150 ms) wurde das Zeitintervall LA-EAClong zwischen dem Beginn der linksatrialen Deflektion LA in der Ösophagusableitung LAE und dem ungestörten Ende der echokardiografischen A-Welle (EAC - end of atrial contribution) im Doppler gemessen. Unter der Programmierung eines „unphysiologisch“ kurzen AV-Delays (Ap-LA – 50 ms) wurde das Zeitintervall Vp-EACshort zwischen dem ventrikulären Stimulus Vp in der Ösophagusableitung LAE und dem in der Dopplerechokardiografie sichtbaren Abbruch der A-Welle (EAC) gemessen. Die Berechnung der elektromechanischen Determinante des AV-Delays nach Ismer et al. [71] erfolgte aus der Differenz von LA-EAClong und Vp-EACshort.

2.4 Statistische Datenanalyse

Alle in dieser Arbeit erfassten Messwerte wurden mit dem Programm SPSS (Statistical-Package-for-Social-Sciences) Version 14.0 für Windows ausgewertet. Sie werden als Mittelwerte mit ihrer Standardabweichung angegeben. Zum Vergleich quantitativer Merkmale zwischen zwei unabhängigen Stichproben haben wir nach Feststellung der Normalverteilung bzw. einer nicht normalen Verteilung den T-Test bzw. den Mann-Whitney-U-Test herangezogen.

Ergebnisse mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ wurden als statistisch signifikant und von $p < 0,01$ als statistisch hochsignifikant angegeben.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenaktenrecherche

3.1.1 Patientenkollektiv

Untersucht wurden insgesamt 45 Patienten, 11 weibliche und 34 männliche. Die Untersuchungen erfolgten an 16 Patienten der Berliner Charité und 29 Patienten der Abteilung Kardiologie am Zentrum für Innere Medizin der Universität Rostock. Ihr Durchschnittsalter betrug zum Zeitpunkt der Messungen $65,6 \pm 8,01$ Jahre (47-85 Jahre) und zum Implantationszeitpunkt $64,7 \pm 8,12$ Jahre (46-84 Jahre) (Tabelle 3).

3.1.2 Symptome

Bei 91 % der Patienten führten Symptome der Herzinsuffizienz wie Belastungsdyspnoe, Leistungsminderung und Schwindel zum Arztbesuch. Bei 7 % führte eine Angina Pectoris Symptomatik, bei 2 % Bewusstlosigkeit aufgrund einer Bradykardie als erstes Symptom der Herzinsuffizienz zur Konsultation eines Arztes.

3.1.3 Herzinsuffizienz

Die Charakterisierung der subjektiven Beschwerden der Herzinsuffizienz erfolgte nach der New York Heart Association (NYHA) - Klassifikation. Den Krankenakten zufolge wurden 28 Patienten in das NYHA-Stadium III, fünf Patienten in das NYHA-Stadium II - III, neun Patienten in das NYHA-Stadium II, zwei Patienten in das NYHA-Stadium I - II und ein Patient in das NYHA-Stadium I eingruppiert (Tabelle 3).

In 19 Fällen war die Ursache der Herzinsuffizienz primär eine Dilatative Kardiomyopathie (DCM). In 26 Fällen war es eine Koronare Herzkrankheit (KHK), wobei 19 von letzteren sekundär eine Dilatative Kardiomyopathie entwickelt hatten (Tabelle 3).

3.1.4 Medikation

Alle Patienten, mit Ausnahme eines, der eine medikamentöse Herzinsuffizienztherapie ganz und gar verweigerte, erhielten eine medikamentöse Therapie, bestehend aus einem ACE-Hemmer oder einem Angiotensin-II-Rezeptorantagonist, einem β -Blocker (Metoprolol, Bisoprolol, Carvedilol) und einem Diuretikum (Thiazid- oder Schleifendiuretikum). 21 Patienten erhielten zusätzlich Spironolacton. 12 Patienten wurden zusätzlich mit Digitalis therapiert. Weiterhin erhielten die Patienten eine Medikation entsprechend ihrer jeweiligen Begleiterkrankungen.

3.1.5 Begleiterkrankungen

Aus der Anamnese ließen sich verschiedene kardiovaskuläre Risikofaktoren herleiten. So waren 30 Patienten an einem arteriellen Hypertonus erkrankt, 26 Patienten hatten Lipidstoffwechselstörungen, 18 Patienten Diabetes mellitus Typ II und 14 Patienten Adipositas (BMI \geq 30).

3.1.6 Desynchronisation

Als Zeichen der interventrikulären Desynchronisation hatten alle Patienten einen Linksschenkelblock (LSB), davon 43 Patienten einen kompletten, ein Patient einen inkompletten und ein anderer einen intermittierenden. Fünf Patienten hatten zusätzlich einen AV-Block. Dieser war bei einem Patienten intermittierend vom Grad 3, bei den anderen vier Patienten vom Grad 1.

3.1.7 CRT-D Indikation

Für alle Patienten bestand die leitliniengerechte Indikation zur Implantation eines biventrikulären Stimulationssystems aufgrund einer Herzinsuffizienz bei ausgeschöpfter optimaler Herzinsuffizienzmedikation, einer QRS-Breite über 120 ms (bei 44 von 45 Patienten) und einer Ejektionsfraktion EF \leq 35 %. Diese betrug im Mittel 23,6 % \pm 5,3 % (11 – 35 %). Das Zeitintervall zwischen der Implantation des CRT-D Systems und den im Rahmen dieser Arbeit vorgenommenen elektrokardiografischen Messungen betrug im Mittel 11,7 \pm 9,6 Monate (0 - 37 Monate).

Bei 39 Patienten bestand die Indikation zu einem Resynchronisationssystem mit Defibrillatorfunktion (CRT-D System) primärprophylaktisch aufgrund einer EF \leq 35 %. 16 von ihnen hatten zusätzlich einen Myokardinfarkt in der Anamnese, der länger als 40 Tage zurücklag. Bei den übrigen sechs Patienten war eine sekundärprophylaktische ICD-Indikation angegeben. Von diesen hatten drei Patienten anamnestisch anhaltende ventrikuläre Tachykardien, d. h. länger als 30 Sekunden. Die drei verbleibenden Patienten waren im Zustand nach Reanimation, wovon bei einem von diesen Kammerflimmern dokumentiert war.

3.1.8 CRT-D Aggregate

Aufgrund dieser Indikationen waren 30 Patienten mit den Systemen InSync III Marquis 7279, sechs Patienten mit InSync Sentry 7298, weitere sechs Patienten mit InSync Maximo 7304, eine Patientin mit Concerto sowie je eine Patientin mit InSync Marquis 7277 und Maximo 7278 versorgt worden (Tabelle 3).

3.1.9 Linksventrikuläre Elektrodenlage

Die linksventrikuläre Elektrode wurde bei 33 Patienten via Sinus coronarius in eine posterolaterale Position, bei sieben Patienten in eine laterale, bei einem Patienten in eine posteriore und bei drei Patienten in eine anterolaterale Position implantiert. Bei einer Patientin wurde die Elektrode aus anatomischen Gründen chirurgisch epikardial fixiert (Tabelle 3).

Tabelle 3: Übersicht der Patientenaktenrecherche über die Patienten, Aggregate, LV-Elektrodenlage, Grunderkrankung, NYHA-Stadium, QRS-Breite und Ejektionsfraktion (EF) vor der CRT-D Implantation. Der Zeitraum gibt die Zeit zwischen Implantation und Kontrollmessung in Monaten wieder.

Patient Nr.	Alter	Geschlecht	CRT-D Modell	Zeitraum	Elektrodenposition	kardiale Grunderkrankung	NYHA - Stadium	QRS (ms)	EF (%)
1	55	w	7279	23	posterolat	KHK	III	158	15
2	68	w	7279	21	posterolat	DCM	II-III	140	22
3	65	m	7278	19	lateral	KHK	II	140	18
4	62	w	7304	8	anterolat	DCM	II-III	160	27
5	73	m	7279	11	posterolat	KHK	II	180	18
6	52	m	7304	8	posterolat	DCM	II	200	19
7	57	m	7279	7	posterolat	DCM	III	140	18
8	70	m	7304	19	posterolat	KHK	III	160	20
9	68	m	7279	37	posterolat	DCM	III	150	24
10	62	m	7304	25	posterolat	DCM	III	160	20
11	73	m	7279	12	posterolat	KHK	III	230	15
12	47	m	7298	17	lateral	DCM	III	170	20
13	64	w	7298	28	posterolat	DCM	III	140	25
14	68	m	7279	10	posterolat	KHK	III	180	30
15	72	w	7279	7	posterolat	KHK	III	160	34
16	69	m	7279	0	anterolat	KHK	III	160	24
17	61	m	7279	4	posterolat	DCM	II	160	25
18	57	m	7298	31	posterolat	KHK	II	178	30
19	51	w	7279	1	epikardial	DCM	III	160	21
20	75	m	7279	12	lateral	DCM	III	170	24
21	57	w	7279	8	posterolat	KHK	II	160	25
22	79	m	7279	0	posterolat	KHK	III	140	25
23	70	m	7279	3	posterior	DCM	III	150	22
24	61	m	7279	5	posterolat	KHK	I-II	100	35
25	67	m	7279	3	posterolat	DCM	I-II	174	20
26	70	m	7279	12	posterolat	KHK	II-III	140	26
27	72	w	7279	6	posterolat	KHK	III	140	20
28	85	m	7304	11	posterolat	KHK	II-III	160	20
29	73	m	7279	9	posterolat	DCM	III	160	26
30	71	m	7279	1	posterolat	DCM	III	180	20
31	59	w	7298	18	posterolat	DCM	III	150	25
32	67	m	7279	1	posterolat	DCM	III	140	30
33	65	m	7279	13	posterolat	KHK	III	160	24
34	64	m	7298	26	anterolat	KHK	III	160	20
35	65	m	7279	3	posterolat	KHK	III	140	24
36	52	m	7279	33	posterolat	KHK	III	180	30
37	57	m	7279	5	lateral	KHK	II	150	35
38	68	m	7279	10	lateral	KHK	III	160	25
49	72	m	7279	11	lateral	KHK	III	160	11
40	75	w	7277	1	posterolat	DCM	III	160	30
41	57	m	7279	4	posterolat	KHK	II	168	27
42	74	m	7279	9	lateral	KHK	II-III	140	24
43	66	m	7298	24	posterolat	DCM	III	160	20
44	63	w	7304	1	posterolat	KHK	II	170	17
45	74	m	7279	9	posterolat	KHK	I	180	30

3.2 Eigene elektrokardiografische Messungen

Die Ergebnisse der eigenen manuellen Calliper-Vermessungen der verschiedenen für unsere Untersuchungen relevanten elektrokardiografischen Intervalle am BARD EP-Lab sind entsprechend ihrer Beschreibung im Abschnitt Material und Methoden in diesem Abschnitt in Tabelle 4 zusammengefasst. Aus ihrer Messung ergeben sich die folgenden Aussagen:

3.2.1 QRS-Dauer

Die Breite des QRS-Komplexes zum Zeitpunkt der Untersuchungen war bei allen Patienten, außer einem, ohne eigenen Sinusrhythmus am BARD-EP-Lab messbar und hatte einen Mittelwert von $161,8 \pm 21,3$ ms mit einem Minimum von 125 ms und einem Maximum von 202 ms.

3.2.2 Transösophageale Desynchronisationsparameter

Die interventrikuläre Desynchronisation ließ sich bei 44 Patienten mittels der transösophagealen linksventrikulären Ableitung als linksventrikuläres Delay LVCD mit einem Mittelwert von $68,6 \pm 23,3$ ms bei einem Minimum von 24 ms und einem Maximum von 120 ms erfassen. Lediglich bei einem Patienten ohne Eigenrhythmus war diese Messung nicht möglich, da sie die kurzzeitige Abschaltung der biventrikulären Stimulation erfordert hätte.

Das transösophageale intra-linksventrikuläre Delay wurde als Zeitdauer ILVCD zwischen Beginn und Ende der transösophageal erfassten linksventrikulären Deflektion gemessen. ILVCD betrug dabei im Mittel $92,0 \pm 23,7$ ms mit Werten zwischen 44 ms und 146 ms. Diese Messung war bei dem oben genannten Patienten ebenfalls nicht möglich.

3.2.3 Interatriale Leitungszeiten

Die mittels der transösophagealen linksatrialen Ableitung bestimmten interatrialen Leitungszeiten As-LA unter VDD-Stimulation bzw. Ap-LA unter DDD-Stimulation waren bei 44 Patienten im VDD-Modus und bei 45 Patienten im DDD-Modus messbar. Die Dauer von As-LA betrug im Mittel $40,6 \pm 23,1$ ms bei einem Wertebereich von -8 ms bis 100 ms. Die Dauer von Ap-LA betrug im Mittel $125,1 \pm 24,2$ ms mit Werten von

80 ms bis 216 ms.

Für die 44 Patienten mit gültigen Werten für Ap-LA und As-LA ergab sich als Differenz der beiden interatrialen Leitungszeiten für DDD- und VDD-Modus die Dauer der Pace-Sense-Kompensation des optimalen AV-Delays. Sie betrug im Mittel $84,3 \pm 24,6$ ms mit Werten zwischen 48 ms und 164 ms.

Als Besonderheit wurde in einem Fall eine prinzipiell nur unter VDD-Stimulation mögliche „negative“ interatriale Leitungszeit As-LA von -8 ms gemessen. Dies bedeutet, dass aufgrund der individuellen atrialen Elektrodenlage bei diesem Patienten die transösophageale linksatriale Deflektion 8 ms früher als der atriale Sensingmarker erfasst wird. In einem anderen Fall war As-LA aufgrund eines fehlenden Sinusrhythmus und der damit verbundenen Nichtdurchführung der Messungen im VDD-Modus nicht bestimmbar.

Bei der Bestimmung der interatrialen Leitungszeiten im transösophagealen linksatrialen Elektrogramm LAE wurde bei allen 45 Patienten auch die Dauer der transösophagealen linksatrialen Deflektion LAD mit einem Mittelwert von $52,2 \pm 8,5$ ms bei einem Minimum von 32 ms und einem Maximum von 84 ms erfasst.

3.2.4 Telemetrische Zeitintervalle

Die Zeit zwischen dem Ende der linksatrialen Deflektion im transösophagealen linksatrialen Elektrogramm LAE und dem Ende der linksatrialen Deflektion im telemetrisch übertragenen Elektrogramm zwischen der linksventrikulären Spitzenelektrode und der Vena Cava Superior Schock-Elektrode (LVCE) der CRT-D Aggregate wurde für den VDD-Modus bei 44 Patienten als Intervall LAFSin mit im Mittel $0,3 \pm 7,4$ ms (-38 ms bis 10 ms) und für den DDD-Modus bei 35 Patienten als Intervall LAFStim mit im Mittel $1,6 \pm 5,4$ ms (-8 ms bis 14 ms) bestimmt.

Für LAFSin wurde 21-mal ein positiver Wert gemessen, das heißt die linksatriale Deflektion endete zuerst in LAE und dann in LVCE. In neun Fällen endete die linksatriale Deflektion zeitgleich in LAE und LVCE. In 14 Fällen erhielten wir einen negativen Wert, da das Ende der linksatrialen Deflektion zuerst in LVCE und dann in LAE bestimmt wurde.

Für LAFStim wurde zwölfmal ein positiver Wert ermittelt, elfmal endete die P-Welle in LVCE genau mit der linksatrialen Deflektion in LAE und zwölfmal ermittelten wir einen negativen Wert. Während LAFSin in allen Fällen, bei denen eine VDD-Aufnahme möglich war, sicher messbar war, ließ sich LAFStim in 10 Fällen nicht sicher bestimmen, da im DDD-Modus das Ende der P-Welle in LVCE nicht eindeutig identifizierbar war.

3.2.5 Zeitintervalle aus transösophagealem EKG und Oberflächen-EKG

Der Vergleich des Endes der linksatrialen Deflektion im transösophagealen LAE mit dem Ende der P-Welle im Oberflächen-EKG ergab für LAPOSin im VDD-Modus einen Mittelwert von $0,6 \pm 5,9$ ms und für den LAPOSTim im DDD-Modus einen Mittelwert von $0,6 \pm 3,9$ ms. Dies bedeutet für praktische Belange eine Übereinstimmung des Endes der linksatrialen Deflektion in LAE mit dem Ende der P-Welle im Oberflächen-EKG. Während LAPOSTim bei allen 45 Patienten gemessen werden konnte, ließ sich LAPOSin bei dem einen Patienten ohne Eigenrhythmus nicht bestimmen.

In 40 der 45 Fälle ergab sich für LAPOSin ein Intervall von null ms. Dies bedeutet, dass bei der weit überwiegenden Anzahl der untersuchten Patienten im VDD-Modus das Ende der P-Welle im Oberflächen-EKG exakt mit dem Ende der in LAE wiedergegebenen atrialen Aktivität zusammenfiel. Bei einem Patienten mit posterolateraler Lage der linksventrikulären Elektrode hatte LAPOSin einen negativen Wert von -18 ms. In diesem Fall war das Ende der linksatrialen Deflektion zuerst im Oberflächen-EKG und erst 18 ms danach in LAE erkennbar. Bei drei Patienten wich LAPOSin in positive Richtung von Null ab. Dies betraf einen Patienten mit epikardialer, sowie zwei weitere mit posterolateraler linksventrikulärer Elektrodenlage.

Auch für LAPOSTim ergab sich bei 44 der 45 Patienten ein Intervall von null ms. Dies bedeutet, dass auch im DDD-Modus bis auf einen Fall das Ende der P-Welle im Oberflächen-EKG exakt mit dem Ende der in LAE wiedergegebenen linksatrialen Aktivität zusammenfiel. Die einzige Ausnahme betraf denselben Patienten, bei dem bereits LAPOSin einen negativen Wert von -18 ms hatte. Bei ihm wurde LAPOSTim zu -26 ms bestimmt.

3.2.6 Rechtsatriale Wahrnehmungslatenz

Zum Vergleich der zeitlichen Stellung des atrialen Sensingmarkers gegenüber dem Beginn der P-Welle im Oberflächen-EKG bzw. ihrem Beginn im telemetrischen LVCE wurden die Intervalle Pbs-As im Mittel zu $41,9 \pm 16,7$ ms (18 – 114 ms) bzw. PbLVCE-As zu $41,5 \pm 18,3$ ms (18 – 114 ms) bestimmt. Bei 15 Patienten waren beide Intervalle exakt gleich lang, in zwölf Fällen war PbLVCE-As länger und in 15 Fällen war Pbs-As länger. Bei zwei Patienten waren Pbs-As und PbLVCE-As nicht messbar. Bei ihnen war der Beginn der P-Welle sowohl im Oberflächen-EKG als auch in LVCE nicht sicher abgrenzbar. Bei einem weiteren Patienten war der Beginn der P-Welle zwar im

Oberflächen-EKG, jedoch in LVCE nicht klar identifizierbar.

Tabelle 4: Gemessene Zeitintervalle und deren Durchschnittswerte mit Standardabweichung im VDD- und DDD-Modus und ohne Stimulation, angegeben in [ms].

Pat. Nr.	QRS	LVCD	ILVCD	As-LA	Ap-LA	LAD	LAF Sin	LAF Stim	LAPO Sin	LAPO Stim	Pbs-AS	PbLVC E-As
1	138	52	92	24	90	32	4	12	0	0	40	40
2	200	72	146	60	216	38	-38	.	-18	-26	74	74
3	184	30	130	46	132	44	-5	.	0	0	50	50
4	126	30	87	30	112	49	2	-3	0	0	38	30
5	133	36	103	62	141	62	2	.	0	0	36	38
6	202	98	99	33	126	65	-3	-3	0	0	38	34
7	152	88	53	41	100	41	5	.	0	0	40	40
8	156	72	102	46	138	42	4	-2	0	0	32	34
9	142	60	76	10	102	48	4	8	0	0	.	.
10	180	114	66	70	150	50	10	.	34	0	32	36
11	134	56	.	2	.	0	.	.
12	190	58	62	52	120	52	4	0	0	0	44	44
13	132	66	68	36	122	54	0	0	0	0	36	36
14	188	68	92	16	116	66	0	4	0	0	62	58
15	154	58	118	10	130	58	0	0	0	0	70	78
16	162	76	84	30	116	51	8	-6	0	0	38	38
17	166	80	88	24	118	58	2	8	0	0	40	40
18	156	94	74	30	116	46	4	.	0	0	50	50
19	182	102	80	42	102	52	0	.	6	0	50	60
20	165	84	120	52	118	52	-2	-8	0	0	48	52
21	176	40	58	56	118	56	-4	-4	0	0	26	26
22	154	38	118	44	142	58	-4	-2	2	0	64	70
23	172	84	108	36	134	52	0	0	0	0	34	28
24	146	86	94	56	128	44	-2	0	0	0	20	20
25	188	120	110	68	132	50	-2	0	0	0	34	34
26	167	68	84	74	152	84	0	.	0	0	114	114
27	148	44	84	30	80	50	4	.	0	0	44	40
28	140	60	46	68	160	50	4	0	0	0	42	56
29	182	70	44	80	150	45	-2	-4	0	0	38	32
30	176	90	112	100	152	44	-8	0	0	0	18	22
31	136	70	52	10	98	52	10	.	0	0	44	34
32	125	48	108	-8	156	56	-6	8	0	0	46	.
33	154	52	128	62	168	48	-4	-4	0	0	32	38
34	192	100	84	38	124	48	10	10	0	0	32	26
35	142	74	94	22	98	60	0	-2	0	0	34	30
36	162	56	116	42	106	46	0	8	0	0	18	18
37	160	100	64	25	104	56	2	6	0	0	38	38
38	136	46	114	12	140	58	-2	10	0	0	62	60
39	164	90	90	62	116	64	2	-1	0	0	33	30
40	174	72	92	0	106	58	8	0	0	0	34	24
41	194	78	108	8	100	50	-8	14	0	0	36	38
42	128	44	112	40	120	56	2	-2	0	0	42	38
43	156	24	100	64	122	50	4	0	0	0	36	44
44	183	80	106	54	102	50	0	0	0	0	26	24
45	156	46	80	28	124	50	8	8	0	0	36	26
Mittelwert	161,8 ± 21,3	68,6 ± 23,3	92,0 ± 23,7	40,6 ± 23,1	125,1 ± 24,2	52,2 ± 8,5	0,3 ± 7,4	1,6 ± 5,4	0,6 ± 5,9	0,6 ± 3,9	41,9 ± 16,7	41,5 ± 18,3

3.3 Berechnete elektrokardiografische Zeitintervalle

Verschiedene Zeitintervalle wurden aus den Messwerten anderer Intervalle berechnet. Das Zeitintervall As-Pe zwischen dem atrialen Sensingmarker und dem Ende der P-Welle in LVCE betrug bei 44 Patienten im Mittel $93 \pm 23,9$ ms. Es war bei einem Patienten, bei dem aufgrund fehlenden Sinusrhythmus As-LA und LAFSin nicht messbar waren, nicht bestimmbar.

Das Zeitintervall Ap-Pe zwischen dem atrialen Stimulationsmarker und dem Ende der P-Welle in LVCE konnte bei zehn Patienten nicht berechnet werden. Bei ihnen war das Ende der P-Welle in LVCE nicht eindeutig identifizierbar und somit LAFStim nicht messbar. Die Werte der verbleibenden 35 Patienten ergaben einen Mittelwert von $178 \pm 18,7$ ms.

Tabelle 5: Berechnete Zeitintervalle und deren Durchschnittswerte mit Standardabweichung im VDD und DDD-Modus und ohne Stimulation, angegeben in [ms].

Patient Nr.	As-Pe	Ap-Pe
1	60	134
2	60	.
3	85	.
4	81	158
5	126	.
6	95	188
7	87	.
8	92	178
9	62	158
10	130	.
11	.	192
12	108	172
13	90	176
14	82	186
15	68	188
16	89	161
17	84	184
18	80	.
19	94	.
20	102	162
21	108	170
22	98	198
23	88	186
24	98	172
25	116	182
26	158	.
27	84	.
28	122	210
29	123	191
30	136	196
31	72	.
32	42	220
33	106	212
34	96	182
35	82	156
36	88	160
37	83	166
38	68	208
39	128	179
40	66	164
41	50	164
42	98	174
43	118	172
44	104	152
45	86	182
Mittelwert ± Standardabweichung	93 ± 23,9	178 ± 18,7

3.4 Echokardiografische Zeitintervalle

Bei den 24 Patienten, bei denen das optimale AV-Delay durch Simultanregistrierung des transmitralen Flusses und der linksatrialen Ableitung am Echo-Gerät bestimmt wurde, wurde die elektromechanische Determinante des optimalen AV-Delays LA-Vpopt aus der Differenz der echokardiografischen Intervalle LA-EAClong und Vp-EACshort berechnet. Das echokardiografische Intervall LA-EAClong lag bei diesen Patienten im Mittel bei $170,5 \pm 23,8$ ms (118 – 207 ms). Das echokardiografische Intervall Vp-EACshort betrug im Mittel $123,7 \pm 15,1$ ms (100 – 159 ms). Wie zu erwarten war, hatten diese Intervalle stets einen positiven Wert. Die aus ihnen berechnete elektromechanische Determinante des optimalen AV-Delays LA-Vpopt betrug im Mittel $46,8 \pm 21,3$ ms mit Werten zwischen 13 ms und 107 ms (Tabelle 6).

Tabelle 6: Echokardiografisch gemessene Zeitintervalle LA-EAClong und Vp-EACshort in [ms], berechnete elektromechanische Determinante des optimalen AV-Delays nach folgender Gleichung: $LA-Vpopt = LA-EAClong - Vp-EACshort$.

Patient-Nr.	LA-EAClong	Vp-EACshort	LA-Vpopt
1	148	111	37
2	170	118	52
6	118	100	18
7	144	118	26
8	172	159	13
9	181	122	59
10	196	148	48
14	189	130	59
16	170	131	39
20	207	152	55
21	174	133	41
22	162	122	40
27	189	126	63
29	134	110	24
30	152	100	52
32	207	118	89
33	200	137	63
36	177	122	55
38	207	100	107
39	155	130	25
40	170	120	50
41	159	118	41
42	163	126	37
44	148	118	30
Mittelwert ± Standardabweichung	$170,5 \pm 23,8$	$123,7 \pm 15,1$	$46,8 \pm 21,3$

4 Diskussion

4.1 Patientenkollektiv

4.1.1 Alter der Patienten

Die im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Patienten waren im Durchschnitt 66 Jahre alt. Dies entspricht in etwa dem Durchschnittsalter der Patienten in den CRT-Gruppen der großen internationalen Studien, welches in der MUSTIC und MIRACLE Studie bei im Durchschnitt 64 Jahren und in der COMPANION und CARE-HF Studie bei 67 Jahren mit einem Anteil von 67 - 74 % männlicher Patienten lag. Letzterer war mit 76 % bei unseren Untersuchungen etwas höher.

4.1.2 Herzinsuffizienz und CRT

Von unseren Patienten war nach Aktenlage keiner im NYHA-Stadium IV, 33 Patienten waren im Stadium III bzw. II-III, dagegen elf im Stadium II bzw. I-II und einer im Stadium I.

Neuere randomisierte Multicenter-Studien zeigen, dass auch Patienten mit milder Herzinsuffizienz von einer Resynchronisationstherapie profitieren können. So wurden 2008 die Ergebnisse der REVERSE Studie [102] und 2009 die der noch umfangreicheren MADIT-CRT Studie [103] veröffentlicht. In der REVERSE Studie wurden 610 Patienten betrachtet und bezüglich aktivierter und deaktivierter biventrikulärer Stimulation randomisiert. In der MADIT-CRT Studie waren 1820 Patienten auf eine CRT-D und optimale medikamentöse Therapie randomisiert. Die Einschlusskriterien der REVERSE Studie waren NYHA-Stadium I - II, QRS-Breite > 120 ms und EF < 40 %, die der MADIT-CRT Studie waren NYHA I - II, QRS-Breite > 130 ms und EF < 30 %. Beide Studien wiesen auch bei NYHA I - II eine Reduktion der Hospitalisierungsrate und eine Verbesserung der kardialen Hämodynamik nach. Eine Wirkung auf die Mortalität konnte nicht beobachtet werden. Zusätzlich konnte die REVERSE Studie bei Patienten mit milder Herzinsuffizienz aufzeigen, dass es innerhalb von zwölf Monaten zum sogenannten linksventrikulären Reverse Remodeling kommt. Damit kann durch eine CRT die Herzinsuffizienzprogression gebremst und evtl. die Responderrate erhöht werden. In Zukunft könnte die CRT somit nicht nur wie

bisher zur Minderung der klinischen Symptomatik sondern auch präventiv eingesetzt werden.

Die 2010 veröffentlichte Studie RAFT [104] zeigte, dass die CRT auch bei milden Formen der Herzinsuffizienz zu einer Senkung der Mortalität führt. Sie schloss 1798 Patienten mit milder Herzinsuffizienz, einem QRS-Komplex ≥ 120 ms und eine EF ≤ 30 % ein. Die Patienten wurden unter optimaler medikamentöser Therapie auf alleinige ICD-Therapie oder CRT-D randomisiert. Der Beobachtungszeitraum von 40 Monaten war hier deutlich länger als bei vorangegangenen Studien.

Die in die klinische Routine eingehenden Ergebnisse der genannten Studien machen verständlich, dass unter unseren Patienten auch zwölf in den NYHA-Stadien II und I mit einem CRT-System versorgt wurden. Dies deutet darauf hin, dass sich die Indikation zur CRT bei herzinsuffizienten Patienten in den NYHA-Stadien II und I mit ansonsten „klassischen“ Einschlusskriterien allgemein etablieren könnte. Somit kann sich die Indikation einer CRT in den nächsten Jahren über entsprechende Leitlinien erweitern. Optimal wäre es, wenn hiermit auch die Progression der Herzinsuffizienz zu stoppen wäre. Eine sorgfältige Patientenselektion und die hämodynamisch optimale Einstellung der Aggregate erscheinen dennoch unerlässlich, um die Responderrate zu steigern.

4.2 QRS-Dauer

4.2.1 QRS-Dauer und Desynchronisation als Indikation zur CRT

Eine QRS-Verbreiterung tritt bei 30 – 50 % aller herzinsuffizienten Patienten auf [18, 105]. Nach den drei großen multizentrischen, randomisierten CRT-Studien CARE-HF [31], MIRACLE [6] und COMPANION [21] profitierten von einer CRT vor allem die Patienten mit ausgeprägter Verbreiterung des QRS-Komplexes vor CRT-Implantation. Die genannten Studien mündeten in die aktuellen Leitlinien von 2005, nach denen auch 44 unserer 45 Patienten mit einem CRT-System versorgt wurden. Laut Aktenrecherche hatten alle dieser 44 Patienten vor der Implantation eine QRS-Dauer größer als 120 ms bei einem Mittelwert von $159,5 \pm 19,9$ ms.

Studienergebnisse zeigen, dass die QRS-Verbreiterung bei herzinsuffizienten Patienten nur in 70 - 73 % der Fälle mit einer mechanischen ventrikulären Desynchronisation einhergeht. Andererseits weisen aber auch 27 – 51 % der herzinsuffi-

zienten Patienten ohne QRS-Verbreiterung eine mechanische ventrikuläre Desynchronisation auf. Des Weiteren korreliert die QRS-Breite nicht mit dem Ausmaß der mechanischen ventrikulären Desynchronisation [106, 107].

Aufgrund dieser Erkenntnisse wurden in mehreren kleinen monozentrischen Studien auch Patienten mit schmalen QRS-Komplex und echokardiografischem Nachweis einer Desynchronisation mit CRT-Systemen versorgt. Bei ihnen ließ sich ein klinischer Benefit vergleichbar zu Patienten mit breitem QRS-Komplex nachweisen [108-110].

Dem gegenüber konnten 2007 und 2008 die ersten randomisierten multizentrischen Studien Rethinq [111] und ESTEEM-CRT [112] den klinischen Benefit der CRT bei vergleichsweise schmalen QRS-Komplex nicht bestätigen.

Mit diesen unterschiedlichen Ergebnissen werden sowohl die Methoden zur Bestimmung des CRT-Nutzens als auch die gewählten Verfahren zur Bestimmung der mechanischen Desynchronisation infrage gestellt. Auch unter den in dieser Arbeit untersuchten Patienten befindet sich einer mit einer QRS-Breite von 100 ms.

Schlussfolgernd liefert ein verbreiteter QRS-Komplex allein nur einen Hinweis auf das Vorliegen einer mechanischen Desynchronisation, jedoch weniger über ihr Ausmaß. Dies verdeutlicht, warum bei Patienten mit breiterem QRS-Komplex eine mechanische Desynchronisation viel häufiger anzutreffen ist [107].

4.2.2 QRS-Dauer als prädiktiver Parameter der CRT

Viele Studien werden unter dem Ziel durchgeführt, geeignete prädiktive Parameter zu finden, um die Responderrate der CRT zu erhöhen.

PATH-CHF-II [113] und die COMPANION Studie [21] wiesen einen Zusammenhang zwischen der QRS-Breite und der CRT-Response nach. Die PATH-CHF-II zeigte eine Verbesserung der Lebensqualität bei einer QRS-Verbreiterung ab 150 ms. Zwischen 120 und 150 ms konnte sie diesen Effekt jedoch nicht belegen. Die COMPANION Studie zeigte eine Reduktion der Endpunkte Tod und Hospitalisierung ab einer QRS-Breite von 168 ms.

Mehrere Folgestudien allerdings konnten entgegen der drei großen CRT-Studien einen signifikanten Zusammenhang zwischen QRS-Breite vor CRT und der CRT-Response weder klinisch noch morphologisch finden [37, 114-127]. Auch konnte gezeigt werden, dass einer QRS-Verkürzung unter der CRT kein prädiktiver Wert für eine klinische Response zukommt [128].

4.2.3 Einfluss des Reverse Remodeling auf die QRS-Dauer

Bekanntlich kann es unter einer CRT durch ein sogenanntes Reverse Remodeling sowohl zu einer Verkürzung der QRS-Breite kommen als auch zur Verbesserung der Ejektionsfraktion [11, 35, 38-40, 129]. Wie jedoch bereits De Winter et al. [130] zeigten, korrelieren die beiden Größen QRS-Breite und Ejektionsfraktion nicht. Dies war auch bei unseren Patienten der Fall.

Die Beobachtungen an unseren Patienten zeigten, dass nach Abschalten der Stimulation die QRS-Breite gegenüber ihrem zum Implantationszeitpunkt dokumentierten Ausgangswert weiterhin pathologisch erhöht war. In über der Hälfte der Fälle war eine noch größere QRS-Dauer messbar. Bei den 44 vergleichbaren Patienten unserer Messungen betrug die mittlere Veränderung der QRS-Dauer $3,89 \pm 21,61$ ms. Bei 25 Patienten war die QRS-Dauer gegenüber dem zur Implantation herangezogenen Aktenwert nach der Implantation $2 - 60$ ms (Mittelwert: $18,6 \pm 14,6$ ms) breiter, bei 19 Patienten um $4 - 47$ ms (Mittelwert: $15,5 \pm 11,5$ ms) schmaler.

In Bezug auf die Grunderkrankung ergab die nach Implantation vermessene QRS-Dauer unserer 19 DCM-Patienten im Mittel $165,6 \pm 24,3$ ms, bei den 25 KHK-Patienten $158,9 \pm 18,7$ ms bei einem gemeinsamen Durchschnittswert von $161,8 \pm 21,3$ ms. Gegenüber dem Zeitpunkt der Implantation war sie zum Messzeitpunkt nach Implantation bei den DCM-Patienten $6,4 \pm 20,3$ ms und bei den KHK-Patienten $2,0 \pm 22,8$ ms schmaler. Der Unterschied zwischen DCM- und KHK-Patienten bezüglich der QRS-Dauer nach Implantation sowie der Veränderung der QRS-Dauer vor und nach Implantation war nicht signifikant.

Da diese Ergebnisse in unterschiedlichen und möglicherweise zu kurzen Zeiträumen zwischen Implantation und eigenen Messungen erhoben wurden (in 28 Fällen weniger als zwölf Monate), sind sie nicht geeignet, Aussagen über ein Reverse Remodeling und dessen Einfluss auf die QRS-Dauer zu treffen. In der Literatur wurde ein prädiktiver Wert der QRS-Breite ab 145 ms [131] bzw. 170 ms [132] auf das Auftreten eines Reverse Remodeling beschrieben. In Bezug auf die Grunderkrankung belegen einige Studien eine stärkere Verbesserung der Ventrikelfunktion unter CRT bei DCM-Patienten als bei KHK-Patienten [133, 134].

4.3 Transösophageales linksventrikuläres Delay

Während die QRS-Dauer im Oberflächen-EKG das inter- und intraventrikuläre Delay in sich vereint, ermöglicht eine transösophageale Linksherzableitung eine getrennte Betrachtung beider Delays. Aus der Anatomie des Ösophagus gegenüber dem linken Herzen geht allerdings hervor, dass das transösophageal erfassbare interventrikuläre Delay kürzer ausfallen kann als das mittels einer linksventrikulären Elektrode zugängliche linksventrikuläre Delay. In jedem Fall kann aber ein transösophageal gemessenes linksventrikuläres Delay als Mindestmaß für das bei der Implantation der linksventrikulären Elektrode zu erreichende linksventrikuläre Delay genutzt werden. Sein Verfehlen sollte zur Erhöhung der Responderrate der CRT das Aufsuchen einer anderen LV-Elektrodenposition veranlassen [135].

Erste Untersuchungen mit transösophagealen linksventrikulären Ableitungen im Rahmen der CRT gehen auf Heinke et al. [136] zurück. Eine in Zusammenarbeit mit unserer Arbeitsgruppe an der Uni Jena durchgeführte Studie [137] an 36 CRT-Patienten (4 weiblich, 32 männlich, Alter $64,2 \pm 11,5$ Jahre) untersuchte den Stellenwert des transösophagealen linksventrikulären Delays für die Charakterisierung von Respondern bzw. Non-Respondern der CRT. Die 36 Patienten waren durch ein mittleres NYHA-Stadium von $3,0 \pm 0,2$ mit einer Ejektionsfraktion von $25,1 \pm 6,7$ % und QRS-Dauer von $164,6 \pm 38,6$ ms charakterisiert. Bei ihnen wurde das linksventrikuläre Delay in Bezug auf den Beginn der telemetrierten rechtsventrikulären Deflektion gemessen. Die Aussage über eine Response oder Non-Response erfolgte durch den behandelnden und nachsorgenden Arzt.

Bei den 24 Respondern der Studie war der Unterschied zwischen dem transösophageal gemessenen LVCD von $76,8 \pm 23,7$ ms gegenüber dem im telemetrischen Elektrogramm gemessenen LVCDt von $84,7 \pm 37,2$ ms nicht signifikant ($p < 0,389$). Bei ihnen veränderte sich in $21,3 \pm 18$ Monaten das NYHA-Stadium von $3,0 \pm 0,2$ auf $1,9 \pm 0,2$ ($p < 0,001$). Im Unterschied dazu fand sich bei den zwölf Non-Respondern ein signifikanter Unterschied ($p < 0,004$) zwischen dem transösophageal gemessenen LVCD von $70,3 \pm 27,9$ ms gegenüber dem im telemetrischen Elektrogramm gemessenen LVCDt von $34,4 \pm 27,4$ ms. Bei diesen Patienten konnte somit das transösophageal gemessene Intervall LVCD bei der Positionierung der linksventrikulären Elektrode nicht erreicht werden. Im Beobachtungszeitraum von $10,7 \pm 8$ Monaten änderte sich ihr NYHA-Stadium lediglich von $2,9 \pm 0,2$ auf $2,7 \pm 0,3$ ($p = 0,04$). Hieraus wurde geschlossen, dass aus dem Verfehlen des als

Mindestzielwert angesehenen transösophageal gemessenen Intervalls LVCD ein prädiktiver Wert für eine Non-Response der CRT abgeleitet werden kann.

Das transösophageal gemessene Intervall LVCD unserer 44 herzinsuffizienten Patienten betrug im Mittel $68,6 \pm 23,3$ ms (24 – 120 ms) und lag damit in der Größenordnung der von Heinke et al. gemessenen Werte. Da Verlaufsuntersuchungen nicht Gegenstand dieser Arbeit waren, sind Aussagen zum LVCD in Bezug auf eine Response oder Non-Response bei unseren Patienten nicht möglich. Ein Ergebnis dieser Arbeit ist jedoch, dass unabhängig von der Dauer des QRS-Komplexes in dem von uns betrachteten Patientengut die Indikation zur CRT bei 44 der 45 Patienten (98 %) mit einem transösophagealen LVCD größer als 30 ms bzw. bei 42 der 45 Patienten mit LVCD größer als 35 ms und bei 40 der 45 Patienten mit LVCD größer als 40 ms verknüpft war.

4.3.1 Transösophageales linksventrikuläres Delay und QRS-Dauer

Betrachtet man nun die Beziehung des transösophageal gemessenen elektrokardiografischen Delays LVCD zur QRS-Dauer, konnten wir, wie bereits 2010 auch Ismer et al. ($k = 0,49$, $p = 0,001$) [138], eine Korrelation von $k = 0,49$ ($p = 0,001$) dieser beiden Intervalle feststellen (Abb. 15). Im Vergleich dazu konnten Rouleau et al. [139] ebenfalls eine Korrelation des mechanischen interventrikulären Delays mit der QRS-Dauer nachweisen.

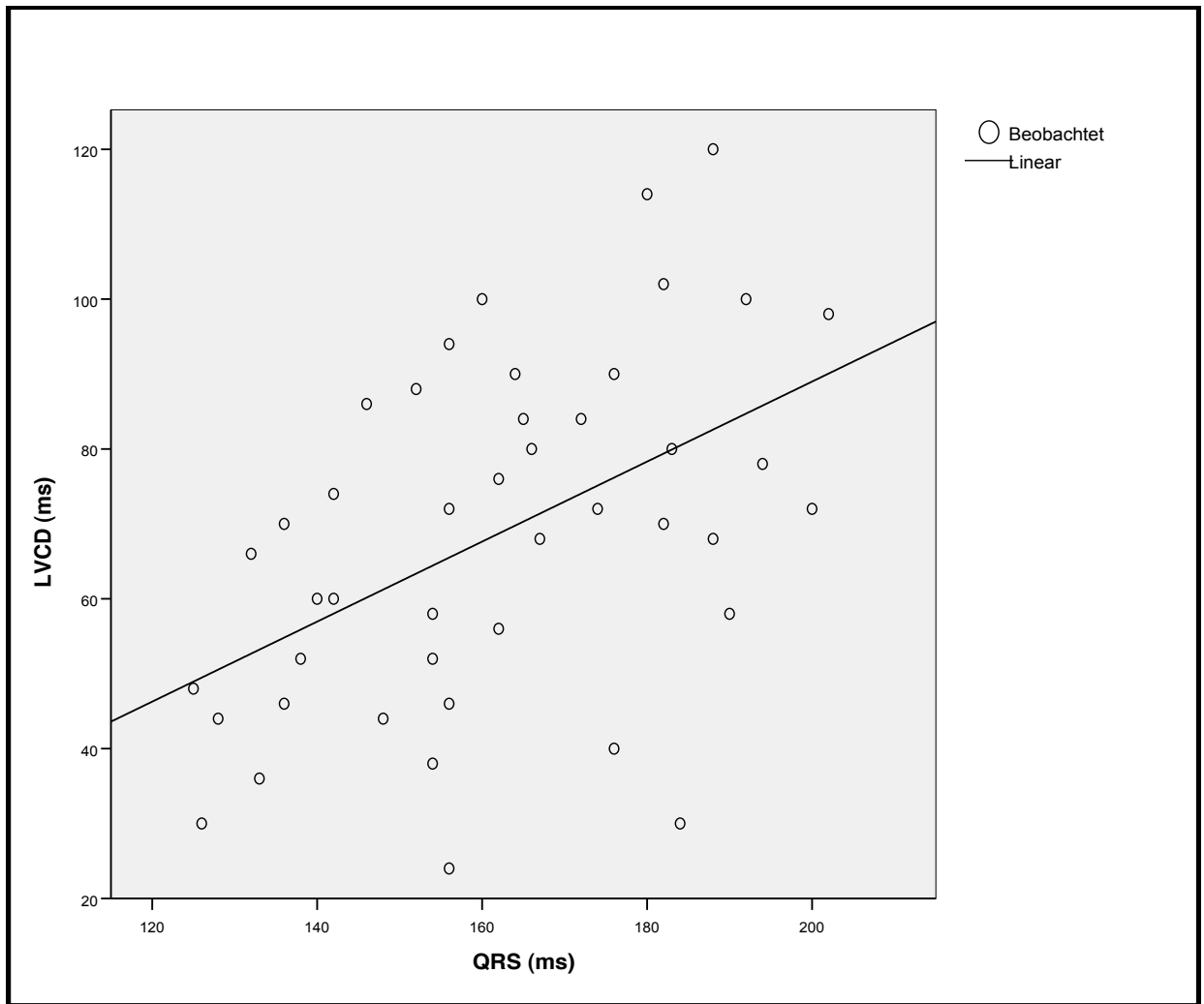


Abb. 15: Darstellung der Beziehungen zwischen LVCD und QRS-Dauer unserer 44 Patienten. Für dieselbe QRS-Dauer fällt die herznäher gemessene linksventrikuläre Leitungsverzögerung für unterschiedliche Patienten unterschiedlich aus.

Tabelle 7 verdeutlicht den in Abb. 15 gezeigten Zusammenhang zwischen den von uns gemessenen QRS-Breiten und dem transösophagealen LVCD unserer 44 Patienten. Innerhalb der konstanten Spannweiten für die QRS-Dauer von 20 ms finden sich Unterschiede im Intervall LVCD von bis zu 90 ms.

Tabelle 7: Vergleich der QRS-Dauer mit den zugehörigen LVCD-Intervallen.

QRS-Dauer (ms)	LVCD Mittelwert \pm Standardabweichung (ms)	LVCD Spannweite (ms)	Patientenanzahl (n)
120 - 139	49,0 \pm 13,6	30 - 70	8
140 - 159	61,2 \pm 20,9	24 - 94	13
160 - 179	76,4 \pm 17,0	40 - 100	11
180 - 199	82,0 \pm 27,6	30 - 120	10
200 - 219	85,0 \pm 18,4	72 - 98	2

Rouleau et al. [139] konnten zudem noch zeigen, dass das interventrikuläre mechanische Delay bei Patienten mit einer QRS-Dauer von mehr als 150 ms typischerweise über 40 ms verlängert ist. Diese Aussage konnten wir bei 28 von 31 unserer Patienten mit QRS-Dauer > 150 ms im Prinzip bestätigen. Mit einer QRS-Dauer von im Mittel $172,5 \pm 15,1$ ms (Spannweite von 152 – 202 ms) haben diese Patienten ein LVCD von im Mittel $74,3 \pm 23,7$ ms (24 - 120 ms). Die drei Ausnahmen betreffen Patienten mit einem transösophagealen Intervall LVCD von 38 ms bei einer QRS-Dauer von 154 ms, 30 ms bei einer QRS-Dauer von 184 ms und 24 ms bei einer QRS-Dauer von 156 ms. Andersherum streut das LVCD bei den Patienten mit einer QRS-Dauer zwischen 120 – 150 ms von 30 – 86 ms. Diese Ausnahmen zeigen, dass ein verbreiteter QRS-Komplex nicht zwangsläufig mit einem linear anwachsenden transösophagealen Intervall LVCD verknüpft sein muss. Andererseits kann in Fällen einer anterolateralen Lage des desynchronisierten Bereiches des linken Ventrikels dieser aufgrund seiner anatomischen Lage gegenüber dem Ösophagus mit einer Ösophaguselektrode nicht erreicht werden. Hier sind weitere Untersuchungen nötig, die den Wert der transösophagealen linksventrikulären Elektrografie für die CRT konsolidieren. Auch in diesen Fällen bleibt der Vorteil über die Kenntnis eines präoperativ bestimmten transösophagealen LVCD als Mindestintervall für die Platzierung der LV-Elektrode bestehen.

Zwischen dem transösophageal gemessenen Intervall ILVCD, welches die Dauer der linksventrikulären Deflektion repräsentiert, und der gemessenen QRS-Dauer konnten wir keine Beziehung ($k = 0,12$, $p = 0,43$) feststellen. Ismer et al. berichteten über eine geringe Korrelation beider von $k = 0,33$ bei CRT-Patienten [138]. Die Summe der beiden ventrikulären transösophagealen Intervalle LVCD und ILVCD könne im Oberflächen-EKG mit der QRS-Breite korrelieren. Dies ergab sich mit $p = 0,001$ und $k = 0,488$.

Zusammenhänge zwischen der Dauer der Intervalle LVCD oder ILVCD sowie ihrer Summe und der Ejektionsfraktion konnten nicht gefunden werden.

Auch in Bezug auf die Grunderkrankungen DCM und KHK waren für die Dauer von LVCD und ILVCD bei unserem Patientengut keine signifikanten Unterschiede festzustellen. Die Dauer von LVCD betrug für alle 44 Patienten im Mittel insgesamt $68,6 \pm 23,3$ ms, bei den 19 DCM-Patienten $75,3 \pm 25,2$ ms und bei den 25 KHK-Patienten $63,5 \pm 20,9$ ms.

Für die Dauer des Intervalls ILVCD fanden wir für alle Patienten im Mittel $92,0 \pm 23,7$ ms, bei den 19 DCM Patienten $88,0 \pm 65,6$ ms, bei den 25 KHK-Patienten

95,0 ± 21,2 ms. Zusammen mit der Tatsache, dass sich auch die QRS-Breiten der DCM-Patienten mit 165,6 ms von denen der KHK-Patienten mit 158,9 ms nicht signifikant unterscheiden, bestätigen diese Ergebnisse verschiedene Studien [133, 140, 141], welche darüber hinaus zeigten, dass herzinsuffiziente Patienten ischämischer wie auch nicht-ischämischer Genese vergleichsweise gut auf die CRT ansprechen.

4.3.2 Transösophageales linksventrikuläres Delay als prädiktiver Parameter der CRT

Während einige Studien verschiedenen Echoparametern einen prädiktiven Wert hinsichtlich des klinischen Erfolges bei CRT zuschreiben [114, 123, 142-146], bestreiten andere Studien [127, 147] diesen. Die PROSPECT Studie zeigte 2008 sogar, dass kein einziger von zwölf konventionellen wie auch Gewebe-Doppler-basierten Echoparametern prädiktiven Charakter für eine klinische Verbesserung bzw. eine signifikante endsystolische Volumenreduktion unter CRT hatte. Diese Ergebnisse berechtigen die Suche nach anderen Parametern mit einem aussagekräftigen Wert für eine erfolgsversprechende Indikation zur CRT. Da die QRS-Breite allein die elektrische und mechanische Desynchronisation nur unvollkommen widerspiegelt, ist die Suche nach anderen elektrokardiografischen Parametern sinnvoll.

Um direktere Angaben über das Ausmaß der Desynchronisation zu erhalten, suchten wir eine einfach anwendbare semi-invasive Methode. Die Nutzung der transösophagealen linksventrikulären Ableitung erschien uns aufgrund der direkten Nähe der Ableitpunkte zum linken Herzen sinnvoll.

Transösophageale elektrokardiografische Messungen sind risikoarm, schnell, kostengünstig, ohne Strahlenbelastung und semi-invasiv durchführbar. Nach den obigen Ergebnissen versprechen sie gegenüber der echokardiografisch bestimmten, mechanischen Desynchronisation eine Alternative zur Erfassung der interventrikulären Desynchronisation. Weitere Studien müssen sichern, ob und unter welchen Nebenbedingungen (Kombinationen mehrerer Parameter/ Verfahren) auch ein prädiktiver Wert in Bezug zur CRT-Response abgeleitet werden kann. Sofern sich aus weiteren Untersuchungen valide cut-off Werte für das transösophageale linksventrikuläre Delay LVCD bestätigen lassen, die bereits präoperativ einen Hinweis auf den Erfolg einer CRT geben könnten, wäre die transösophageale linksventrikuläre Elektrokardiografie eine sehr einfache, in die Entscheidungsfindung zur CRT einbeziehbare Methode.

4.4 Transösophageale Bestimmung implantatbedingter interatrialer Zeitintervalle

Die P-Welle im Oberflächen-EKG spiegelt die komplette atriale Aktivität wider. Die physiologische Erregung beider Vorhöfe ist bei Herzgesunden nach 90 – 100 ms beendet. Dies korreliert mit den mittels verschiedener Methoden invasiv bestimmten interatrialen Leitungszeiten [67, 148, 149]. Eine P-Wellendauer von über 120 ms spricht für eine abnorme interatriale Leitungszeit.

Im Gegensatz zu diesen Werten sind die von uns bestimmten interatrialen Leitungszeiten an ein Implantat gebunden. Sie geben nämlich die Dauer der interatrialen Leitung in Bezug auf einen vom Implantat generierten Zeitpunkt wieder. Dieser ist entweder der Moment der vom Implantat erfassten rechtsatrialen Deflektion (VDD-Modus) oder der des von ihm abgegebenen rechtsatrialen Stimulus (DDD-Modus) am Ort der rechtsatrialen Elektrode. Diese implantatbedingten interatrialen Leitungszeiten enden mit dem Beginn der transösophageal erfassten linksventrikulären Deflektion. Letztere spiegelt nach invasiven elektrophysiologischen Untersuchungen die Erregung des mittleren linken Vorhofs wider [148, 150].

Während invasiv im Rahmen elektrophysiologischer Untersuchungen bestimmte interatriale Leitungszeiten, gemessen vom Beginn der P-Welle im Oberflächen-EKG bis zum Beginn der linksatrialen Deflektion an einer distalen Coronarsinus-Elektrode, im Bereich zwischen 60 - 85 ms liegen, ist das von uns via Implantat und transösophagealer Ableitung im VDD-Modus gemessene Intervall As-LA im Mittel aller 44 Patienten nur $40,6 \pm 23,1$ ms lang. Dieser Unterschied ergibt sich daraus, dass der Beginn einer über das Implantat erfassten rechtsatrialen Erregung nicht am Sinusknoten, sondern aufgrund der individuellen, sinusnotenfernen Lage der rechtsatrialen Elektrode später, d. h. auf dem Wege der atrialen Erregung, erfasst wird. Eine Unterscheidung der Dauer der interatrialen Zeitintervalle bei Patienten mit den Grunderkrankungen DCM und KHK brachte keinen signifikanten Unterschied. In der DCM-Gruppe mit 19 Patienten betrug As-LA $42,1 \pm 28,1$ ms und in der KHK-Gruppe mit 25 Patienten $39,4 \pm 19,1$ ms.

Im DDD-Modus stellt das Intervall Ap-LA vom Beginn des rechtsatrialen Stimulus bis zum Beginn der transösophagealen linksatrialen Deflektion die implantatbedingte interatriale Leitungszeit dar. Diese beträgt im Mittel aller 45 Patienten $125,1 \pm 24,2$ ms. Für die Grunderkrankung DCM fand sich im Mittel eine Dauer von $128,2 \pm 28,1$ ms, bei der KHK-Gruppe $122,9 \pm 21,1$ ms. Damit ergibt sich in beiden Modi kein signifikanter Unterschied der interatrialen Leitungszeit zwischen DCM- und KHK-Gruppe.

4.4.1 Einflussfaktoren auf die interatrialen Zeitintervalle

Die Dauer der transösophageal gemessenen interatrialen Leitungszeit ist wesentlich von drei Faktoren abhängig. Dies sind die Leitungseigenschaften der atrialen Strukturen, die atriale Elektrodenlage und die Vorhofgröße.

Leitungseigenschaften und Vorhofgröße sind eng miteinander verbunden. Sie verändern sich mit dem Alter des Patienten und bei verschiedenen Erkrankungen. Verschiedene Studien zeigen, dass es im Alter durch ein atriales Remodeling sowohl zur Verlängerung der interatrialen Leitungszeit als auch der P-Wellendauer kommt [151-154]. Allerdings betrachteten diese Studien nur verschiedene Altersgruppen zu einem bestimmten Zeitpunkt, ohne der Entwicklung der P-Wellendauer mit dem Patientenalter nachzugehen.

Zu der Frage, inwieweit ein Reverse Remodeling unter einer CRT [155, 156] das altersbedingte und krankheitsbedingte Remodeling kompensiert und sich das initial eingestellte optimale AV-Delay ändert, kann auch mit dieser Arbeit nicht Stellung genommen werden, da keine Verläufe betrachtet wurden. Wie eine follow-up Studie bei Herzgesunden 2009 zeigte, ändert sich die P-Wellendauer und somit die interatriale Leitungszeit innerhalb von drei Jahren kaum [157]. Follow-up Studien mit herzinsuffizienten Patienten wurden bisher nicht durchgeführt. Schlussfolgernd sollte eine erneute Überprüfung der interatrialen Leitungszeit zur AV-Delay Einstellung spätestens bei klinischer Verschlechterung, deutlicher Veränderung des linksatrialen- sowie linksventrikulären Durchmessers [158] und auch bei Umlagerungen der rechtsatrialen Elektrode erfolgen.

Die in dieser Arbeit betrachtete chronische Herzinsuffizienz führt zu einem anatomischen und strukturellen atrialen Remodeling, das durch atriale Fibrose und Dilatation gekennzeichnet ist und welches letztendlich zu Veränderungen der interatrialen Leitungszeit führt [159]. Im Vergleich zu Herzgesunden beschrieben Pala et al. [160] eine signifikante Verlängerung der interatrialen Leitungszeit bei herzinsuffizienten Patienten mit Dilatativer Kardiomyopathie. Eine linksatriale Dilatation ist demnach ein Prädiktor für einen Anstieg der interatrialen Leitungszeit [160]. Raybaud et al. beschreiben in diesem Zusammenhang eine hochsignifikante Korrelation von $p = 0,0006$, $k = 0,39$ zwischen der Dauer der interatrialen Leitungszeit und der Größe des linken Vorhofs [161]. Auch Leier et al. stellten eine erhöhte interatriale Leitungszeit bei dilatiertem linken Vorhof fest [148]. Diese Betrachtungen

legen nahe, dass eine die chronische Herzinsuffizienz begleitende Vergrößerung der Vorhöfe zu einer Verlängerung der Dauer der interatrialen Leitungszeit führen kann.

Zur Abhängigkeit der interatrialen Leitungszeit von der Elektrodenlage zeigten Hartung et al. [162], dass eine atriale Stimulation bei vorher physiologischen interatrialen Leitungszeiten unabhängig von der Vorhofelektrodenlage immer zu einer Verlängerung der interatrialen Leitungszeit und P-Wellendauer führt, wobei das Ausmaß abhängig von der Elektrodenlage ist. Verschiedene Studien [163, 164] legten dar, dass eine rechtsatriale Elektrodenplatzierung an das posteriore Vorhofseptum zu einer signifikanten Reduktion der P-Wellendauer und somit auch der interatrialen Leitungszeit führt, was hingegen bei einer Stimulation im hohen lateralen rechten Vorhof nicht zu erwarten ist. Bailin et al. [165] wiesen nach, dass auch durch eine Elektrodenlage am anterioren proximalen Septum, nahe dem Bachmann-Bündel, eine signifikante Reduktion der P-Wellendauer erzielt werden konnte. Aufgrund dieser Ergebnisse und auch mit dem Wissen, dass die physiologische Vorhoferregung septumnah beginnt, sollte stets eine atriale septumnahe Elektrodenplatzierung angestrebt werden, damit es zu keiner interatrialen Leitungsverzögerung kommt und die Vorhöfe annähernd physiologisch kontrahieren. Da eine septale Platzierung jedoch nicht immer umsetzbar ist und die Elektrodenlagen und folglich die interatrialen Leitungszeiten interindividuell stark variieren, ist es wichtig, die interatriale Leitungszeit individuell zu bestimmen, um durch die Verlängerung der interatrialen Leitungszeit keine Linksherz AV-Desynchronisation zu erhalten [49, 166-170]. Am Beispiel eines unserer Patienten mit negativer interatrialer Leitungszeit im VDD-Modus wird verdeutlicht, wie stark diese Werte streuen können.

4.4.2 Einfluss der interatrialen Zeitintervalle auf die Ejektionsfraktion

Bei unseren Patienten prüften wir den Zusammenhang zwischen dem implantatbedingten interatrialen Zeitintervall As-LA und der Ejektionsfraktion. Da sich kein signifikanter Unterschied der interatrialen Leitungszeit zwischen der DCM- und KHK-Gruppe fand, wurde dabei das Gesamtkollektiv betrachtet. Die Ejektionsfraktion betrug in der KHK-Gruppe im Mittel $23,9 \pm 6,4$ ms und in der DCM-Gruppe $23,1 \pm 3,6$ ms. Somit besteht auch hier kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Das im VDD-Modus gemessene Intervall As-LA korreliert nach Pearson mit $-0,428$ bei einer Signifikanz von $p = 0,004$ negativ mit der Ejektionsfraktion (Abb. 16). Diese Korrelation

($k = -0,026$ und $p = 0,866$) fand sich für Ap-LA im DDD-Modus bei unseren Patienten nicht (Abb. 17). Dieses ist insofern erklärbar, als im DDD-Modus die interatriale Leitungszeit mit dem Stimulus am jeweiligen Ort der atrialen Elektrode beginnt und somit gegenüber der Situation bei Vorhofwahrnehmung einen unphysiologischen Verlauf nimmt.

Betrachtet man die Pathophysiologie, lassen sich diese Zusammenhänge zwischen interatrialer Leitungszeit, Ejektionsfraktion und Vorhofdilatation gut erklären. Bei der DCM kommt es zu einer Dilatation der Ventrikel. Konsekutiv entsteht eine relative Mitralinsuffizienz, was zu einer Dilatation des linken Vorhofs führt. Systolische Verkürzungsfraktion und verminderte Ejektionsfraktion sowie Verlängerung des interatrialen Zeitintervalls As-LA bilden somit eine logische Folge. Auch bei der KHK kommt es aufgrund des Remodelings zur Dilatation der Ventrikel und Vorhöfe und folglich zu einer verlängerten interatrialen Leitungszeit und verminderten Ejektionsfraktion. Der von uns beobachtete Zusammenhang wird in verschiedenen Studien [171], u. a. eingeschränkt auf DCM Patienten von Pala et al. [160], bestätigt.

Da die interatriale Leitungszeit die ausschlaggebende Determinante des optimalen AV-Delays ist, welche, wie oben gezeigt, negativ mit der Ejektionsfraktion korreliert, könnte man jene als groben Anhaltspunkt zur Einstellung des optimalen AV-Delays heranziehen. Hierzu wären jedoch weitere Studien erforderlich.

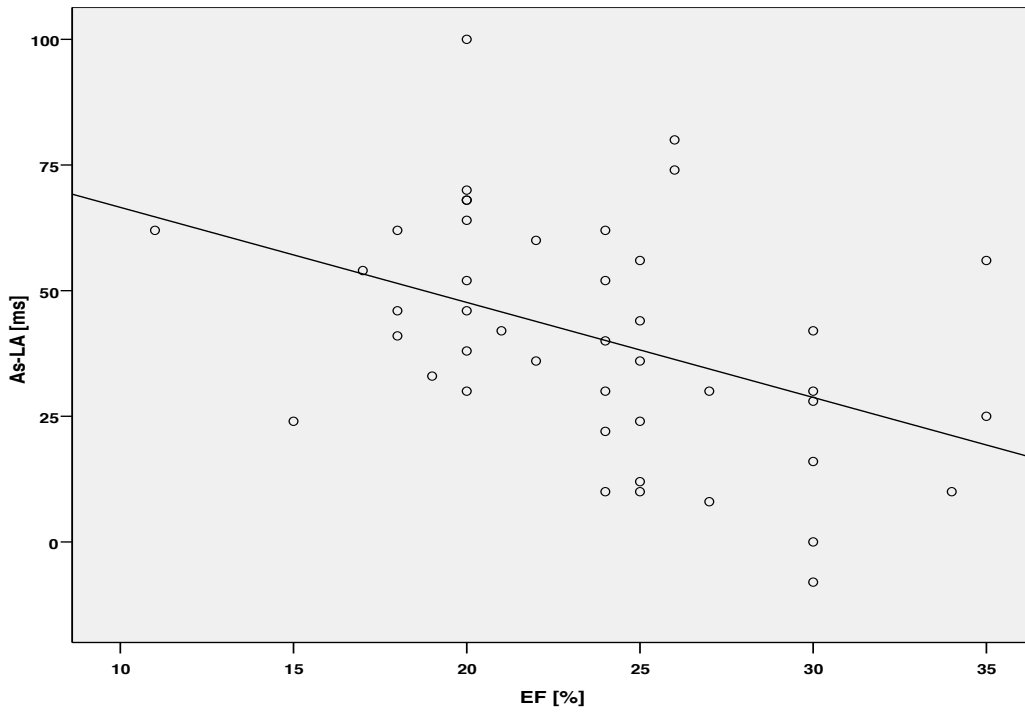


Abb. 16: Darstellung der negativen Korrelation zwischen As-LA und der EF.

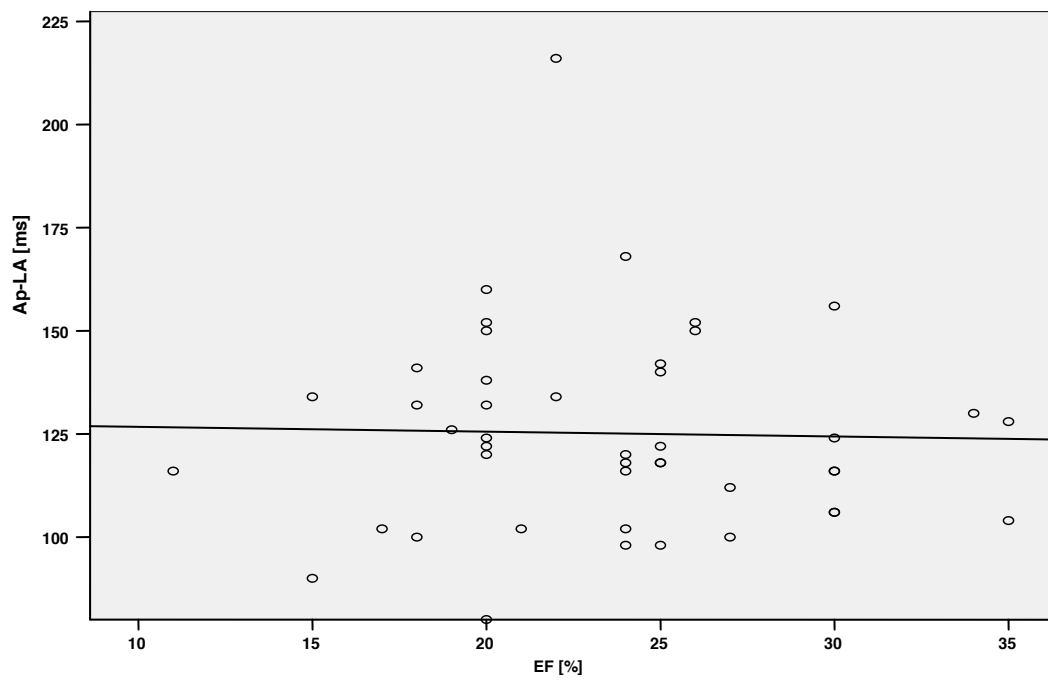


Abb. 17: Darstellung der Korrelation zwischen Ap-LA und der EF.

4.4.3 Nutzen der interatrialen Zeitintervalle zur Einstellung des optimalen AV-Delays

Einige Studien [75, 172, 173] zeigten, dass das optimale AV-Delay mit steigender Frequenz sowohl bei Gesunden als auch bei CRT-Patienten kürzer wird. CRT-Implantate tragen dieser Erkenntnis durch Bereitstellung einer frequenzabhängigen Verkürzung des AV-Delays Rechnung. Sofern diese Option programmiert wird, muss die Steilheit der AV-Delay Verkürzung bekannt sein und bei der Programmierung berücksichtigt werden. Da das individuelle interatriale Zeitintervall nicht durch Aktivität und sympathische Stimulation beeinflusst wird und das optimale AV-Delay stets länger oder höchstens genauso lang wie die interatriale Leitungszeit sein kann, darf ihr Wert auch bei einer frequenzabhängigen Verkürzung des AV-Intervalls nicht unterschritten werden. Sofern ein frequenzabhängiges AV-Delay bei CRT-Patienten überhaupt begründet ist, gibt die Dauer des interatrialen Zeitintervalls somit einen wichtigen Anhaltspunkt für seine minimale Dauer an [174-177].

Im Rahmen einer AV-Delay Optimierung ist es von Vorteil, die interatriale Leitungszeit sowohl im VDD- als auch im DDD-Modus zu bestimmen. In diesem Fall können die Pace-Sense-Kompensation sofort individuell programmiert und adverse Effekte durch eine Fehleinstellung vermieden werden. Die starken interindividuellen Schwankungen der Pace-Sense-Kompensation werden in unserem Patientengut durch eine Spanne von 48 bis 164 ms belegt. Dies bedeutet, dass ein fixer Wert für diese Größe nicht angemessen ist. Bei bekannter Lageabhängigkeit dieser Größe wird ein bei septaler Vorhofelektrodenlage geringster Wert beschrieben [178, 179].

4.5 IEGM-basierte Bestimmung implantatbedingter interatrialer Zeitintervalle

Das Ende der interatrialen Leitungszeiten wurde von uns nach dem allgemein üblichen elektrophysiologischen Vorgehen durch den Beginn der Hochpass-gefilterten Deflektion in der auf das mittlere linke Atrium fokussierten transösophagealen Ableitung erfasst. Im Hinblick auf unsere Suche nach einer Möglichkeit zur Messung interatrialer Leitungszeiten über das Implantat scheidet dieses Vorgehen aufgrund des Fehlens einer rein linksatrial fokussierten Ableitung aus.

Es waren deshalb zunächst grundsätzliche Überlegungen notwendig, welche von Implantaten bereitgestellte Ableitungen überhaupt für eine Vermessung der Dauer der atrialen Aktivität infrage kommen. Im Gegensatz zu den anderen Elektroden biventrikulärer Systeme erschien uns die Ableitung zwischen der linksventrikulären Spitzenelektrode und einer Vena Cava Superior Schock-Elektrode bei implantierbaren CRT-Defibrillatoren am günstigsten. Im Vergleich zu allen anderen möglichen Elektrodenkombinationen schließt diese den rechten und linken Vorhof am besten ein. Dies gilt insbesondere vor dem Hintergrund, dass die Lage der linksventrikulären Spitzenelektrode interindividuell verschieden ist, während die Vena Cava Superior Schock-Elektrode eine interindividuell vergleichbare, sinusknotennahe Position einnimmt.

Die Auswahl dieser Ableitung beschränkte unsere Untersuchungen auf bestimmte Medtronic-Implantate, da derzeit nur diese die Auswahl eines telemetrischen Elektrogramms zwischen linksventrikulärer Spitzenelektrode (LVtip) und Vena Cava Superior Schock-Elektrode (SVC) ermöglichen, falls letztere implantiert wurde. In diesen Fällen bietet das LVtip-SVC-Elektrogramm, welches in dieser Arbeit als LVCE bezeichnet wird, die Ableitung eines Vorhofsignals, welches in seiner Morphologie der P-Welle im Oberflächen-EKG ähnlich ist. Da diese „P-Welle“ weder eine Trennung in einen rechts- und linksatrialen Anteil noch die Erfassung des Beginns des linksatrialen Anteils ermöglicht, kommt für eine Zeiterfassung der Vorhofaktivität in LVCE nur ihr Ende infrage.

Unter diesem Umstand war für einen Vergleich mit den transösophageal messbaren interatrialen Leitungszeiten zu prüfen, ob das Ende der „P-Welle“ in LVCE mit dem Ende der linksatrialen Deflektion im transösophagealen Elektrogramm zusammenfällt. In diesem Fall ließen sich die via LVCE erfassten interatrialen Zeitintervalle mit den transösophageal gemessenen unter Berücksichtigung der Dauer der transösophagealen linksatrialen Deflektion LAD zwischen Beginn und Ende der Deflektion in der Ösophaguselektrode vergleichen.

Zum Vergleich der P-Wellenenden in LVCE und LAE maßen wir das Intervall LAFsin in VDD- und LAFstim in DDD-Modus. Da das Ende der atrialen Aktivität in LVCE im VDD-Modus mit im Mittel nur $0,3 \pm 7,4$ ms und im DDD-Modus mit im Mittel nur $1,6 \pm 5,4$ ms später endet, kann davon ausgegangen werden, dass beide Enden im Mittel zusammenfallen.

Auf eine Prüfung der Abhängigkeit von LAD zur Ejektionsfraktion konnte mit einer Korrelation nach Pearson von $k = -0,012$ und einer Signifikanz von $p = 0,94$ diese verneint werden. Die Prüfung auf eine Abhängigkeit von LAD zur kardialen

Grunderkrankung hin ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen der DCM- und KHK-Gruppe, so dass wir in der Bestimmung des optimalen AV-Delays die zwei Patientengruppen nicht getrennt betrachteten.

4.6 Vorschlag für einen neuen IEGM-basierten Algorithmus zur AV-Delay Optimierung

Die von uns bestimmte Dauer der gefilterten transösophagealen linksatrialen Deflektion LAD von im Mittel $52,2 \pm 8,5$ ms bei CRT-Patienten bestätigt den bereits früher von Placke et al. bei AV-Block Patienten mit 50 ms publizierten Wert [79]. In Anlehnung an die für CRT-Patienten von der Rostocker Arbeitsgruppe vorgeschlagene Formel für das approximierte hämodynamisch optimale AV-Delay $AVD = IACT + 50$ ms lässt sich dieses Ergebnis für die Entwicklung einer implantat- bzw. programmerbasierten AV-Delay Approximation nutzen, bei der der Zeitpunkt für das Ende der „P-Welle“ in LVCE erfasst wird:

Unter Zugrundelegung einer mittleren Dauer der transösophagealen linksatrialen Deflektion von etwa 50 ms und der Übereinstimmung ihres Endes mit der „P-Welle“ in LVCE endet die transösophageal gemessene interatriale Leitungszeit im Mittel 50 ms vor dem Ende der „P-Welle“ (Pe) in LVCE. Entsprechend der obigen Approximationsformel ergibt sich somit das approximierte hämodynamisch optimale AV-Delay bei CRT-Patienten im Mittel 50 ms später.

Das Hauptergebnis dieser Arbeit ist die Tatsache, dass sich aus diesen Untersuchungen die transösophageale AV-Delay Approximation für CRT-Patienten $AVD = IACT + 50$ ms auf die durch das Ende der „P-Welle“ in LVCE charakterisierten Messgrößen übertragen lässt. Wegen der mittleren Dauer der transösophagealen linksatrialen Deflektion LAD von etwa 50 ms ergibt sich folglich aus $AVD = IACT + 50$ ms ($SAV = As-LA + 50$ ms, $PAV = Ap-LA + 50$ ms) mit dem Ende der P-Welle in LVCE (Pe) die AV-Delay Approximation für den VDD-Modus (Abb. 18) aus:

SAV = As-Pe

und für den DDD-Modus (Abb. 19) aus:

PAV = Ap-Pe.

Diese Approximation ist insofern berechtigt, als die Intervallsummen für den VDD-Modus As-LA + LAD von im Mittel $92,7 \pm 23,9$ ms und im DDD-Modus Ap-LA+LAD $177,4 \pm 25,6$ ms gegenüber As-Pe bei allen 45 Patienten bzw. Ap-Pe bei 35 Patienten um lediglich $0,3 \pm 7,4$ ms bzw. $1,6 \pm 5,4$ ms differierten. Dass im DDD-Modus das „P-Wellenende“ in LVCE nur bei 35 der 45 Patienten klar identifizierbar war, ist einerseits durch die Beeinflussung des LVCE durch die Amplitude des im Voltbereich liegenden und somit um einen Faktor von 1000 gegenüber der atrialen Deflektion größeren atrialen Stimulus zu erklären. Andererseits dürfte sich die geringe Abtastrate sowie Amplitudenauflösung des telemetrierten LVCE nachteilig auf die Erkennbarkeit auswirken.

Ungeachtet dieser Einschränkung konnten wir in dieser Arbeit zeigen, dass für unser Patientenkollektiv das Ende der transösophagealen linksatrialen Aktivität im VDD- und DDD-Modus zeitlich mit dem Ende der „P-Welle“ in LVCE zusammenfällt und dieser Zeitpunkt als Ende des AV-Delays die Auslösung des ventrikulären Stimulus triggern kann.

Dieses Ergebnis legte die Frage nahe, ob es ebenfalls möglich ist, das Ende der P-Welle im Oberflächen-EKG als Trigger für den ventrikulären Stimulus zu nutzen. Tatsächlich betrug die Differenz des Endes der P-Welle im Oberflächen-EKG zu dem in LVCE im VDD-Modus (bestimmt durch die Differenz aus LAFSin und LAPOSin) im Mittel lediglich $0,25 \pm 6,6$ ms ($-24 - 10$ ms) und im DDD-Modus (bestimmt durch die Differenz von LAFStim und LAPOSTim) nur $1,63$ ms $\pm 5,4$ ms ($-8 - 14$ ms).

Somit könnte bei Patienten mit CRT-Systemen in den Fällen, in denen alle anderen Methoden aus verschiedensten Gründen nicht infrage kommen, das AV-Delay wenigstens grob individualisiert werden, indem seine Programmierung in der Weise erfolgt, dass der Zeitpunkt des ventrikulären Stimulus unmittelbar nach Ablauf der P-Welle im Oberflächen-EKG gesetzt wird. Da sich As-Pe und Ap-Pe in den Gruppen der DCM und KHK-Patienten nicht signifikant unterscheiden, gilt dieses Ergebnis für beide Grunderkrankungen.

Dieses approximierende Vorgehen wäre zwar für CRT-Patienten lediglich ein praktischer Kompromiss zu einer akkuraten echokardiografischen Individualisierung. Es berücksichtigt aber - entgegen allen derzeit bekannten automatischen Algorithmen für die AV-Delay Programmierung - wenigstens einen individuellen Messpunkt mit einem logischen Bezug zur Gesamtdauer des AV-Delays. Insofern ist dieses Vorgehen dem Belassen des Aggregats auf Nominalparameter deutlich überlegen.

In der Literatur finden sich ähnliche Überlegungen in einer Studie von Levin et al [180]. Die Autoren untersuchten bei CRT-Patienten, ob die P-Wellendauer im Oberflächen-EKG anstelle einer intraoperativ mittels einer im Coronarsinus liegenden Elektrode vermessenen interatrialen Leitungszeit zur Einstellung des optimalen AV-Delays genutzt werden kann. Dabei zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen dem hämodynamischen optimalen Echo AV-Delay und den interatrialen Leitungszeiten für VDD- ($R = 0.76$, $p < 0.0001$) und DDD-Stimulation ($R = 0.75$, $p < 0.0001$). Die Korrelation der optimalen Echo AV-Delays zur Dauer der P-Welle im Oberflächen-EKG wurde mit den gefundenen Regressionsfaktoren von $R = 0.60$ ($p = 0.0003$) für VDD- bzw. $R = 0.66$ ($p < 0.0001$) für DDD-Stimulation als „moderat“ beschrieben.

Der Zusammenhang zwischen der Dauer der P-Welle im Oberflächen-EKG sowie in LVCE und den interatrialen Zeitintervallen als Determinanten des optimalen AV-Delays wird auch aus folgenden Betrachtungen deutlich.

Die Dauer der P-Welle im Oberflächen-EKG kann aus den von uns gemessenen Intervallen im VDD-Modus aus der Summe $As-Pe + Pbs-As - LAFSin + LAPOSin$ bzw. im DDD-Modus aus der Summe $Ap-Pe - LAFStim + LAPOSTim$ bestimmt werden. Sie betrug im VDD-Modus im Mittel $136,0 \pm 30,5$ ms (92 – 272 ms) mit einer Korrelation zum interatrialen Zeitintervall $As-LA$ von $k = 0,69$ ($p < 0,001$). Im DDD-Modus fanden wir eine P-Wellendauer im Oberflächen-EKG von $176,5 \pm 19,7$ ms (122 - 216 ms) mit einer Korrelation zur interatrialen Leitungszeit $Ap-LA$ von sogar $k = 0,94$ ($p < 0,001$).

Unter Zuhilfenahme der von uns gemessenen rechtsatrialen Sensinglatenz $PbLVCE-As$ ergibt sich die Dauer der P-Welle in LVCE im VDD-Modus aus der Summe der Intervalle $As-Pe + PbLVCE-As$ im Mittel zu $136,5 \pm 30,3$ ms (88 – 272 ms). Sie korreliert mit der Dauer der P-Welle im Oberflächen-EKG mit $k = 0,975$ und $p < 0,001$ sowie mit dem interatrialen Zeitintervall $As-LA$ mit $k = 0,646$ und $p < 0,001$.

Entsprechende Betrachtungen zur Dauer der P-Welle in LVCE sind für den DDD-Modus nicht möglich. Hier war der Beginn der P-Wellen aufgrund der Übersteuerung durch den atrialen Stimulus nicht erfassbar.

Diese Ergebnisse zeigen, dass im VDD-Modus die P-Wellendauer in LVCE und im Oberflächen-EKG zwar sehr hoch korreliert, doch zur interatrialen Leitungszeit nur eine moderate Korrelation besteht. Somit bestätigen unsere Ergebnisse die Feststellung von Levin et al. [180], dass die interatriale Leitungszeit zur Einstellung des optimalen AV-Delays eher geeignet ist als die P-Wellendauer. Hingegen scheint die Betrachtung des P-Wellenendes anstatt der Gesamtdauer ein geeignetes Mittel zur AV-Delay Einstellung zu sein.

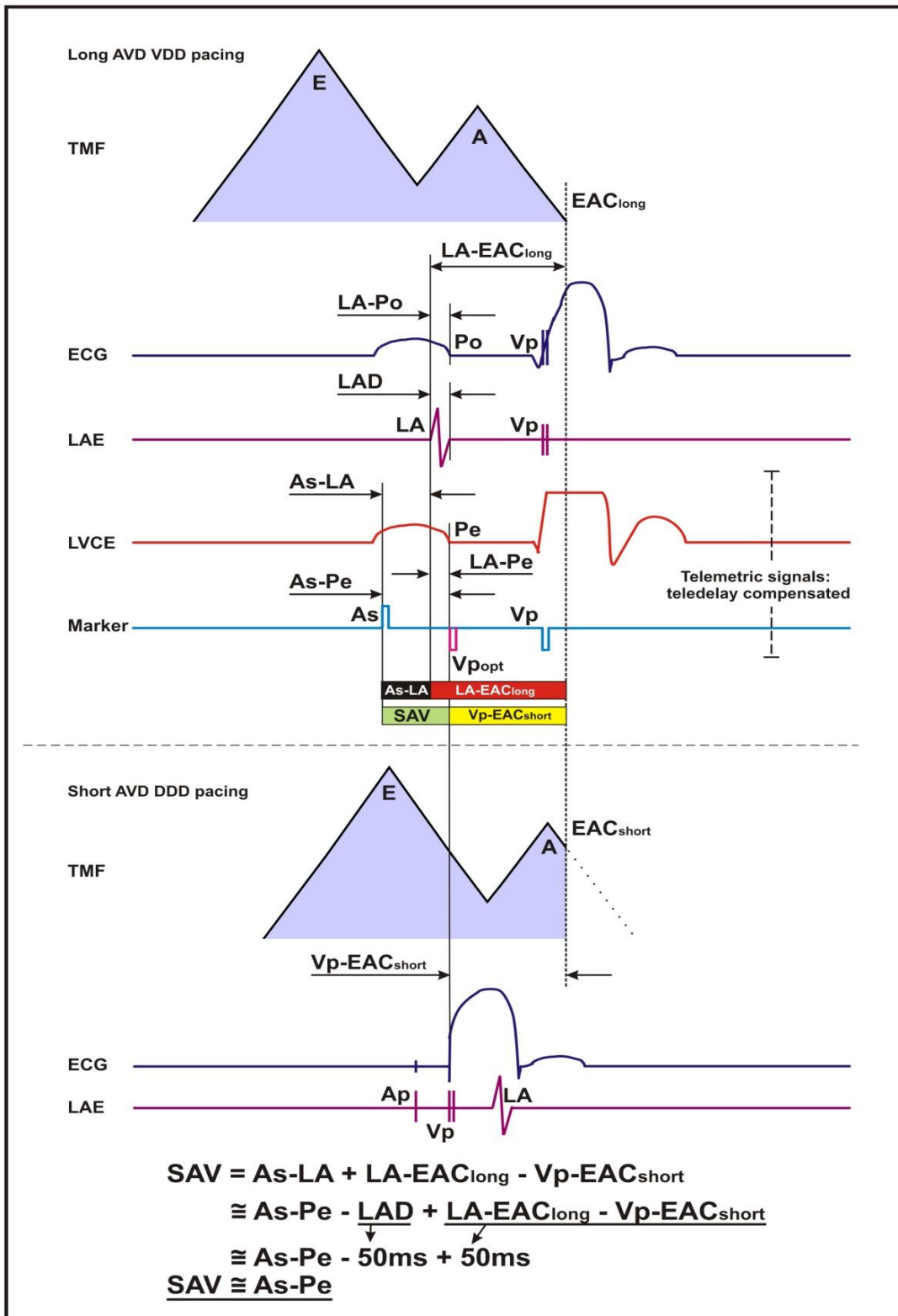


Abb. 18: Schematisierte Darstellung der Herleitung des implantatbasierten AV-Delays im VDD-Modus: echokardiografische AV-Delay Bestimmung nach Ismer et al. [177]: $SAV = As-LA + LA-EAC_{long} - Vp-EAC_{short}$. Da $LA-EAC_{long} - Vp-EAC_{short}$ bei herzinsuffizienten Patienten im Mittel die gleiche Länge wie LAD (50 ms) hat, wird es durch jenes ersetzt: $SAV = As-LA + LAD$. Unter Nutzung des implantatbasierten Intervalls $As-Pe$ in LVCE, welches i.R. dieser Arbeit festgestellt die gleiche Länge wie $As-LA + LAD$ hat, gilt: $SAV \approx As-Pe$.

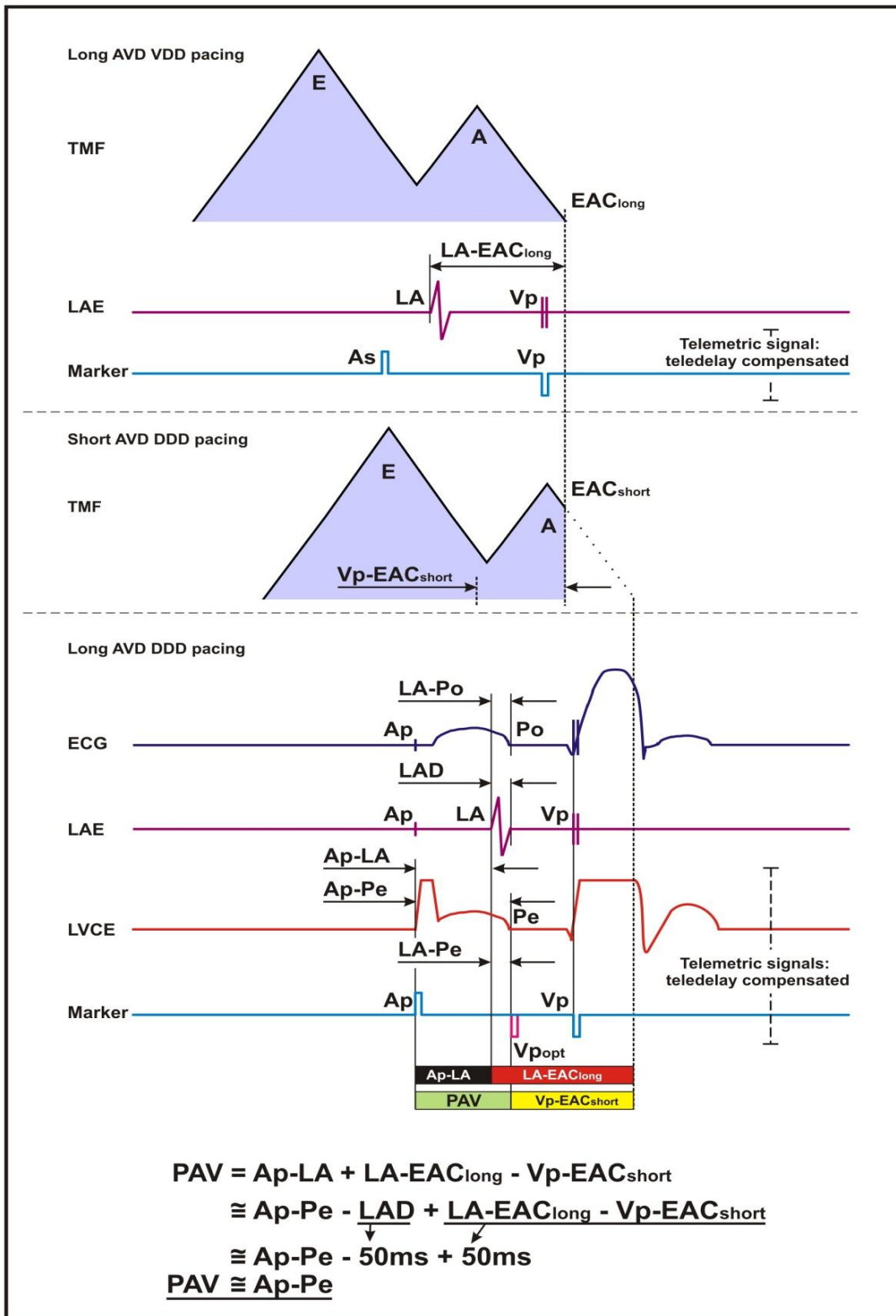


Abb. 19: Schematisierte Darstellung der Herleitung des implantatbasierten AV-Delays im DDD-Modus: echokardiografische AV-Delay Bestimmung nach Ismer et al. [177]: $PAV = Ap-LA + LA-EAC_{long} - Vp-EAC_{short}$. Da $LA-EAC_{long} - Vp-EAC_{short}$ bei herzinsuffizienten Patienten im Mittel die gleiche Länge wie LAD (50 ms) hat, wird es durch jenes ersetzt: $PAV = Ap-LA + LAD$. Unter Nutzung des implantatbasierten Intervalls $As-Pe$ in LVCE, welches i.R. dieser Arbeit festgestellt die gleiche Länge wie $Ap-LA + LAD$ hat, gilt: $PAV \approx Ap-Pe$.

4.7 Vergleich des mittels LVCE approximierten AV-Delays mit anderen Methoden

Zur Kontrolle unserer Ergebnisse haben wir die Zeitintervalle As-Pe und Ap-Pe sowohl mit der echokardiografischen AV-Delay Methode als auch mit der Approximation nach Ismer et al. verglichen (Tabelle 8). Die echokardiografische Optimierung erfolgte dabei aus logistischen Gründen der beteiligten Einrichtungen nur an 24 der 45 Patienten. Nach dieser Methode ist $AVD_{opt} = IACT + LA-EAC_{long} - Vp-EAC_{short}$. Für den VDD-Modus bedeutet dies $AVD_{opt} = As-LA + LA-EAC_{long} - Vp-EAC_{short}$ und für den DDD-Modus $AVD_{opt} = Ap-LA + LA-EAC_{long} - Vp-EAC_{short}$. Die Differenz aus $LA-EAC_{long} - Vp-EAC_{short}$ bildet dabei die individuelle elektromechanische Determinante des optimalen AV-Delays, welche durch das Intervall LA-Vpopt dargestellt wird. Für unsere Patienten betrug LA-Vpopt im Mittel $46,8 \pm 21,3$ ms. Mit einer für die Routine ausreichenden Genauigkeit entspricht dies der mittleren Dauer der transösophagealen linksatrialen Deflektion LAD von $52,2 \pm 8,5$ ms und dem für die AV-Delay Approximation bei CRT-Patienten verwendeten Wert für LA-Vpopt von 50 ms.

Im Vergleich der Echo-Optimierung zu den mittels LVCE bestimmten optimalen AV-Intervallen ergibt sich im VDD-Modus der 24 Patienten im Mittel eine Differenz von $3,0 \pm 25,5$ ms mit Differenzen bis zu 52 ms. Bei 20 dieser 24 Patienten wurde das AV-Delay echokardiografisch auch für den DDD-Modus bestimmt. Hier betrug die Abweichung im Mittel $7,0 \pm 20,5$ ms mit einem maximalen Unterschied von 44 ms (Tabelle 8). Zusätzlich zeigte sich eine hochsignifikante Korrelation dieser beiden Methoden im VDD-Modus von $k = 0,52$ mit $p = 0,009$ und im DDD-Modus von $k = 0,84$ mit $p = 0,000$.

Im Vergleich der AV-Delay Approximation bei CRT-Patienten mittels $AVD_{opt} = IACT + 50$ ms zu den mittels LVCE bestimmten optimalen AV-Intervallen ergab sich im VDD-Modus eine mittlere Differenz von $2,5 \pm 12,1$ ms mit einem maximalen Unterschied von 50 ms und im DDD-Modus von 4,0 ms mit einem maximalen Unterschied von 20 ms (Tabelle 8). Die Korrelation beider Methoden war im VDD-Modus mit $k = 0,87$ bei $p = 0,000$ und im DDD-Modus mit $k = 0,91$ und $p = 0,000$ hoch signifikant.

Aus diesem Ergebnis ergibt sich die Schlussfolgerung, dass bei einer automatischen Vermessung der Zeitintervalle As-Pe und Ap-Pe diese die Dauer des optimalen AV-Delays im jeweiligen Modus approximieren können. Anders ausgedrückt bedeutet dies, dass das Ende der P-Welle in LVCE das Ende des optimalen AV-Delays triggern und somit den ventrikulären Stimulus einleiten könnte.

Tabelle 8: Vergleich der approximierten und Echo AV-Delays durch Angabe der Einzelwerte und Differenzen in [ms] im VDD- und DDD-Modus.

Pat. Nr.	VDD					DDD				
	Approximationen			Echo		Approximationen			Echo	
	As-Pe	As-LA+ 50 ms	Diff. zu As-Pe	As-LA+ LA-Vp	Diff. zu As-Pe	Ap-Pe	Ap-LA+ 50 ms	Diff. zu Ap-Pe	Ap-LA+ LA-Vp	Diff. zu Ap-Pe
1	60	74	14	61	1	134	140	6	127	-7
2	60	110	50	112	52	.	266	.	268	.
3	85	96	11	.	.	.	182	.	.	.
4	81	80	-1	.	.	158	162	4	.	.
5	126	112	-14	.	.	.	191	.	.	.
6	95	83	-12	51	-44	188	176	-12	144	-44
7	87	91	4	67	-20	.	150	.	126	.
8	92	96	4	59	-33	178	188	10	151	-27
9	62	60	-2	69	7	158	152	-6	161	3
10	130	120	-10	118	-12	.	200	.	198	.
11	192	184	-8	.	.
12	108	102	-6	.	.	172	170	-2	.	.
13	90	86	-4	.	.	176	172	-4	.	.
14	82	66	-16	75	-7	186	166	-20	175	-11
15	68	60	-8	.	.	188	180	-8	.	.
16	89	80	-9	69	-20	161	166	5	155	-6
17	84	74	-10	.	.	184	168	-16	.	.
18	80	80	0	.	.	.	166	.	.	.
19	94	92	-2	.	.	.	152	.	.	.
20	102	102	0	107	5	162	168	6	173	11
21	108	106	-2	97	-11	170	168	-2	159	-11
22	98	94	-4	84	-14	198	192	-6	182	-16
23	88	86	-2	.	.	186	184	-2	.	.
24	98	106	8	.	.	172	178	6	.	.
25	116	118	2	.	.	182	182	0	.	.
26	158	124	-34	.	.	.	202	.	.	.
27	84	80	-4	93	9	.	130	.	143	.
28	122	118	-4	.	.	210	210	0	.	.
29	123	130	7	104	-19	191	200	9	174	-17
30	136	150	14	152	16	196	202	6	204	8
31	72	60	-12	.	.	.	148	.	.	.
32	42	42	0	81	39	220	206	-14	245	25
33	106	112	6	125	19	212	218	6	231	19
34	96	88	-8	.	.	182	174	-8	.	.
35	82	72	-10	.	.	156	148	-8	.	.
36	88	92	4	97	9	160	156	-4	161	1
37	83	75	-8	.	.	166	154	-12	.	.
38	68	62	-6	119	51	208	190	-18	247	39
39	128	112	-16	87	-41	179	166	-13	141	-38
40	66	50	-16	50	-16	164	156	-8	156	-8
41	50	58	8	49	-1	164	150	-14	141	-23
42	98	90	-8	77	-21	174	170	-4	157	-17
43	118	114	-4	.	.	172	172	0	.	.
44	104	104	0	84	-20	152	152	0	132	-20
45	86	78	-8	.	.	182	174	-8	.	.
Mittelwert	93,0 ±24,0	90,6 ±23,1	2,5 ±12,1	87,0 ±26,5	3,0 ±25,5	178,1 ±18,7	175,1 ±24,2	4,0 ±8,0	173,0 ±39,8	7,0 ±20,5

4.8 Vergleich der verschiedenen AV-Delay Methoden

Obwohl eine Reihe von Methoden zur AV-Delay Optimierung existiert, gibt es für die Routine zurzeit keinen allgemein verbindlichen Standard. Welche Methode in einzelnen Einrichtungen praktiziert wird, hängt von den Gegebenheiten des Zentrums ab. Die apparativen Voraussetzungen sind dabei genauso bestimmend wie die Vertrautheit mit den Methoden und deren zeitlicher Aufwand.

Für die Belange der täglichen Routine besteht für die Industrie die Aufgabe, eine Methode bereitzustellen, welche von Arzt und Patient gleichermaßen akzeptiert wird. Sie sollte nicht-invasiv und schnell durchführbar sein. Ihre Ergebnisse sollten dabei möglichst mit denen aufwendiger Echoverfahren übereinstimmen. Nur so ist bei einer CRT eine möglichst hohe Responderrate zu gewährleisten. Serielle und invasive Methoden scheiden aufgrund ihres Gesamtaufwandes aus.

Eine unkritische Anwendung des seinerzeit von Ritter et al. [64] für Patienten mit AV-Block entwickelten Verfahrens führt bei der Anwendung an CRT-Patienten in Einzelfällen zu falschen Ergebnissen. Dies ist insbesondere immer dann der Fall, wenn aufgrund sehr kurzer bzw. sehr langer interatrialer Leitungszeiten die für die Messungen erforderliche Programmierung eines unphysiologisch kurzen bzw. unphysiologisch langen AV-Delays individuell nicht gegeben ist. Dieser Zustand fällt ohne die Messung der interatrialen Leitungszeiten zumeist gar nicht auf.

Das von Ismer et al. [48] vorgeschlagene Verfahren behebt dieses Problem vollständig und liefert gleichzeitig Informationen zu allen die Gesamtdauer des optimalen AV-Delays bestimmenden Komponenten. Mit der Kenntnis dieser ergab sich die Möglichkeit, das optimale AV-Delay aus der exakten Messung der elektrischen Komponente und eines kollektiven Mittelwertes für den elektromechanischen Anteil des optimalen AV-Delays zu approximieren. Der Fehler einer solchen Approximation des optimalen AV-Delays nach von Knorre et al. [76] bzw. Ismer et al. [48] betrifft dabei nicht das Gesamt-AV-Delay, sondern lediglich den individuellen Fehler seines elektromechanischen Anteils. Im Gegensatz zu diesen Approximationen unter direkter Verwendung der gemessenen interatrialen Zeitintervalle bedienen sich die Methoden nach Placke et al. [79], Koglek et al. [66], Chirife et al. [67] und Jones et al. [68] verschiedener Surrogatparameter aus dem Oberflächen-EKG. Als am wenigsten zeitintensive Verfahren stehen derzeit die halbautomatischen Algorithmen QuickOpt, PEA und ExpertEase zur Verfügung. Ein automatischer Algorithmus auf der Basis von in der Routine etablierten Verfahren existiert derzeit noch nicht.

Probleme der halbautomatischen Verfahren stellen ihre Algorithmen und Messsysteme dar. So besteht zum Beispiel beim PEA-Verfahren neben dem Zeitaufwand dieses seriellen Verfahrens eine Schwierigkeit in der Bestimmung des Wendepunktes der ausgegebenen sigmoidalen Kurve. Zudem ist das Verfahren an eine Spezialelektrode gebunden.

ExpertEase beschränkt sich als ein „Tabellenverfahren“ ohne Messungen auf CRT-Patienten mit Sinusrhythmus und intakter AV-Überleitung.

QuickOpt sollte nach den Veröffentlichungen erster Studien [84-87] bis zu 90 % mit der echokardiografischen Methode zur AV-Delay Optimierung übereinstimmen. Neuere Studien [88-92] widersprechen diesen Ergebnissen. So zeigten Riedel et al. [89, 181] in-vitro und in-vivo, dass das QuickOpt AV-Delay im Vergleich zum echokardiografischen AV-Delay zumeist länger ausfällt und das Ergebnis zudem von der rechtsatrialen Amplitude abhängig ist. Weiterhin wird der interindividuell stark schwankenden Pace-Sense-Kompensation stets ein konstanter Wert von 50 ms zugewiesen [182].

Insofern haben im Klinikalltag schnell durchführbare approximative Verfahren eine gute Chance. Im Gegensatz zur echokardiografischen Optimierung belasten sie das Echolabor nicht und benötigen weniger Zeit.

Eine Individualisierung des AV-Delays sollte dem Belassen von CRT-Systemen auf Nominalparameter oder der Anwendung „hauseigener“ Normalwerte stets vorgezogen werden. Ergebnisse verschiedener Studien [93-97] belegen die interindividuell starke Streuung der optimalen Einstellung. Diese fünf Studien belegen für ihre Kohorten auch unterschiedliche Mittelwerte von 97-125 ms für das optimale AVD bei VDD-Stimulation. Auch dies zeigt die Notwendigkeit einer Individualisierung dieses Parameters.

Als Kritik auf die von Koglek et al. [66] vorgeschlagene Approximation des AV-Delays anhand des Oberflächen-EKG, nach der das AV-Delay ohne Unterscheidung zwischen AV-Block und CRT-Patienten so eingestellt wird, dass sich zwischen Ende der P-Welle ein Intervall von 100 ms bis zur R-Zacke ergibt, zeigte die Rostocker Arbeitsgruppe [76, 78], dass das Intervall zwischen dem Ende der P-Welle und dem ventrikulären Stimulus von der linksventrikulären Funktion abhängt. Placke et al. [79] empfahlen daraufhin, bei einer AV-Delay Approximation mittels Oberflächen-EKG bei Patienten mit AV-Block und unbeeinträchtigter linksventrikulärer Funktion das AV-Delay so zu programmieren, dass sich zwischen dem Ende der P-Welle und dem ventrikulären Stimulus ein Intervall von 20 ms ergibt. Da das elektromechanische Intervall bei CRT-Patienten mit 50 ms [78] anstatt wie bei AV-Block-Patienten mit 70 ms [76] approximiert wird, also 20 ms weniger, ergibt sich hieraus für CRT-Patienten das in

dieser Arbeit belegte Ergebnis, dass der Ventrikelstimulus im VDD- und DDD-Modus im Mittel auf das Ende der P-Welle fallen sollte.

Da sich das optimale AV-Delay aus der Summe der individuell gemessenen interatrialen Leitungszeit und einem konstanten optimalen elektromechanischen Intervall ergibt, ist es umso länger, je länger die individuelle interatriale Leitungszeit ausfällt.

Levin et al. [180] bestätigen diesen Grundgedanken, da die intraoperativ gemessene interatriale Leitungszeit im DDD-Modus mit dem echobestimmten optimalen AV-Delay nach iterativer Methode positiv linear mit einem Graphengefälle von 0,68 korreliert. Im Mittel erhält er bei CRT-Patienten ein optimales AV-Delay von IACT + 31 ms. Seine Ergebnisse ergeben jedoch im Gegensatz zu unseren, dass die optimale elektromechanische Determinante mit steigender interatrialer Leitungszeit linear kleiner wird. Die von uns diskutierten logischen Grundlagen des AV-Delays lassen eine derartige Aussage nicht zu, da die Gesamtdauer des optimalen AV-Delays aus zwei voneinander unabhängigen Anteilen besteht. Die Ergebnisse unserer Arbeit bestätigen dies, indem sie weder im VDD- ($k = -0,40$; $p = 0,056$) noch im DDD-Modus ($k = 0,19$; $p = 0,38$) einen Zusammenhang zwischen der elektrokardiografischen und der elektromechanischen Determinante aufweisen konnten.

Jones et al. [68] verwenden für die Approximation des optimalen AV-Delays als Surrogat für die interatriale Leitungszeit die Dauer der P-Welle, zu der sie ein im VDD- und DDD-Modus unterschiedliches Intervall addieren. Auch dieser Ansatz ist physiologisch nicht begründbar. Da sich im P-Wellenende auch das Ende der interatrialen Leitungszeit widerspiegelt, sollte sich das anschließende elektromechanische Intervall zwischen den beiden Modi nicht unterscheiden.

Zur Ermittlung der Pace-Sense-Kompensation muss die individuelle interatriale Leitungszeit im VDD- und DDD-Modus gemessen werden. Die Methode nach Chirife et al. [67] verwendet hier einen festen Wert von 30 ms. Vergleicht man diesen mit dem Mittelwert unserer Ergebnisse von $84,3 \pm 24,6$ ms, so ist dieser Wert für eine Approximation deutlich zu kurz.

Aus diesen Gründen erschloss sich für uns als logische Methode für eine approximative Optimierung des AV-Delays das Verfahren nach Ismer et al. [48]

4.9 Ausblick

4.9.1 Intraoperative AV-Delay Einstellung

Beruhend auf unserem Ergebnis, dass das Ende der P-Welle in LVCE als Trigger zur ventrikulären Stimulation genutzt werden kann, haben Kroll et al. [135, 183] intraoperative Messungen zur Bestimmung der interatrialen Leitungszeit durchgeführt. Da unsere Ergebnisse unter Nutzung der Telemetrieigenschaften von Medtronic CRT-Systemen entstanden, war zu klären, ob sich die Ergebnisse auch intraoperativ durch direkte Messungen an den bereits positionierten Elektroden von CRT-Systemen bestätigen lassen. Dazu haben Kroll et al. nach Positionierung der atrialen und einer lateralen oder posterolateralen linksventrikulären Elektrode das LVCE mittels eines Biotronik ICS3000 Implant-Moduls intraoperativ vor Konnektierung mit dem zu implantierenden Aggregat direkt von den Elektroden abgeleitet (Abb. 20).

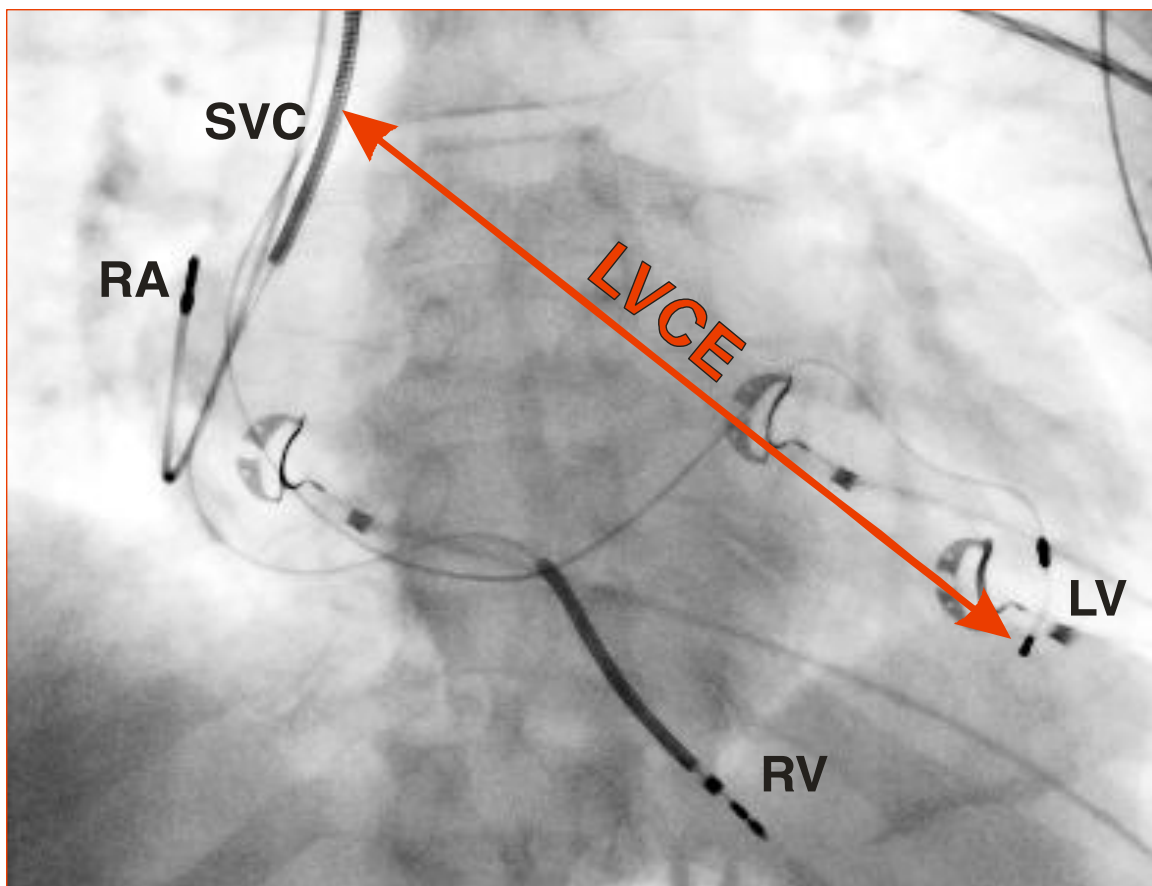


Abb. 20: Prinzip der intraoperativen Ableitung des Elektrogramms zwischen linksventrikulärer Spitzenelektrode und Vena Cava Superior Schock-Elektrode (LVCE) bei einem Patienten mit Herzinsuffizienz während der Versorgung mit einem CRT-D System. RA: rechtsatriale Elektrode, RV: rechtsventrikuläre Elektrode, LV: linksventrikuläre Elektrode, SVC: Superior Vena Cava Schock-Elektrode.

Die gemessenen Zeitintervalle As-Pe in VDD und Ap-Pe in DDD wurden postoperativ mittels Echo AV-Delay Optimierung verglichen. Als Ergebnis fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Methoden. Somit lässt sich das optimale AV-Delay bereits intraoperativ aus der Messung von As-Pe und Ap-Pe approximieren [183].

4.9.2 P-Wellen Analyse

Um dem Ziel einer komplett automatischen AV-Delay Optimierung näher zu kommen, wäre es notwendig, einen implantatbasierten Detektor zur Erkennung des P-Wellenendes in LVCE zu entwickeln. Dazu wäre es hilfreich, die Morphologie der P-Wellen bei herzinsuffizienten Patienten, wie sie bereits bei herzgesunden Patienten beschrieben wurde, zu analysieren und eine Systematik zu erstellen.

In der Literatur sind bereits drei verschiedene Typen der P-Wellenmorphologie beschrieben, welche sich jeweils auf eine bestimmte interatriale Leitungsstruktur zurückführen lassen [184]. Typ I spiegelt einen posterioren Leitungsweg wider und findet sich eher bei gesunden und jüngeren Menschen [185, 186], wohingegen Typ II das anteriore im Dach der beiden Vorhöfe verlaufende Bachmann Bündel widerspiegelt und auch bei gesunden Patienten beobachtet wird, vermehrt jedoch bei über 50-Jährigen [185]. Verläuft die interatriale Erregung über dieses Bündel, ist die P-Wellendauer im Vergleich zu den anderen Leitungsbahnen am längsten [187]. Die Funktionstüchtigkeit dieser Strukturen trägt zum Erhalt einer normalen intra- und interatrialen Leitungszeit bei. Typ III findet man selten bei Gesunden, dafür eher bei Patienten mit hypertropher Kardiomyopathie.

Mit den bisherigen Erkenntnissen versucht eine Folgearbeit unserer Arbeitsgruppe [188] die Detektion des P-Wellenendes in CRT-D Geräten zu ermitteln und somit einen weiteren Beitrag zur Entwicklung eines approximativen, automatischen Verfahrens unter Berücksichtigung interindividueller Reizleitung des Herzens zu leisten.

5 Eigene publizierte Kongressbeiträge

Im Rahmen dieser Dissertationsschrift wurden von der Autorin drei Kongressbeiträge als Erstautorin und fünf Kongressbeiträge als Mitautorin publiziert:

- **Roesch L.**, Heinke M., Kleimenhagen F., Melzer C., Fink R., Ismer B. Can the accuracy of intracardiac electrogram based CRT optimization be improved? 45. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Biomedizinische Technik (DGBMT) in Freiburg, 27.-30. September 2011
- **Roesch L.**, Ismer B., Melzer C., Heinke M., Koerber T., Riedel B., Trautwein U., Voss W., von Knorre GH., Nienaber CA. AV delay optimization in cardiac resynchronization using left ventricular tip versus superior vena cava coil electrogram. Journal of Cardiovascular Electrophysiology, Vol. 20, Suppl 1, October 2009: 14.8
- **Roesch L.**, Ismer B., Melzer C., Heinke M., Koerber T., Riedel B., von Knorre GH., Voss W., Nienaber CA. Left ventricular tip versus superior vena cava coil electrogram to facilitate AV delay optimization in cardiac resynchronization. Rhythm 2009, Arrhythmias & Heart Failure: Future Technological & Investigational Directions, June 2009. Abstracts: p. 98
- Rotter K., **Roesch L.**, Heinke M., Kleimenhagen F., Melzer C., Weber F., Peters R., Ismer B. Programmer feature to quantify interventricular desynchronization and interatrial conduction intervals. 45. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Biomedizinische Technik (DGBMT) in Freiburg, 27.-30. September 2011
- Ismer B., Heinke M., **Roesch L.**, Rotter K., Kleimenhagen F., Melzer C., Weber F. Algorithm for AV delay optimization in cardiac resynchronization based on individual interatrial conduction and ejection fraction. 45. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Biomedizinische Technik (DGBMT) in Freiburg, 27.-30. September 2011
- Ismer B., **Roesch L.**, Kroll K., Heinke M., Koerber T., Weber F., Peters R., Nienaber CA. Left ventricular tip versus superior vena cava coil electrogram – a new approach for automatic AV delay optimization in cardiac resynchronization. 44. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Biomedizinische Technik (DGBMT) in Rostock, 05.-08. Oktober 2010

- Kroll K., Ismer B., Akin I., Heinke M., Trautwein U., Schell-Dieckel S., Rotter K., **Roesch L.**, Riedel B., Melzer C., Nienaber CA. Messbarkeit interatrialer Leitungszeiten im LVtip/SVC-Elektrogramm. Clin Res Cardiol 99 (2010) Suppl 1: P992
(<http://www.abstractserver.de/dgk2010/FT/abstracts//P992.htm>)
- Ismer B., **Roesch L.**, Koerber T., Melzer C., Heinke M., Riedel B., von Knorre GH., Voss W., Nienaber CA. Nutzung der telemetrischen Ableitung zwischen linksventrikulärer und Superior Vena Cava Elektrode bei CRT-D Patienten zur Messung interatrialer Leitungszeiten. 33. Herbsttagung und 20. Jahrestagung der Arbeitsgruppe Herzschrittmacher und Arrhythmie, Dresden, 8. – 10.10.2009, Clin Res Cardiol 98, Suppl 2, Oktober 2009

6 Zusammenfassung

Diese Arbeit behandelt die Grundlagen und unterschiedlichen Methoden der AV-Delay Optimierung, die für eine effiziente kardiale Resynchronisationstherapie notwendig sind. Große Bedeutung hat dabei die individuelle Vermessung verschiedener Parameter während und nach der Implantation biventrikulär stimulierender Aggregate. Der hohe Zeitaufwand etablierter Standardmethoden erklärt den Wunsch nach einer Automatisierung. Dabei ist die Approximation einzelner Parameter legitim, solange das Ergebnis einer Validierung mit etablierten Methoden standhält.

Ziel dieser Arbeit war es, ausgehend von bekannten Methoden der AV-Delay Optimierung, Grundlagen für ein implantatbasiertes, automatisches Verfahren zur Approximation des optimalen AV-Delays für CRT-Patienten zu entwickeln. Dazu prüften wir, ob es möglich ist, aus einer über das Implantat zugänglichen intrakardialen elektrokardiografischen Ableitung ein Maß für die Dauer der individuellen interatrialen Leitungszeit zu erfassen. Grundsätzlich ist dabei das optimale AV-Delay im VDD- und DDD-Modus die Summe zweier Komponenten. Seine exakte Dauer kann durch Addition der durch die Implantation vorgegebenen interatrialen Leitungszeit und eines postoperativ zu optimierenden elektromechanischen Intervalls berechnet werden.

Als Grundlage für ein automatisches Verfahren nutzten wir die validierte Rostocker Approximation der optimalen AV-Intervalle. Sie erfolgt durch transösophageale exakte Vermessung der Dauer der interatrialen Leitungszeiten (IACT) und Addition eines an CRT-Patienten echokardiografisch ermittelten kollektiven Mittelwertes der elektromechanischen AV-Delay Komponente von 50 ms. Diese Approximation legitimiert sich als Grundlage eines automatischen Verfahrens dadurch, dass die interatrialen Leitungszeiten einen großen bzw. den größten Teil der Gesamtdauer des optimalen AV-Delays im VDD- und DDD-Modus bestimmen.

Zunächst waren Überlegungen notwendig, welche von Implantaten bereitgestellten Ableitungen für eine Vermessung der Dauer der atrialen Aktivität verfügbar sind und infrage kommen. Hierzu untersuchten wir bei Trägern biventrikulärer Defibrillatoren die praktische Nutzbarkeit des zwischen einer linksventrikulären Spitzenstimulations-Elektrode (LVtip) und einer Superior Vena Cava (SVC) Schock-Elektrode abgeleiteten telemetrischen Elektrogramms (LVCE). Dessen Auswahl beschränkte unsere Untersuchungen auf bestimmte Medtronic-Implantate, da derzeit nur diese die Auswahl und analoge Ausgabe des LVCE via Telemetrie ermöglichen. Gegenüber allen anderen derzeit mit einem Implantat erfassbaren Ableitkonfigurationen bietet das LVCE den Vorteil, auch bei individuell unterschiedlichen Elektrodenlagen den für die

Bestimmung der interatrialen Leitungszeit bedeutsamen rechten und linken Vorhof zwischen zwei Ableitelektroden einzuschließen.

Im Rahmen der gemeinsamen Studie "Nutzbarkeit linksatrialer Fernfeldsignale zur Vorhersage der individuell optimalen AV-Delays bei CRT- Patienten" mit der Klinik und Poliklinik für Kardiologie und Angiologie der Charité Campus Berlin Mitte verglichen wir bei insgesamt 45 Patienten die im transösophagealen linksatrialen Elektrogramm (LAE) erfassten interatrialen Leitungszeiten mit Messwerten, welche über das Implantat mittels des LVCE telemetrisch erfasst werden konnten.

Im Vergleich zeigte sich, dass das Ende der atrialen Aktivität in LVCE im VDD-Modus mit im Mittel nur $0,3 \pm 7,4$ ms und im DDD-Modus mit im Mittel nur $1,6 \pm 5,4$ ms später endet als in LAE. So kann davon ausgegangen werden, dass beide Enden im Mittel zusammenfallen. Die mittlere Dauer der linksatrialen Aktion konnte im transösophagealen linksatrialen Elektrogramm zu $52,2 \pm 8,5$ ms bestimmt werden.

Diese beiden Tatsachen führten zum Hauptergebnis dieser Arbeit. Danach wird das Ende des optimalen AV-Delays im VDD- und DDD-Modus durch das Ende der P-Welle in dem über das Implantat erfassten LVCE bestimmt. Ein im LVCE automatisch zu erfassendes P-Wellenende ist somit geeignet, die Auslösung des ventrikulären Stimulus zu triggern, was zu einem annähernd optimalen AV-Delay führt. Als Alternative zur automatischen AV-Delay Approximation ergibt sich daraus, dass bei CRT-Patienten eine vereinfachte AV-Delay Optimierung auch in der Art vorgenommen werden kann, wenn die Dauer des AV-Delays so programmiert wird, dass der ventrikuläre Stimulus mit dem Ende der P-Welle im Oberflächen-EKG zusammenfällt. Somit könnte auch bei Patienten mit CRT-Systemen, bei denen andere Methoden der AV-Delay Optimierung aus verschiedenen Gründen nicht infrage kommen, das Belassen des AV-Delays in Werkseinstellung vermieden werden.

Das in dieser Arbeit für einen automatischen Algorithmus vorgeschlagene approximierende Verfahren berücksichtigt entgegen allen derzeit bekannten automatischen Verfahren für die AV-Delay Programmierung einen gut definierten und einfach erfassbaren individuellen Messpunkt für das Ende der interatrialen Leitungszeit. Es schließt damit adverse Programmierungen des AV-Delays aus und ist somit dem Belassen des Aggregats auf Nominalparameter deutlich überlegen. Ein automatisches Verfahren auf der Grundlage dieser Arbeit könnte für CRT-Patienten und für die Klinikroutine einen praktikablen Kompromiss zu einer exakten echokardiografischen Individualisierung bereitstellen. Dies macht die Entwicklung eines implantat- oder programmerbasierten Detektors zur Erkennung des P-Wellenendes in LVCE erforderlich. Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden im Rahmen von drei Erstautorenschaften und fünf Mitautorenschaften als Kongressbeiträge publiziert.

7.1 Abkürzungsverzeichnis

AIEGM	Atriales intrakardiales Elektrokardiogramm
Ap	Rechtsatrialer Stimulus im Markerkanal (atrial pacing)
As	Rechtsatriale Wahrnehmung im Markerkanal (atrial sensing)
ATD	Atrial transport Delay
AVD	Atrio-ventrikuläre Verzögerung (AV-Delay)
AVDecho	Echokardiografisch gemessenes AVD
AVDopt	Optimales AVD
bzw.	Beziehungsweise
CRT	Kardiale Resynchronisationstherapie (Cardiac Resynchronization Therapy)
CRT-D	CRT-System mit integrierter Defibrillatorfunktion
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
DDD	Vorhofstimulierende Zweikammerstimulation
EAC	Ende des echokardiografisch gemessenen atrialen Beitrags zur linksventrikulären Füllung (end of atrial contribution)
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
HZV	Herz-Zeit-Volumen
i.R.	Im Rahmen
IACT	Interatriale Leitungszeit (interatrial conduction time)
ICD	Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
IEGM	Intrakardiales Elektrokardiogramm
ILVCD	Intralinksventrikuläre Leitungsverzögerung (intraleftventricular conduction delay)
IVD	Interventrikuläre Verzögerung (interventricular delay)
KHK	Koronare Herzkrankheit
LA	Linksatrial, linkes Atrium
LAD	Linksatriale Deflektionsdauer
LAE	Linksatriales Ösophaguselektrokardiogramm
LAFSin	Linksatriales Farfield zwischen LAE und LVCE im VDD-Modus
LAFStim	Linksatriales Farfield zwischen LAE und LVCE im DDD-Modus

LAPOSin	Linksatriales Farfield zwischen LAE und Oberflächen-EKG im VDD-Modus
LAPOSTim	Linksatriales Farfield zwischen LAE und Oberflächen-EKG im DDD-Modus
LSB	Linksschenkelblock
LV	Linksventrikulär, linker Ventrikel
LVCD	Linksventrikuläre Leitungsverzögerung (leftventricular conduction delay)
LVCDt	Im telemetrischen Elektrokardiogramm gemessenes LVCD
LVCE	Elektrokardiografische Ableitung zwischen linksventrikulärer Spitzenelektrode und Vena Cava Superior Schock-Elektrode
LVEGM	Linksventrikuläres Elektrogramm
LVtip	Linksventrikuläre Spitzenelektrode
p. a.	Posterior-anterior
PAV	Stimuliertes (paced) AV-Delay
PbLVCE	P-Wellenbeginn in LVCE
Pbs	P-Wellenbeginn im Oberflächen-(surface)-EKG
Pe/Pend	P-Wellenende
PEA	Beschleunigungssensor, Sorin (Peak Endocardial Acceleration)
Ps	P-Wellenende im Oberflächen-(surface)-EKG
PSO	P-sense offset
RA	Rechtsatrial, rechtes Atrium
RV	Rechtsventrikulär, rechter Ventrikel
SAV	Wahrgenommenes (sensed) AV-Delay
SVC	Superior Vena Cava Schock-Elektrode
TMF	Transmitralfluss
VDD	Vorhofwahrnehmende Ventrikelstimulation
Vp	Ventrikulärer Stimulus im Markerkanal (ventricular pacing)
Vs	Ventrikulärer Sensingmarker
VTI	Geschwindigkeits-Zeit-Integral (velocity-time-integral)
VVD	Interventrikuläre Verzögerung (VV-Delay)

7.2 **Abbildungsverzeichnis**

Abb. 1	Definition des Parameters SAV	6
Abb. 2	Definition des Parameters PAV	7
Abb. 3	Bestimmung des optimalen AV-Delays nach Ismer et al.	17
Abb. 4	Linksatriale Farfieldsignale im linksventrikulären Elektrogramm	24
Abb. 5	Programmerausdruck eines Medtronic InSync III 8042 CRT-Systems	25
Abb. 6	Röntgen Thorax p. a. mit posterolateraler Lage der linksventrikulären Elektrode	27
Abb. 7	Röntgen Thorax seitlich mit posterolateraler Lage der linksventrikulären Elektrode	28
Abb. 8	St. Jude Programmer-Bildschirm im VDD-Modus	29
Abb. 9	Medtronic Programmer-Ausdruck im VDD-Modus	29
Abb. 10	Medtronic Programmer-Ausdruck im DDD-Modus	30
Abb. 11	Simultanregistrierung von EKG und LAE mit AIEGM und Markerkanal	33
Abb. 12	Schema des benutzten Messplatzes	34
Abb. 13	Zeitintervalle im VDD-Modus	39
Abb. 14	Zeitintervalle im DDD-Modus	39
Abb. 15	Darstellung der Beziehungen zwischen LVCD und QRS-Dauer	59
Abb. 16	Darstellung der negativen Korrelation zwischen As-LA und der EF	66
Abb. 17	Darstellung der Korrelation zwischen Ap-LA und der EF	66
Abb. 18	Schematisierte Darstellung der Herleitung des implantatbasierten AV-Delays im VDD-Modus	72
Abb. 19	Schematisierte Darstellung der Herleitung des implantatbasierten AV-Delays im DDD-Modus	73
Abb. 20	Prinzip der intraoperativen Ableitung des LVCE	79
Abb. I	Röntgen Thorax p. a. mit epikardialer Lage der linksventrikulären Elektrode	I
Abb. II	Röntgen Thorax p. a. Aufnahme mit anterolateraler Lage der linksventrikulären Elektrode	II
Abb. III	Röntgen Thorax p. a. mit posteriorer Lage der linksventrikulären Elektrode	III
Abb. IV	Röntgen Thorax im Liegen mit lateraler Lage der linksventrikulären Elektrode	IV

7.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Komponenten zur AV-Delay Bestimmung nach Chirife	13
Tabelle 2	Auswahlmöglichkeiten telemetriertes Elektrogramme	31
Tabelle 3	Ergebnisse der Patientenaktenrecherche	45
Tabelle 4	Gemessene Zeitintervalle	49
Tabelle 5	Berechnete Zeitintervalle	51
Tabelle 6	Echokardiografische Zeitintervalle	52
Tabelle 7	Vergleich der QRS-Dauer mit den zugehörigen LVCD-Intervallen	59
Tabelle 8	Vergleich der approximierten und Echo AV-Delays	75

7.4 Literaturverzeichnis

1. Lüderitz, B., *Historische Entwicklung des Herzschrittmachers*. Z. Kardiol., 1986. **75**(57).
2. Aranda, J.J., et al., *Ventricular dyssynchrony in dilated cardiomyopathy: The role of biventricular pacing in the treatment of congestive heart failure*. Clin Cardiol, 2002. **25**: p. 357-362.
3. Rossillo, A., et al., *Impact of coronary sinus lead position on biventricular pacing: mortality and echocardiographic evaluation during long-term follow-up*. J Cardiovasc Electrophys, 2004. **15**(10): p. 1120-5.
4. Kass, D., *Pathophysiology of cardiac dyssynchrony and resynchronization*. Heart Rhythm, 2009. **6**(11): p. 1660-1665.
5. Ellenbogen, K., G. Kay, and B. Wilkoff, *Device Therapy for Congestive Heart Failure*. 2004: Saunders/Elsevier.
6. Abraham, W., et al., *Cardiac resynchronization in chronic heart failure*. N Engl J Med, 2002. **346**: p. 1845-1853.
7. Ypenburg, C., J. Westenberg, and G. Bleeker, *Noninvasive imaging in cardiac resynchronization therapy-part 1: selection of patients*. Pacing Clin Electrophysiol, 2008. **31**: p. 1475-1499.
8. Birnie, D. and A.S. Tang, *The problem of non-response to cardiac resynchronization therapy*. Current Opinion in Cardiology, 2006. **21**(1): p. 20-26.
9. Mirowski, M., P. Reid, and M. Mower, *Termination of malignant ventricular arrhythmias with an implanted automatic defibrillator in human beings*. N Engl J Med, 1980. **303**: p. 322-324.
10. Blanc, J., et al., *Evaluation of different ventricular pacing sites in patients with severe heart failure*. Circulation, 1997. **96**: p. 3273-3277.
11. Stellbrink, C., et al., *Impact of cardiac resynchronization therapy using hemodynamically optimized pacing on left ventricle remodeling in patients with congestive heart failure and ventricular conduction disturbances*. JACC, 2001. **38**: p. 1958-1965.
12. CIBIS-II-Investigators and Committees, *The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial*. Lancet, 1999. **353**: p. 9-13.
13. MERIT-HF-Investigators, *Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF)*. Lancet, 1999. **353**: p. 2001-2007.
14. The-Antiarrhythmic-versus-Implantable-Defibrillators-(AVID)-Investigators, *A comparison of antiarrhythmic- drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias*. N Engl J Med, 1997. **337**: p. 1576-1583.
15. Connolly, S., et al., *a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone-Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS)*. Circulation, 2000. **101**: p. 1297-1302.
16. Kuck, K., et al., *Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: The Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH)*. Circulation, 2000. **102**: p. 748-754.
17. Connolly, S., A. Hallstrom, and R. Cappato, *Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials AVID, CASH and CIDS studies*. Eur Heart J, 2000. **21**: p. 2071-2078.
18. Moss, A., et al., *Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction (MADIT II)*. N Engl J Med, 2002. **346**: p. 877-883.
19. Kadish, A., et al., *Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy*. N Engl J Med, 2004. **350**: p. 2151-2158.

20. Bardy, G., et al., *Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure*. N Engl J Med, 2005. **352**(3): p. 225-237.
21. 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.
22. Swedberg, K., et al., *Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic hearth failure: executive summary (update: 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of chronic heart failure of the european society of cardiology*. Eur Heart J, 2005. **26**: p. 1115-1140.
23. Best, P., D. Hayes, and M. Stanton, *The potential usage of dual chamber pacing in patients with implantable cardioverter defibrillators*. Pacing Clin Electrophysiol, 1999. **22**: p. 79-85.
24. Kuhlkamp, V., *Initial experience with an implantable cardioverter-defibrillator incorporating cardiac resynchronization therapy*. J Am Coll Cardiol, 2002. **39**: p. 790-797.
25. Higgins, S., et al., *Cardiac resynchronization therapy for the treatment of heart failure in patients with intraventricular conduction delay and malignant ventricular tachyarrhythmias*. J Am Coll Cardiol, 2003. **42**: p. 1454-1459.
26. 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.
27. Stellbrink, C., et al., *ICDs With or Without CRT: Multiple Therapy in a Single Device. A Review With Special Reference to the PACMAN Study (Pacing in Cardiomyopathies, a European Study)*. Eur Heart J, 2002. **4**((Suppl.D)): p. D88-D94.
28. Buben, R., E. Ching, and G. Kay, *Cardiac Defibrillation and Resynchronization Therapies: Principles, Therapies and Management Implications*. AACN, 2004. **15**(3): p. 340-361.
29. Bonanno, C., et al., *Effects of cardiac resynchronization therapy on disease progression in patients with congestive heart failure*. Ital Heart J, 2004. **5**(5): p. 364-370.
30. Cazeau, S., et al., *Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay*. N Engl J Med, 2001. **344**: p. 873-80.
31. Cleland, J., et al., *The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure*. N Engl J Med, 2005. **352**: p. 1539-1549.
32. Stellbrink, C., et al., *Positionspapier zur kardialen Resynchronisationstherapie*. Z Karddiol, 2003. **92**: p. 96-103.
33. Baldasseroni, S., et al., *Left bundle-branch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality rate in 5517 outpatients with congestive heart failure: a report from the Italian network on congestive heart failure*. Am Heart J, 2002. **143**(3): p. 398-405.
34. Auricchio, A., et al., *Effect of pacing chamber and atrioventricular delay on acute systolic function of paced patients with congestiv heart failure. The pacing therapies for congestive heart failure study group. The Guidant Cognestive Heart Failure Research Group*. Circulation, 1999. **99**: p. 2993-3001.
35. Yu, C., et al., *Tissue Doppler echocardiographic evidence of reverse remodeling and improved synchronicity by simultaneously delaying regional contraction after biventricular pacing therapy in heart failure*. Circulation, 2002. **105**: p. 438-445.
36. Molhoek, S.G., et al., *Effectiveness of resynchronization therapy in patients with end-stage heart failure*. Am J Cardiol., 2002. **90**: p. 379-383.
37. Bax, J., T. Marwick, and S. Molhoek, *Left ventricular dyssynchrony predicts benefit of cardiac resynchronization therapy in patients with end-stage heart failure before pacemaker implantation*. Am J Cardiol, 2003. **92**: p. 1238-1240.

38. Lau, C., et al., *Reversal of left ventricular remodeling by synchronous biventricular pacing in heart failure*. Pacing Clin Electrophysiol, 2000. **23**: p. 1722-1725.
39. Porciani, M., et al., *Echocardiographic evaluation of the effect of biventricular pacing: The InSync Italian Registry*. Eur Heart J, 2000. **2**: p. J23-J30.
40. Saxon, L., et al., *Effects of long-term biventricular stimulation for resynchronization on echocardiographic measures of remodeling*. Circulation, 2002. **105**: p. 1304-1310.
41. Schaumann, A., M. Gödde, and T. Tönnis, *Wie viele Elektroden braucht der ICD?* Herz, 2005. **30**: p. 591-595.
42. Auricchio, A., et al., *Cardiac resynchronization therapy restores optimal atrioventricular mechanical timing in heart failure patients with ventricular conduction delay*. J Am Coll Cardiol., 2002. **39**: p. 1163-1169.
43. Parsai, C., B. Bijmens, and G. Sutherland, *Toward understanding response to cardiac resynchronization therapy: left ventricular dyssynchrony is only one of multiple mechanisms*. Eur Heart J, 2009. **30**: p. 940-949.
44. Gold, M., Z. Feliciano, and S. Gottlieb, *Dual-chamber pacing with a short atrioventricular delay in congestive heart failure: a randomized study*. Am Coll Cardiol, 1995. **26**: p. 967-973.
45. Linde, C., et al., *Results of atrioventricular synchronous pacing with optimized delay in patients with severe congestive heart failure*. Am J Cardiol., 1995. **75**: p. 919-923.
46. Askenazi, J., J. Alexander, and D. Koenigsberg, *Alteration of left ventricular performance by left bundle branch block simulated with atrioventricular sequential pacing*. Am J Cardiol, 1984. **53**: p. 99-104.
47. Rosenqvist, M., K. Isaz, and E. Botvinick, *Relative importance of activation sequence compared to atrioventricular synchrony in left ventricular function*. Am J Cardiol, 1991. **67**: p. 148-156.
48. 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**.
49. Wish, M., et al., *Importance of left atrial timing in the programming of dual-chamber pacemakers*. Am J Cardiol, 1987. **60**: p. 566-571.
50. Nishimura, R., et al., *Mechanism of hemodynamic improvement by dual-chamber pacing for severe left ventricular dysfunction: an acute doppler and catheterization hemodynamic study*. J Am Coll Cardiol, 1995. **25**: p. 281-288.
51. Ishikawa, T., et al., *Prediction of optimal atrioventricular delay in patients with implanted DDD pacemakers*. Pacing Clin Electrophysiol, 1999. **22**: p. 1365-1371.
52. Kataoka, H., *Hemodynamic effect of physiological dual chamber pacing in a patient with end-stage dilated cardiomyopathy: a case report*. PACE, 1991. **14**: p. 1330-1335.
53. Raza, S., T. Lajos, and J. Bbayana, *Optimizing the advantages of AV sequential pacing with afterload reduction therapy in patients with low cardiac output*. PACE, 1982. **5**(abstract): p. 302.
54. Bar-Shlomo, B., A. Adelman, and B. Goldman, *Comparison of left ventricular function during ventricular and sequential atrioventricular pacing. The effect of heart rate on atrial contribution to ventricular performance*. PACE, 1982. **5**(abstract): p. 303.
55. Raza, S., T. Lajos, and A. Lewin, *Hemodynamic advantages of A-V sequential (DVI) pacing. Further enhancement by optimizing cardiac function*. PACE, 1983. **6**(Abstract): p. A-80.

74. Ismer, B., et al., *Exercise induced sympathetic influences do not change interatrial conduction times in VDD and DDD pacing*. Pacing Clin Electrophysiol, 1996. **19**(11Pt2): p. 1786-1790.
75. Daubert, C., et al., *Physiological relationship between AV interval and heart rate in healthy subjects - Applications to dual chamber pacing*. Pacing Clin Electrophysiol, 1986. **9**: p. 1032-1039.
76. 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.
77. 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.
78. Ismer, B., et al., *Is a fixed pace-sense compensation of 50 ms clinically justified in cardiac resynchronization and AV block pacing?* Eur Heart J, 2008. **29**((Abstract Supplement)): p. 811.
79. 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.
80. Padeletti, L., 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*. PACE, 2000. **23**.
81. Dupuis, J., et al., *Programming optimal atrioventricular delay in dual chamber pacing using peak endocardial acceleration - Comparison with a standard echocardiographic procedure*. Pacing Clin Electrophysiol 2003. **26**(1p2): p. 210-213.
82. Bongiorno, M., E. Soldati, and G. Arena, *Is local myocardial contractility related to endocardial acceleration signals detected by a transvenous pacing lead?* PACE, 1996. **19**(11): p. 1682-1688.
83. Kloppe, A., B. Lemke, and M. Zarse, *Neue Technologien zur Optimierung in der CRT-Programmierung*. Herzschr Elektrophys, 2008. **19**: p. 19-29.
84. Meine, M., et al., *IEGM Based Method for Estimating Optimal AV Delay in Cardiac Resynchronization Therapy*. J Card Fail, 2004. **10**(4): p. 74.
85. 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.
86. 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.
87. Valzania, C., et al., *Cardiac resynchronization therapy during rest and exercise: comparison of two optimization methods*. Europace, 2008. **10**: p. 1161-1169.
88. 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.
89. Riedel, B., et al., *In-vitro und in-vivo Einfluss der atrialen Amplitude auf das QuickOpt AV-Delay*. Clin Res Cardiol, 2009. **98**(2).
90. Klein, M., et al., *Intraindividuelle Vergleich verschiedener Optimierungsmethoden bei Patienten mit kardialer Resynchronisationstherapie*. Clin Res Cardiol, 2009. **98**(1).
91. Pajitnev, D., et al., *Vergleich der elektrokardiographischen Optimierung der AV-Zeiten mit dem QuickOpt Algorithmus bei der kardialen Resynchronisationstherapie*. Clin Res Cardiol, 2009. **98**(1).

92. 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.
93. Kass, D., et al., *Improved left ventricular mechanics from acute VDD pacing in patients with dilated cardiomyopathy and ventricular conduction delay*. Circulation, 1999. **99**: p. 1567-1573.
94. Butter, C., et al., *Pacing Therapy for Chronic Heart Failure II Study Group. Effect of Resynchronization therapy stimulation site on the systolic function of heart failure patients*. Circulation, 2001. **104**(25): p. 3026-3029.
95. Auricchio, A., et al., *Pacing Therapies in Congestive Heart Failure (PATH-CHF) Study Group. Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay*. J Am Coll Cardiol., 2002. **39**: p. 2026-2033.
96. Porciani, M., et al., *Echocardiographic examination of atrioventricular and interventricular delay optimization in cardiac resynchronization therapy*. Am J Cardiol., 2005. **95**: p. 1108-1110.
97. 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.
98. Taieb, J., et al., *Left atrial far-field sensing by left ventricular leads: a potential hazard in cardiac resynchronisation therapy*. Europace, 2005. **7**(6): p. 611-616.
99. 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).
100. Ismer, B., et al., *Nutzung der Schrittmachertelemetrie für nichtinvasive elektrophysiologische Messungen - Welche Systeme sind geeignet?* Herzschr Elektrophys, 1998. **9**(Suppl. 1): p. 30-32.
101. 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.
102. 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.
103. Moss, A.J., et al., *Cardiac-Resynchronization Therapy for the Prevention of Heart-Failure Events*. N Engl J Med, 2009. **361**: p. 1329-1338.
104. Tang, A.S.L., et al., *Cardiac-Resynchronization Therapy for Mild-to-Moderate Heart Failure*. N Engl J Med, 2010. **363**: p. 2385-2395.
105. De Maria, R., et al., *Comparison of clinical findings in idiopathic dilated cardiomyopathy in women versus men. The Italian Multicenter Cardiomyopathy Study Group (SPIC)*. . Am J Cardiol, 1993. **72**: p. 580-585.
106. Yu, C., et al., *High prevalence of left ventricular systolic and diastolic asynchrony in patients with congestive heart failure and normal QRS duration*. Heart, 2003. **89**: p. 54-60.
107. Bleeker, G.B., et al., *Relationship Between QRS Duration and Left Ventricular Dyssynchrony in Patients with End-Stage Heart Failure*. J Cardiovasc Electrophys, 2004. **15**(5): p. 544-549.
108. Achilli, A., M. Sassara, and S. Ficili, *Long-term effectiveness of cardiac resynchronization therapy in patients with refractory heart failure and „narrow“ QRS*. Am Coll Cardiol, 2003. **42**: p. 2117-2124.
109. Bleeker, G., E. Holman, and P. Steendijk, *Cardiac resynchronization therapy in patients with a narrow QRS complex*. J Am Coll Cardiol, 2006. **48**: p. 2243-2250.
110. Yu, C., Y. Chan, and Q. Zhang, *Benefits of cardiac resynchronization therapy for heart failure patients with narrow QRS complexes and coexisting systolic asynchrony by echocardiography*. J Am Coll Cardiol, 2006. **48**: p. 2251-2257.

111. Beshai, J., R. Grimm, and S. Nagueh, *Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with narrow QRS complexes*. N Engl J Med, 2007. **357**: p. 2461-2471.
112. Donahue, T., I. Niazi, and A. Leon, *One year follow-up of CRT in narrow QRS patients with mechanical dyssynchrony: ESTEEM-CRT*. Circulation, 2008. **118**: p. 949.
113. Auricchio, A., et al., *Clinical efficacy of cardiac resynchronization therapy using left ventricular pacing in heart failure patients stratified by severity of ventricular conduction delay*. J Am Coll Cardiol, 2003. **42**: p. 2109-2116.
114. Achilli, A., C. Peraldo, and M. Sassara, *Prediction of response to cardiac resynchronization therapy: the selection of candidates for CRT (SCART) study*. Pacing Clin Electrophysiol, 2006. **29**(2): p. 11-19.
115. Cannesson, M., M. Tanabe, and M. Suffoletto, *Velocity vector imaging to quantify ventricular dyssynchrony and predict response to cardiac resynchronization therapy*. Am J Cardiol, 2006. **98**: p. 949-953.
116. Carasso, S., H. Rakowski, and K. Witte, *Left ventricular strain patterns in dilated cardiomyopathy predict response to cardiac resynchronization therapy: timing is not everything*. J Am Soc Echocardiogr, 2009. **22**: p. 242-250.
117. De Boeck, B., M. Meine, and G. Leenders, *Practical and conceptual limitations of tissue Doppler imaging to predict reverse remodelling in cardiac resynchronisation therapy*. Eur J Heart Fail, 2008. **10**: p. 281-290.
118. Diaz-Infante, E., L. Mont, and J. Leal, *Predictors of lack of response to resynchronization therapy*. Am J Cardiol, 2005. **95**: p. 1436-1440.
119. Dohi, K., M. Suffoletto, and D. Schwartzman, *Utility of echocardiographic radial strain imaging to quantify left ventricular dyssynchrony and predict acute response to cardiac resynchronization therapy*. Am J Cardiol, 2005. **96**: p. 112-116.
120. Marsan, N., G. Bleeker, and C. Ypenburg, *Real-time three-dimensional echocardiography permits quantification of left ventricular mechanical dyssynchrony and predicts acute response to cardiac resynchronization therapy*. J Cardiovasc Electrophys, 2008. **19**: p. 392-399.
121. Mollema, S., G. Bleeker, and E. van der Wall, *Usefulness of QRS duration to predict response to cardiac resynchronization therapy in patients with end-stage heart failure*. Am J Cardiol, 2007. **100**: p. 1665-1670.
122. Notabartolo, D., J. Merlino, and A. Smith, *Usefulness of the peak velocity difference by tissue Doppler imaging technique as an effective predictor of response to cardiac resynchronization therapy*. Am J Cardiol, 2004. **94**: p. 817-820.
123. Richardson, M., N. Freemantle, and M. Calvert, *Predictors and treatment response with cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure characterized by dyssynchrony: a predefined analysis from the CARE-HF trial*. Eur Heart J, 2007. **28**: p. 1827-1834.
124. Sassone, B., A. Capecchi, and G. Boggian, *Value of baseline left lateral wall postsystolic displacement assessed by M-mode to predict reverse remodeling by cardiac resynchronization therapy*. Am J Cardiol, 2007. **100**: p. 470-475.
125. Sogaard, P., H. Egeblad, and W. Kim, *Tissue Doppler imaging predicts improved systolic performance and reversed left ventricular remodeling during long-term cardiac resynchronization therapy*. Am J Cardiol, 2002. **40**: p. 723-730.
126. Suffoletto, M., K. Dohi, and M. Cannesson, *Novel speckle-tracking radial strain from routine black-and-white echocardiographic images to quantify dyssynchrony and predict response to cardiac resynchronization therapy*. Circulation, 2006. **113**: p. 960-968.

127. Yu, C.M., et al., *Tissue Doppler imaging is superior to strain rate imaging and postsystolic shortening on the prediction of reverse remodeling in both ischemic and nonischemic heart failure after cardiac resynchronization therapy*. *Circulation*, 2004. **110**(1): p. 66-73.
128. Reuter, S., et al., *Comparison of characteristics in responders versus nonresponders with biventricular pacing for drug-resistant congestive heart failure*. *Am J Cardiol*, 2002. **89**: p. 346-350.
129. 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.
130. De Winter, O., et al., *Relationship between QRS duration, left ventricular volumes and prevalence of nonviability in patients with coronary artery disease and severe left ventricular dysfunction*. *Europ J of Heart Failure*, 2006. **8**: p. 275-277.
131. Yu, C., J. Gorcsan, and G. Bleeker, *Usefulness of tissue Doppler velocity and strain dyssynchrony for predicting left ventricular reverse remodeling response after cardiac resynchronization therapy*. *Am J Cardiol*, 2007. **100**(8): p. 1263-1270.
132. Penicka, M., et al., *Improvement of left ventricular function after cardiac resynchronisation therapy is predicted by tissue doppler imaging echocardiography*. *Circulation*, 2004. **109**(8): p. 978-983.
133. Gasparini, M., M. Mantica, and P. Galimberti, *Is the outcome of cardiac resynchronization therapy related to the underlying etiology?* *Pacing Clin Electrophysiol*, 2003. **26**: p. 175-180.
134. Mangiacavchi, M., M. Gasparini, and F. Faletta, *Clinical predictors of marked improvement in left ventricular performance after cardiac resynchronization therapy in patients with chronic heart failure*. *Am Heart J*, 2006. **151**: p. 471-477.
135. Kroll, K., et al., *Semi-invasives elektrokardiographisches Mindestmaß zur Positionierung der linksventrikulären Elektrode*. *Clin Res Cardiol*, 2010. **99**(Suppl2).
136. Heinke, M., et al., *Transesophageal left ventricular posterior wall potential in heart failure patients with biventricular pacing*. *Biomed. Techn.*, 2007. **52**: p. 173-179.
137. Heinke, M., et al., *Nutzbarkeit der transösophagealen linksventrikulären Elektrographie bei der Indikationsstellung zur kardialen Resynchronisationstherapie*. *Clin Res Cardiol*, 2011. **100** (Suppl.1): p. V942.
138. Ismer, B., et al., *Semi-invasive determination of interventricular and intraleftventricular conduction delay in CRT patients*. *Biomed Tech*, 2010. **55**(Suppl. 1).
139. Rouleau, F., M. Merheb, and S. Geffroy, *Echocardiographic assessment of the interventricular delay of activation and correlation to the QRS width in dilated cardiomyopathy*. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2001. **24**: p. 1500-1506.
140. Wikstrom, G., C. Blomstrom-Lundqvist, and B. Andren, *The effects of aetiology on outcome in patients treated with cardiac resynchronization therapy in the CARE-HF trial*. *Eur Heart J*, 2009. **30**: p. 782-788.
141. Molhoek, S., J. Bax, and L. van Erven, *Comparison of benefits from cardiac resynchronization therapy in patients with ischemic cardiomyopathy versus idiopathic dilated cardiomyopathy*. *Am J Cardiol*, 2004. **93**: p. 860-863.
142. Stockburger, M., et al., *Baseline Doppler parameters are useful predictors of chronic left ventricular reduction in size by cardiac resynchronization therapy*. *Europace*, 2008. **10**: p. 69-74.
143. Da Costa, A., et al., *Prospective validation of stress echocardiography as an identifier of cardiac resynchronization therapy responders*. *Heart Rhythm*, 2006. **3**: p. 406-413.

144. Toussaint, J., et al., *Basal asynchrony and resynchronization with biventricular pacing predict long-term improvement of LV function in heart failure patients.* PACE, 2003. **26**: p. 1815-1823.
145. Tada, H., et al., *Maximum ventricular dyssynchrony predicts clinical improvement and reverse remodeling during cardiac resynchronization therapy.* Pacing Clin Electrophysiol, 2007. **30**(Suppl1): p. 13-18.
146. Duncan, A., E. Lim, and J. Clague, *Comparison of segmental and global markers of dyssynchrony in predicting clinical response to cardiac resynchronization.* Eur Heart J, 2006. **27**: p. 2426-2432.
147. Bax, J., G. Bleeker, and T. Marwick, *Left ventricular dyssynchrony predicts response and prognosis after cardiac resynchronization therapy.* J Am Coll Cardiol, 2004. **44**: p. 1834-1840.
148. Leier, C., et al., *Interatrial conduction (activation)-times.* Am J Cardiol, 1979. **44**: p. 442-6.
149. Waggoner, A., et al., *Interatrial Conduction Time and Left Atrial Function in Patients with Left Ventricular Systolic Dysfunction: Effects of Cardiac Resynchronization Therapy.* J Am Soc Echocardiogr, 2009. **22**(5): p. 472-477.
150. Karaca, M., et al., *The Time Interval from the Initiation of the P-Wave to the Start of Left Atrial Appendage Ejection Flow: Does It Reflect Interatrial Conduction Time?* Echocardiography, 2007. **24**(8): p. 810-815.
151. Kistler, P., et al., *Electrophysiologic and Electroanatomic Changes in the Human Atrium Associated With Age.* JACC, 2004. **44**(1): p. 109-116.
152. Hayashi, H., C. Wang, and Y. Miyauchi, *Aging-related increase to inducible atrial fibrillation in the rat model.* J Cardiovasc Electrophys, 2002. **13**: p. 801-808.
153. Ehrlich, J., G. Zhang, and C. Israel, *P-wave signal averaging-ECG: Normal values and reproducibility.* Z Kardiol, 2001. **90**: p. 170-176.
154. Babaev, A., M. Vloka, and R. Sadurski, *Influence of age on atrial activation as measured by the P-wave signal-averaged electrocardiogram.* Am J Cardiol, 2000. **86**: p. 692-695.
155. Donal, E., et al., *Left atrial reverse remodeling and cardiac resynchronization therapy for chronic heart failure patients in sinus rhythm.* J Am Soc Echocardiogr, 2009. **22**(10): p. 1152-1158.
156. Vural, A., et al., *Effect of cardiac resynchronization therapy on left atrial reverse remodeling and spontaneous echo contrast.* Tohoku J Exp Med., 2004. **202**(2): p. 143-153.
157. Havmöller, R., et al., *Evolution of P-Wave Morphology in Healthy Individuals: A 3-Year Follow-Up Study.* Ann Noninvasive Electrocardiol, 2009. **14**(3): p. 226-233.
158. 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.
159. Sanders, P., et al., *Electrical Remodeling of the Atria in Congestive Heart Failure: Electrophysiological and Electroanatomic Mapping in Humans.* Circulation, 2003. **108**: p. 1461-1468.
160. Pala, S., et al., *Assessment of atrial electromechanical delay by tissue Doppler echocardiography in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy.* Journal of Electrocardiology, 2010. **43**(4): p. 344-350.
161. Raybaud, F., J. Camous, and P. Benoit, *Relationship between interatrial conduction times and left atrial dimension in patients undergoing atrioventricular Stimulation.* PACE, 1995. **18**: p. 447-450.
162. Hartung, D. and W. Hartung, *Intra- und interatriale Leitung – Konsequenzen für die atriale Elektrodenplatzierung?* Herzschr Elektrophys, 2002. **13**: p. 49-57.
163. Padeletti, L., et al., *Interatrial septum pacing: A new approach to prevent paroxysmal atrial fibrillation.* G Ital Cardio, 1998. **28**(1): p. 4-6.

164. Yu, W., et al., *Effects of different atrial pacing modes on atrial electrophysiology. Implicating the mechanism of biatrial pacing in prevention.* Circulation, 1997. **96**: p. 2992-2996.
165. Bailin, S., W. Johnson, and B. Solinger, *Permanent Atrial Septal Pacing; Sensing, Pacing and Stability-Long-Term Results (abstract).* PACE, 1997. **20**(Part II): p. 1053.
166. von Knorre, G.H., et al., *What range of programmable AV delays is necessary in antibradycardia DDD stimulation?* Pacing Clin Electrophysiol, 1998. **21**(1 Pt 2): p. 264-267.
167. 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.
168. Spencer, W., et al., *Atrial septal pacing: a method for pacing both atria simultaneously.* PACE, 1997. **20**: p. 2739-2745.
169. Ausubel, K., P. Klementowicz, and S. Furman, *Interatrial conduction during cardiac pacing.* PACE, 1986. **9**: p. 1026-1031.
170. Camous, J., F. Raybaud, and C. Dolosi, *Interatrial conduction in patients undergoing AV stimulation. Effects of increasing right atrial stimulation rate.* PACE, 1993. **16**: p. 2082-2086.
171. Van Beeumen, K., et al., *Intra- and Interatrial Asynchrony in Patients With Heart Failure.* The American Journal of Cardiology, 2007. **99**(1): p. 79-83.
172. Barbieri, D., et al., *AV delay and exercise stress test behaviour in normal subjects.* Pacing Clin Electrophysiol, 1990. **13**: p. 1724-1727.
173. Melzer, C., et al., *Should we use the rate-adaptive AV delay in cardiac resynchronization therapy-pacing?* Europace, 2008. **10**(1): p. 53-58.
174. Ismer, B., et al., *Exercise induced sympathetic influences do not change interatrial conduction times in VDD and DDD pacing.* Pacing Clin Electrophysiol, 1996. **19**(1786-1790).
175. Sheppard, R., et al., *Doppler echocardiographic assessment of the hemodynamic benefits of rate adaptive AV delay during exercise in paced patients with complete heart block.* Pacing Clin Electrophysiol, 1993. **16**: p. 2157-2167.
176. Melzer, C., et al., *How can the rate-adaptive atrioventricular delay be programmed in atrioventricular block pacing?* Europace, 2007. **9**(5): p. 319-24.
177. 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.
178. Porciani, M., et al., *Atrioventricular interval optimization in right atrial appendage and interatrial septum pacing: peak endocardial acceleration measurement vs. echo/Doppler (abstract).* PACE, 1999. **22**: p. 873.
179. von Knorre, G., B. Ismer, and W. Voß, *Atrial electrode position and differences in the AV relation during atrial sensing and atrial stimulation in DDD-pacemakers (abstr.* Pacing Clin Electrophysiol, 1995. **18**: p. 908.
180. Levin, V., et al., *Interatrial Conduction Measured During Biventricular Pacemaker Implantation Accurately Predicts Optimal Paced Atrioventricular Intervals.* Journal of Cardiovascular Electrophysiology, 2007. **18**(3): p. 290-295.
181. 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.
182. Riedel, B., et al., *In-vivo and in-vitro comparison of implant-based CRT optimization feature - What provide new algorithms?* 25. Jahrestagung der DGBMT 2011 in Freiburg, 2011.
183. Kroll, K., et al., *Messbarkeit interatrialer Leitungszeiten im LVtip/SVC-Elektrogramm.* Clin Res Cardiol, 2010. **99**(1, P992).
184. Holmqvist, F., D. Husser, and J. Tapanainen, *Interatrial conduction can be accurately determined using standard 12-lead electrocardiography: Validation*

- of P-wave morphology using electroanatomic mapping in man.* Heart Rhythm, 2008. **5**: p. 413-418.
185. Havmoller, R., J. Carlson, and F. Holmqvist, *Age-related changes in P wave morphology in healthy subjects.* BMC Cardiovasc Disord, 2007. **27**(7): p. 22.
 186. Holmqvist, F., P. Platonov, and J. Carlson, *Variable interatrial conduction illustrated in a hypertrophic cardiomyopathy population.* Ann Noninvasive Electrocardiol, 2007. **12**: p. 227-237.
 187. Jurkko, R., et al., *Interatrial conduction in patients with paroxysmal atrial fibrillation and in healthy subjects.* International Journal of Cardiology, 2010. **145**: p. 455-460.
 188. Stawski, R. *Auswertesystem für transösophageale und telemetrische Elektrogramme elektrischer kardiologischer Implantate.* in *Jenaer CRT-Workshop 2011 - Effektivere kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) mittels Elektro- und Impedanzkardiographie.* 2011. Jena.

8 Anhang

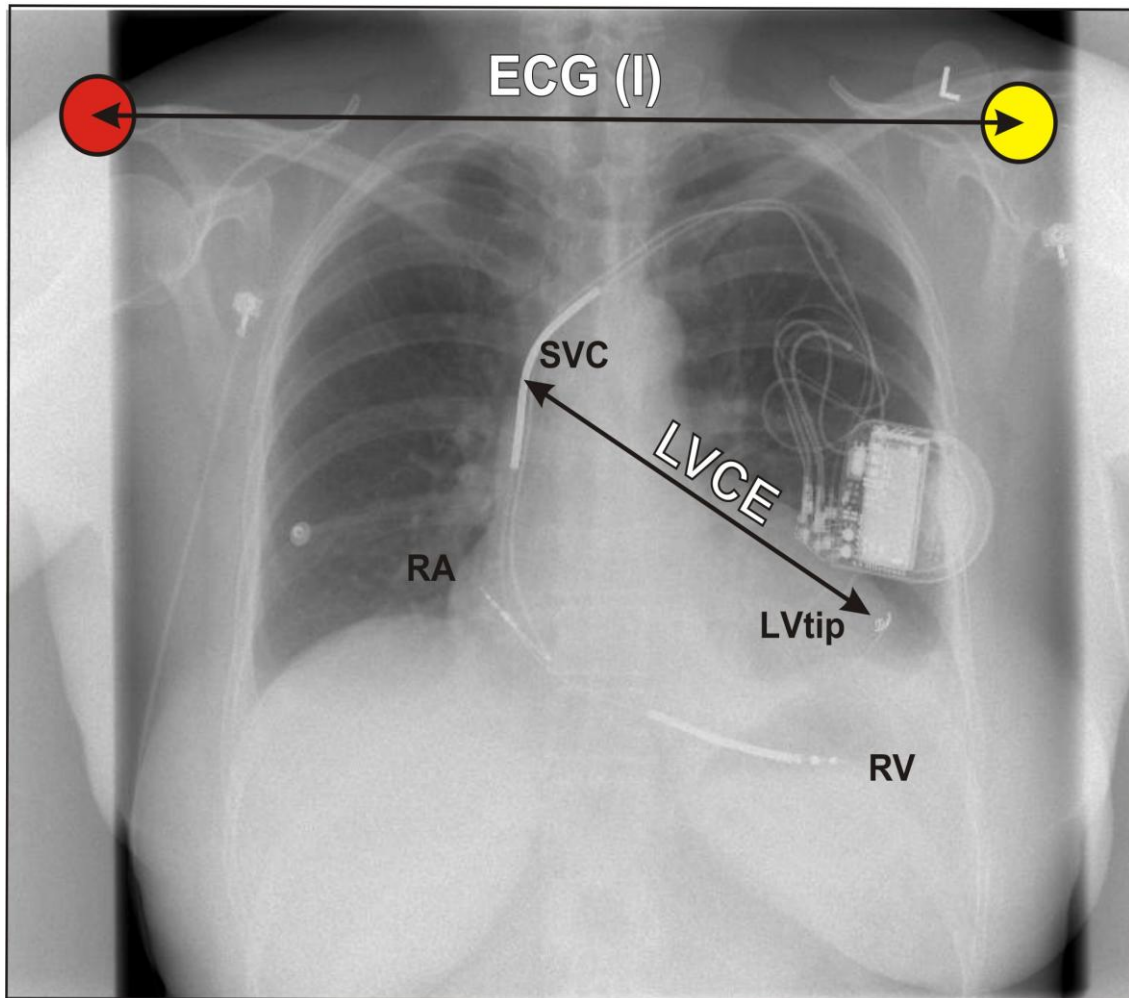


Abb. 1: Röntgen Thorax p. a. eines Patienten mit Medtronic InSync III Marquis 7279 mit epikardialer Lage der linksventrikulären Elektrode. Darstellung der rechtsatrialen (RA) und der rechtsventrikulären (RV) Elektrode sowie der Ableitung (LVCE) zwischen der linksventrikulären Spitzenelektrode (LVtip) und der Superior Vena Cava (SVC) Schock-Elektrode. Im Vergleich dazu die Ableitung I des Oberflächen-EKG (ECG I).

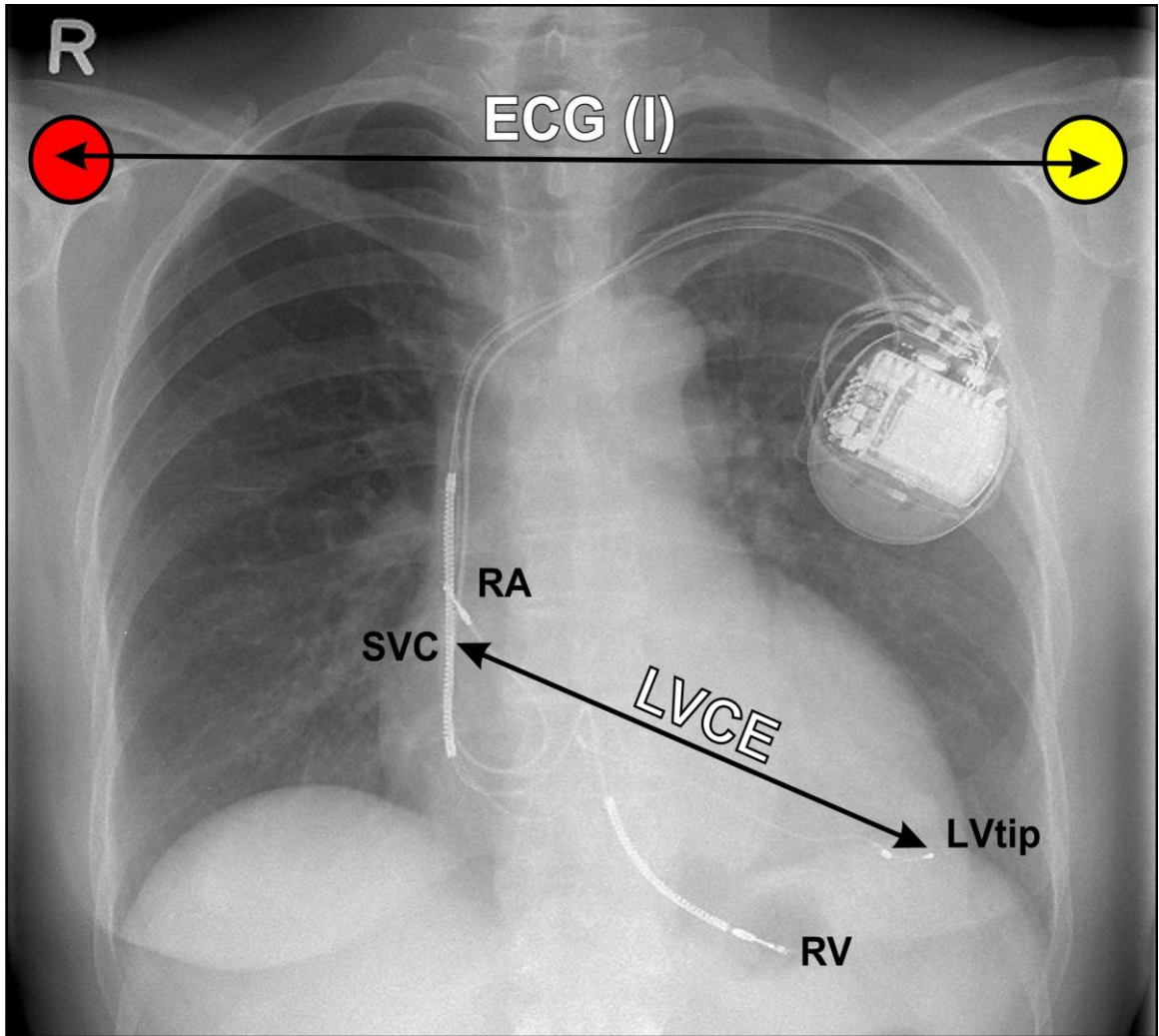


Abb. II: Röntgen Thorax p. a. eines Patienten mit Medtronic InSync III Marquis 7279 mit anterolateraler Lage der linksventrikulären Elektrode. Darstellung der rechtsatrialen (RA) und der rechtsventrikulären (RV) Elektrode sowie der Ableitung (LVCE) zwischen der linksventrikulären Spitzenelektrode (LVtip) und der Superior Vena Cava (SVC) Schock-Elektrode. Im Vergleich dazu die Ableitung I des Oberflächen-EKG (ECG I).

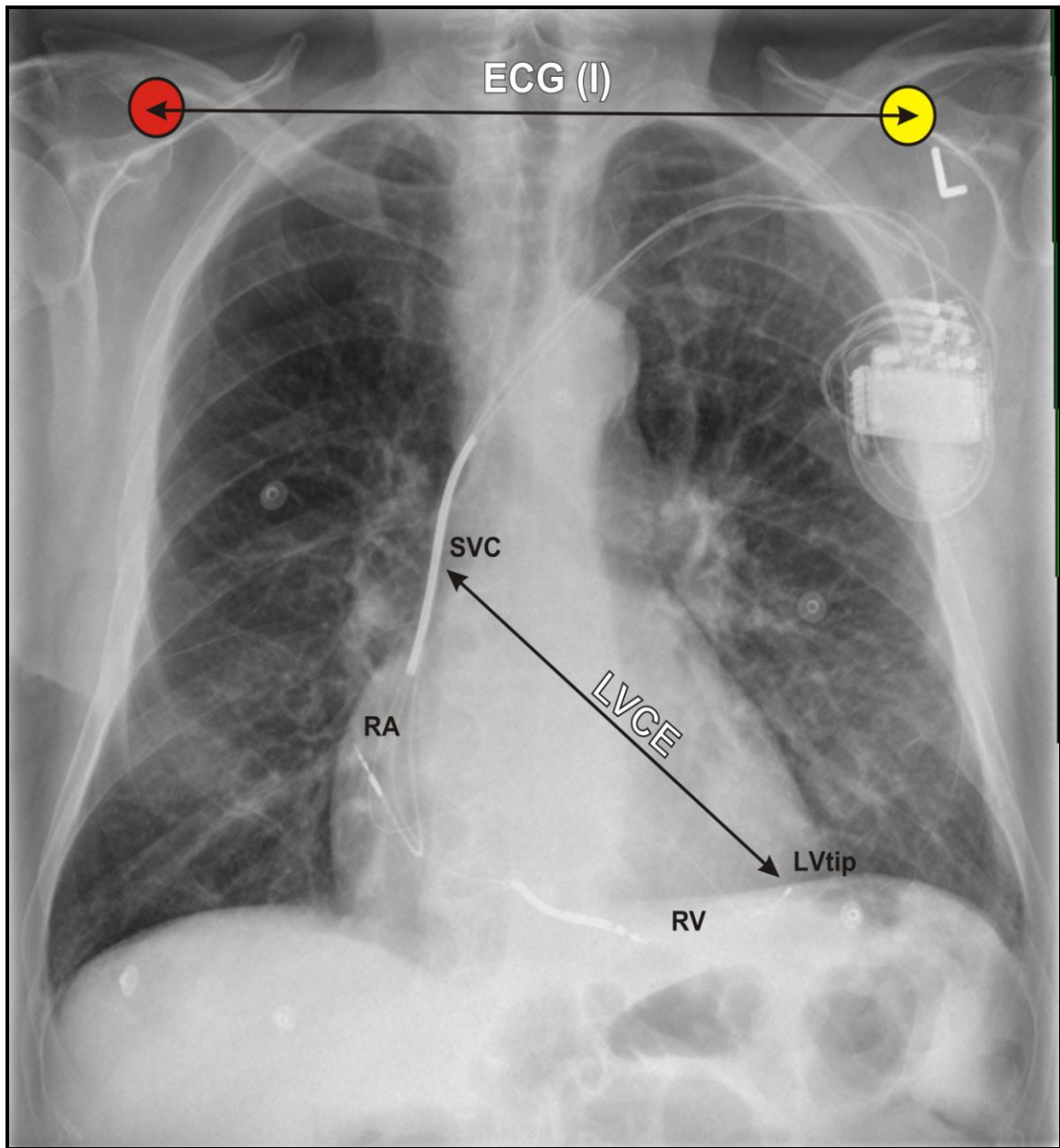


Abb. III: Röntgen Thorax p. a. eines Patienten mit Medtronic InSync III Marquis 7279 mit posteriorer Lage der linksventrikulären Elektrode. Darstellung der rechtsatrialen (RA) und der rechtsventrikulären (RV) Elektrode sowie der Ableitung (LVCE) zwischen der linksventrikulären Spitzenelektrode (LVtip) und der Superior Vena Cava (SVC) Schock-Elektrode. Im Vergleich dazu die Ableitung I des Oberflächen-EKG (ECG I).

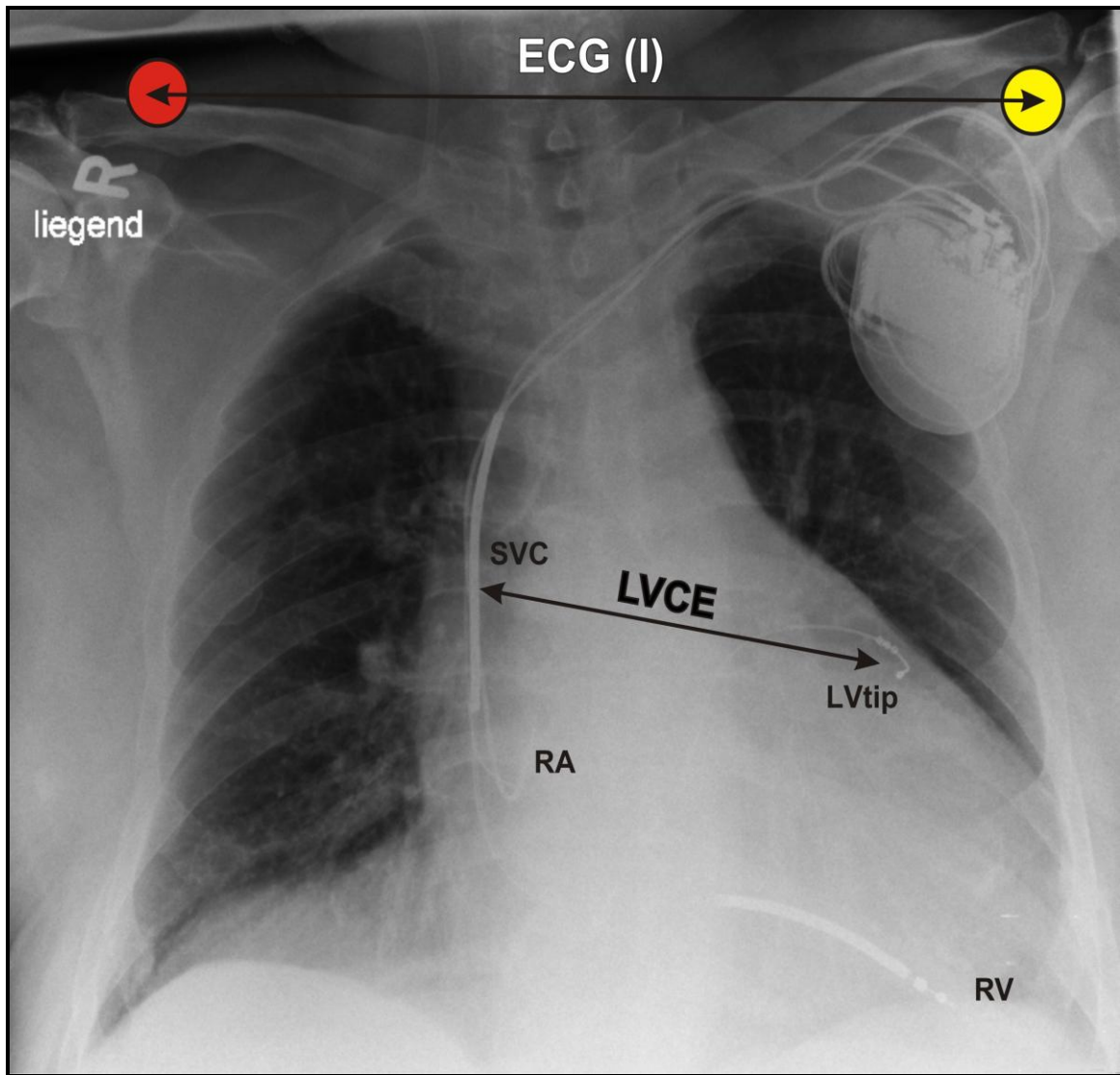


Abb. IV: Röntgen Thorax a. p. im Liegen eines Patienten mit Medtronic InSync III Marquis 7279 mit lateraler Lage der linksventrikulären Elektrode. Darstellung der rechtsatrialen (RA) und der rechtsventrikulären (RV) Elektrode sowie der Ableitung (LVCE) zwischen der linksventrikulären Spitzenelektrode (LVtip) und der Superior Vena Cava (SVC) Schock-Elektrode. Im Vergleich dazu die Ableitung I des Oberflächen-EKG (ECG I).

1. Oral Communication

Roesch L., Heinke M., Kleimenhagen F. et al. CAN THE ACCURACY OF INTRACARDIAC ELECTROGRAM BASED CRT OPTIMIZATION BE IMPROVED?
45. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Biomedizinische Technik (DGBMT) in Freiburg, 27.-30. September 2011

Can the accuracy of intracardiac electrogram based CRT optimization be improved?

Roesch L., Center of Internal Medicine I, Cardiology Division, University of Rostock, Rostock, Germany

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

Kleimenhagen F., Center of Internal Medicine I, Cardiology Division, University of Rostock, Rostock, Germany

Melzer C., Clinic for Internal Medicine, Charité Berlin, Berlin, Germany

Weber F., Frankenwald Hospital, Kronach, Germany

Fink R., Medtronic GmbH, Meerbusch, Germany

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

E-mail: lenaroesch@web.de

Introduction

To simplify AV delay (AVD) optimization in cardiac resynchronization therapy (CRT), we reported that the hemodynamically optimal AVD for VDD and DDD mode CRT pacing can be approximated by individually measuring implant-related interatrial conduction intervals (IACT) in esophageal electrogram (LAE) and adding about 50ms. The programmer-based St. Jude QuickOpt algorithm is utilizing this finding. By automatically measuring IACT in VDD operation, it predicts the sensed AVD by adding either 30 ms or 60 ms. Paced AVD is strictly 50 ms longer than sensed AVD. As consequence of those variations, several studies identified distinct inaccuracies of QuickOpt. Therefore, we aimed to seek for better approaches to automate AVD optimization.

Methods

In a study of 35 heart failure patients (27m, 8f, age: 67±8y) with InSync III Marquis CRT-D systems we recorded telemetric electrograms between left ventricular electrode and superior vena cava shock coil (LVtip/SVC = LVCE) simultaneously with LAE. By LVCE we measured intervals As-Pe in VDD and Ap-Pe in DDD operation between right atrial sense-event (As) or atrial stimulus (Ap), resp., and end of the atrial activity (Pe). As-Pe and Ap-Pe were compared with As-LA and Ap-LA in LAE, respectively.

Results

End of the left atrial activity in LVCE could clearly be recognized in 35/35 patients in VDD and 29/35 patients in DDD operation. We found mean intervals As-LA of 40.2 ± 24.5 ms and Ap-LA of 124.3 ± 20.6 ms. As-Pe was 94.8 ± 24.1 ms and Ap-Pe was 181.1 ± 17.8 ms. Analyzing the sums of As-LA + 50 ms with duration of As-Pe and Ap-LA + 50 ms with duration of Ap-Pe, the differences were 4.7 ± 9.2 ms and 4.2 ± 8.6 ms, resp., only. Thus, hemodynamically optimal timing of the ventricular stimulus can be triggered by automatically detecting Pe in LVCE.

Conclusion

Based on minimal deviations between LAE and LVCE approach, we proposed companies to utilize the LVCE in order to automate individual AVD optimization in CRT pacing.

2. Oral Communication

Roesch L., Ismer B., Melzer C. et al. AV DELAY OPTIMIZATION IN CARDIAC RESYNCHRONIZATION USING LEFT VENTRICULAR TIP VERSUS SUPERIOR VENA CAVA COIL ELECTROGRAM.

Venice Arrhythmias 2009, 11th International Workshop on Cardiac Arrhythmias, Venice, October 4-7, 2009. Journal of Cardiovascular Electrophysiology, Vol 20, Suppl 1, October 2009: 14.8

AV DELAY OPTIMIZATION IN CARDIAC RESYNCHRONIZATION USING LEFT VENTRICULAR TIP VERSUS SUPERIOR VENA CAVA COIL ELECTROGRAM

Lena Roesch, Bruno Ismer, Christoph Melzer¹, Matthias Heinke², Thomas Koerber, Bjoern Riedel, Ulrich Trautwein, Wolfgang Voss, Georg H. von Knorre, Christoph A. Nienaber, Cardiology Departments University of Rostock, Charite Berlin¹, University of Jena², Germany

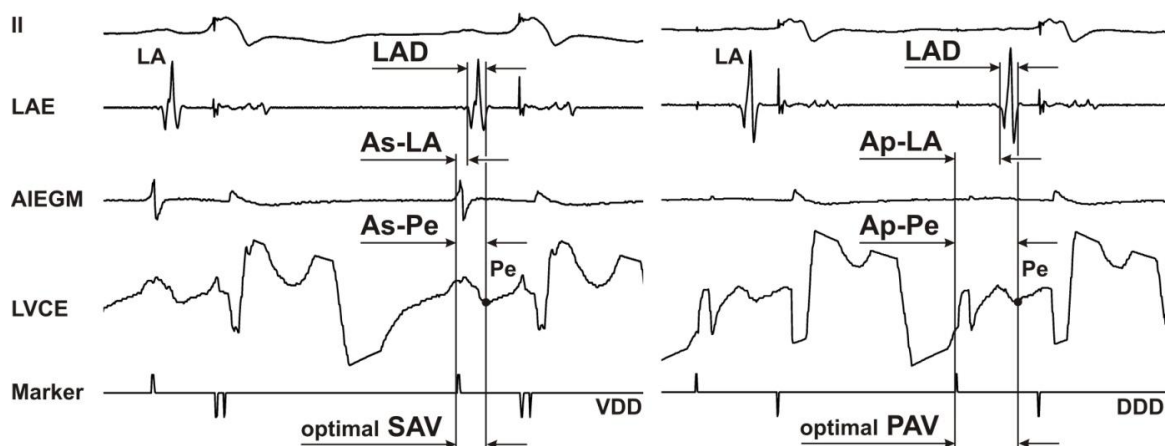
Interatrial conduction time (IACT) is the key parameter of optimal AV delay (AVD) in cardiac resynchronization (CRT). If echo individualization is not viable, AVD can be approximated performing individual IACT measurement and utilizing the mean optimal electromechanical interval of 50 ± 26 ms, evidenced in CRT patients, by $AVD = IACT + 50$ ms.

Aims: IACT measurement by left ventricular tip versus superior vena cava coil electrogram (LVCE).

Methods: In 27 InSync Marquis CRT-D patients (21m, 6f, age: 64.6 ± 8.5 y, LV electrode at lateral or posterolateral wall), we measured the intervals As-Pe and Ap-Pe between right atrial event marker (As in VDD, Ap in DDD pacing, resp.) and end of atrial activity (Pe) in LVCE. Results were compared with the sum of 1. IACT in esophageal left atrial electrogram (LAE) measured as As-LA and Ap-LA, resp., between event marker and left atrial deflection (LA) and 2. the duration of LA (LAD).

Results: Programming ± 2 mV LVCE sensitivity, Pe was clearly discernible in 27/27 pts in VDD and 23/27 pts in DDD pacing. As-Pe of 89.1 ± 19.4 ms and Ap-Pe of 176.1 ± 15.8 ms by LVCE correlated with As-LA + LAD of 87.8 ± 20.6 ms and Ap-LA + LAD of 173.4 ± 16.4 ms by LAE with $k=0.973$ ($p=0.01$) and $k=0.953$ ($p=0.01$), resp. LAD was 51.8 ± 5.4 ms.

Conclusions: In CRT-D patients, 1. respecting $AVD = IACT + 50$ ms and the LAD of 51.8 ms, Pe indicates the mean optimal timing of ventricular stimulation. Therefore, 2. we propose AVD approximation by automatic IACT measurement using LVCE. 3. Compared with QuickOpt, this method avoids any result dependent corrections.



3. Free Papers Session

Roesch L., Ismer B., Melzer C. et al. LEFT VENTRICULAR TIP VERSUS SUPERIOR VENA CAVA COIL ELECTROGRAM TO FACILITATE AV DELAY OPTIMIZATION IN CARDIAC RESYNCHRONIZATION.

Rhythm 2009, Arrhythmias & Heart Failure: Future Technological & Investigational Directions, June 12-14 2009. Abstracts: p.98

Left ventricular tip versus superior vena cava coil electrogram to facilitate AV delay optimization in cardiac resynchronization

Lena Roesch, Bruno Ismer, Christoph Melzer¹, Matthias Heinke², Thomas Koerber, Bjoern Riedel, Georg H. von Knorre, Wolfgang Voss, Christoph A. Nienaber, Cardiology Departments University of Rostock, Charité Berlin¹, University of Jena², Germany

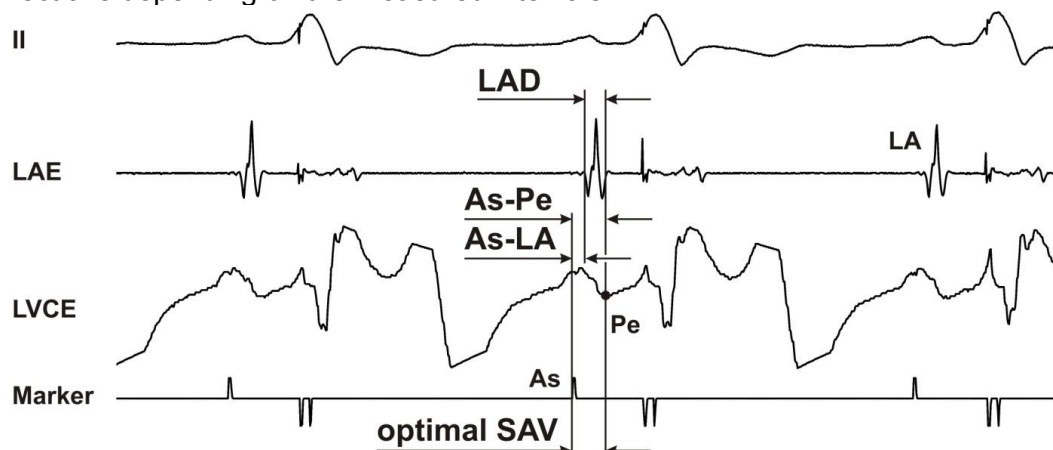
AV delay (AVD) optimization can avoid nonresponding to cardiac resynchronization therapy (CRT). Optimal AVD is the sum of atrial electrode position dependent interatrial conduction time (IACT) and an individually optimized electromechanical interval. The latter was previously reported to be 50 ± 26 ms, at mean. Thus, measuring IACT by filtered bipolar esophageal electrogram (LAE), AVD in CRT can be approximated by $IACT + 50$ ms.

Aims: IACT measurement in biventricular systems with extended IEGM capabilities to facilitate automatic, implant-based AV delay optimization.

Methods: In 27 patients with InSync Marquis CRT-D systems (21m, 6f, age: 64.6 ± 8.5 y, LV electrode at lateral or posterolateral wall), we determined the interval As-Pe between right atrial sensing marker (As) and the end of the atrial activity (Pe) in the telemetric left ventricular tip to superior vena cava coil electrogram (LVCE). Results were compared with the sum of (1) IACT measured as As-LA between As and the beginning of left atrial deflection (LA) in LAE and (2) the duration of LA (LAD). Therefore, using the 2090AB programmer interface, ECG, LAE, telemetric LVCE and Marker were simultaneously recorded by a Bard EP Lab.

Results: Programming ± 2 mV sensitivity, atrial activities were clearly discernible in LVCE without further amplification and filtering in all patients. After correcting the results for the telemetric delay of 100 ms, we found $As-Pe = 89.1 \pm 19.4$ ms, $As-LA = 36.0 \pm 22.7$ ms and $LAD = 51.8 \pm 5.4$ ms, at mean. Durations of As-Pe and $IACT + LAD$ showed good correlation ($k = 0.973$, $p = 0.01$) with 1.3 ± 4.8 ms difference of both.

Conclusions: In CRT pacing, 1. IACT is the key parameter of optimal AVD. 2. IACT can be determined by LVCE. 3. Using the mean LAD of 51.4 ms and respecting $AVD = IACT + 50$ ms, optimal sensed AVD (SAV) could be approximated by implant-based As-Pe measurement. 4. Compared to QuickOpt, this solution needs no error corrections depending on the measured intervals.



4. Mitautorenschaft

Rotter K., Roesch L., Heinke M. et al. PROGRAMMER FEATURE TO QUANTIFY INTERVENTRICULAR DESYNCHRONIZATION AND INTERATRIAL CONDUCTION INTERVALS

45. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Biomedizinische Technik (DGBMT) in Freiburg, 27.-30. September 2011

Programmer feature to quantify interventricular desynchronization and interatrial conduction intervals

Rotter K., Cardiology Division, University of Rostock, Rostock, Germany

Roesch L., Cardiology Division, University of Rostock, Rostock, Germany

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

Kleimenhagen F., Center of Internal Medicine I, Cardiology Division, University of Rostock, Rostock, Germany

Melzer C., Clinic for Internal Medicine, Charité Berlin, Berlin, Germany

Weber F., Frankenwald Hospital, Kronach, Germany

Peters R., Biotronik GmbH, Berlin, Germany

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

Introduction

Patient selection for cardiac resynchronization therapy (CRT) requires quantification of left ventricular conduction delay (LVCD). After implantation of biventricular pacing systems, individual AV delay (AVD) programming is essential to ensure hemodynamic response. To exclude adverse effects, AVD should exceed individual implant-related interatrial conduction times (IACT). As result of a pilot study, we proposed the development of a programmer-based transoesophageal left heart electrogram (LHE) recording to simplify both, LVCD and IACT measurement. This feature was implemented into the Biotronik ICS3000 programmer simultaneously with 3-channel surface ECG.

Methods

A 5F esophageal electrode was perorally applied in 44 heart failure CRT-D patients (34m, 10f, 65±8 yrs., QRS=162±21ms). In position of maximum left ventricular deflection, esophageal LVCD was measured between onsets of QRS in surface ECG and esophageal left ventricular deflection. Then, in position of maximum left atrial deflection (LA), IACT in VDD operation (As-LA) was calculated by difference between programmed AV delay and the measured interval from onset of left atrial deflection to ventricular stimulus in the oesophageal electrogram. IACT in DDD operation (Ap-LA) was measured between atrial stimulus and LA.

Results

LVCD of the CRT patients was characterized by a minimum of 47 ms with mean of 69 ± 23 ms. As-LA and Ap-LA were found to be 41 ± 23 ms and 125 ± 25 ms, resp., at mean. In 7 patients (15,9 %), IACT measurement in DDD operation uncovered adverse AVD if left in factory settings. In these cases, Ap-LA exceeded the factory AVD. In 6 patients (13, 6 %), IACT in VDD operation was less than or equal 10 ms indicating the need for short AVD.

Conclusions

Response to CRT requires distinct LVCD and AVD optimization. The ICS3000 oesophageal LHE feature can be utilized to measure LVCD in order to justify selection for CRT. IACT measurement simplifies AV delay optimization in patients with CRT systems irrespective of their make and model.

5. Mitautorenschaft

Ismer B., Heinke M., Roesch L. et al. ALGORITHM FOR AV DELAY OPTIMIZATION IN CARDIAC RESYNCHRONIZATION BASED ON INDIVIDUAL INTERATRIAL CONDUCTION AND EJECTION FRACTION

45. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Biomedizinische Technik (DGBMT) in Freiburg, 27.-30. September 2011

Algorithm for AV delay optimization in cardiac resynchronization based on individual interatrial conduction and ejection fraction

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

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

Roesch L., Cardiology Division, University of Rostock, Rostock, Germany

Rotter K., Cardiology Division, University of Rostock, Rostock, Germany

Kleimenhagen F., Center of Internal Medicine I, Cardiology Division, University of Rostock, Rostock, Germany

Melzer C., Clinic for Internal Medicine, Charite Berlin, Berlin, Germany

Weber F., Frankenwald Hospital, Kronach, Germany

E-mail: bruno.ismer@hs-offenburg.de

Introduction

In biventricular heart failure pacing, AV delay is a parameter which has to be individualized to ensure best hemodynamic and patient outcome. As most methods are time consuming, automatic implant- or programmer-based algorithms are needed.

Basically, the hemodynamically optimal AV delay (AVD) is the sum of implant-related interatrial conduction time (IACT) and duration of the optimal electromechanical delay (EMD). Whereas IACT in DDD operation usually exceeds its VDD value, optimal EMD equals in both modes: $AVD = IACT + EMD$. IACT considerably depends on atrial dimensions, electrode position etc. Factors influencing EMD are under discussion.

Methods

In 24 heart failure CRT-D patients with sinus rhythm (19m, 5f, 66 ± 8 yrs., $QRS = 160 \pm 18$ ms, $EF = 24 \pm 5$ %), echo AVD optimization was combined with transesophageal measurement of left ventricular conduction delay (LVCD) and IACT. Applying, per orally, a 5F esophageal electrode in position of maximum left atrial deflection (LA), IACT was determined between atrial sense-event and onset of LA. In position of maximum left ventricular deflection (LV), LVCD as measured between onsets of QRS in surface ECG and LV. EMD was calculated by $EMD = AVD - IACT$ and compared with ejection fraction (EF).

Results

Cardiac desynchronization of the patients was characterized by mean LVCD of 68 ± 20 ms ($38 - 114$ ms). Optimal echo AVD in VDD operation was 87 ± 26 ms ($49 - 152$ ms) consisting of mean IACT of 40 ± 26 ms ($-8 - 100$ ms) and mean EMD of 47 ± 21 ms ($13 - 107$ ms). Mean IACT percentage on optimal AVD was 44 ± 24 %. Decreased EF was associated by significant Pearson correlations ($p < 0.05$) of 0,41 with decreased EMD and of -0,51 with increased IACT. Optimal AVD was approximated using the individual IACT and adding twice of the individual EF (%): $AVD = IACT + 2EF$. Between this algorithm and optimal echo AVD, mean individual difference was 0.3 ± 19 ms.

Conclusion

Accuracy of AVD optimization algorithms combining automatic IACT measurement with fixed empirical constants for the EMD can substantially be increased utilizing individual EMD.

6. Mitautorenschaft

Ismer B., Roesch L., Kroll K. et al. LEFT VENTRICULAR TIP VERSUS SUPERIOR VENA CAVA COIL ELECTROGRAM – A NEW APPROACH FOR AUTOMATIC AV DELAY OPTIMIZATION IN CARDIAC RESYNCHRONISATION

44. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Biomedizinische Technik (DGBMT) in Rostock, 05.-08.Oktober 2010

Left ventricular tip versus superior vena cava coil electrogram – a new approach for automatic AV delay optimization in cardiac resynchronization

Ismer B., Roesch L., Kroll K., Heinke M.¹, Koerber T.², Weber F.³, Peters R.⁴, Nienaber C.A.

University Hospital, Cardiology Department, Rostock, Germany

¹University Hospital, Cardiology Department, Jena, Germany

²Southern Town Hospital, Cardiology Department, Rostock, Germany

³Frankenwaldklinik, Cardiology Department, Kronach, Germany

⁴Biotronik GmbH, Berlin, Germany

Abstract

AV delay (AVD) optimization can improve hemodynamics and avoid nonresponding to cardiac resynchronization therapy (CRT). AVD can be approximated by the sum of the individual implant-related interatrial conduction interval and a mean electromechanical interval of about 50 ms. We searched for methods to facilitate automatic, implant-based AV delay optimization. In 25 patients (19m, 6f, age: 65 ± 8 yrs.) with Medtronic InSync III Marquis CRT-D series systems and left ventricular electrode at lateral or posterolateral wall, we determined interatrial conduction intervals by telemetric left ventricular tip versus superior vena cava coil electrogram (LVCE). Compared with esophageal measurements, the duration of optimal AV delay by LVCE showed good correlation ($k = 0.98$, $p = 0.01$) with a difference of 1.5 ± 4.9 ms, only. Therefore, LVCE is feasible to determine interatrial conduction intervals in order to automate AV delay optimization in CRT-D pacing promising increased accuracy compared to other algorithm.

Introduction

AV delay (AVD) optimization can improve hemodynamics and avoid nonresponding to cardiac resynchronization therapy (CRT). Generally, optimal AVD is the sum of the atrial electrode position dependent interatrial conduction time (IACT) and an individually optimized electromechanical interval [1].

Previous studies in CRT patients demonstrated that interatrial conduction occupies a huge proportion of about 45 % in VDD and even 71 % of the total AV delay duration in DDD operation. The remaining optimal electromechanical interval was found to be 50 ± 26 ms, at mean [2]. From this results, optimal AV delay in CRT pacing can be approximated by individually measuring interatrial conduction time and adding a collective mean value of about 50 ms: optimal AVD = IACT + 50 ms.

From this context it is evident that IACT is the key parameter if the optimal AVD has to be found.

Aims

We aimed to study IACT measurement using biventricular defibrillator systems with extended intracardiac electrogram (IEGM) capabilities to facilitate an automatic, implant-based AV delay optimization [3].

Patients and Methods

In 27 patients (21m, 6f, age: 65 ± 8 yrs.) with Medtronic InSync III Marquis CRT-D series systems and left ventricular electrode at lateral or posterolateral wall, we determined the interval As-Pe between right atrial sensing marker (As) and the end of the atrial activity (Pe) in the telemetric left ventricular tip versus superior vena cava coil electrogram (LVCE, figure 1).

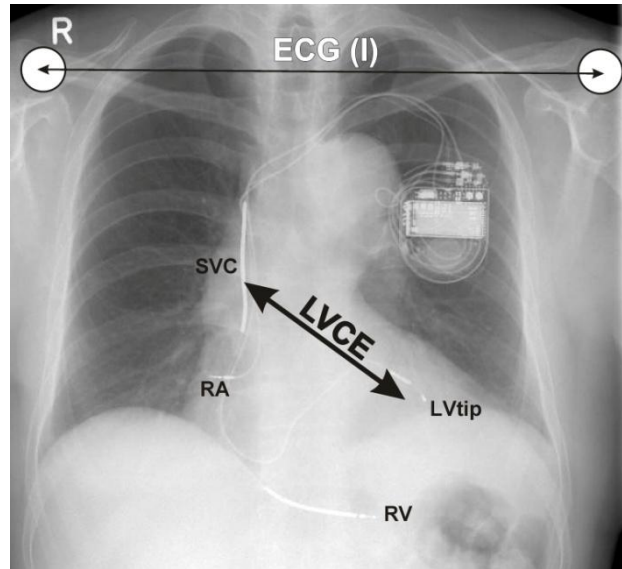


Figure 1

Comparison between surface ECG (I) and left ventricular tip versus superior vena cava (SVC) coil electrogram (LVCE) in a patient with Medtronic InSync Marquis 7279 biventricular defibrillator. Pacing systems providing unfiltered LVCE can be used to record the sum of right and left atrial activity which is comparable with the P wave in surface ECG.

Results were compared with the sum of IACT measured as As-LA between As and the beginning of left atrial deflection (LA) in the filtered bipolar esophageal electrogram (LAE) and the duration of LA (LAD) in the LAE. Therefore, using the 2090AB programmer interface, the ECG, LAE and telemetric LVCE and Marker were simultaneously recorded by a Bard EP Lab.

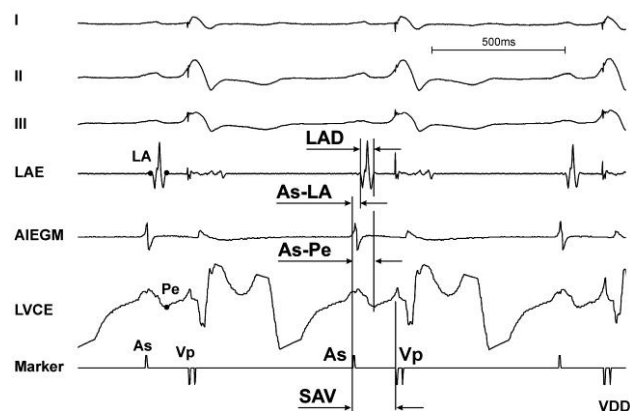


Figure 2

Surface ECG, LAE, AIEGM, telemetric left ventricular tip versus superior vena cava coil electrogram (LVCE) and event marker channel in a patient with Medtronic InSync Marquis 7279 biventricular defibrillator. In VDD operation, interatrial conduction interval As-LA was measured between right atrial sense event marker (As) and the beginning of left atrial deflection (LA) in the

LAE. Duration of LA was measured as LAD. As-Pe was measured between As and the end of the P wave (Pe) in the LVCE and represents the approximately optimal AVD.

Results

Programming 2 mV sensitivity, the atrial activities were clearly discernible in LVCE without further amplification and filtering in all of the 25 CRT patients.

After correcting the measurements for the defibrillators telemetric electrogram delay of 100 ms, we found intervals As-Pe = 89.1 ± 19.4 ms, As-LA = 36.0 ± 22.7 ms and LAD = 51.8 ± 5.4 ms, at mean.

Durations of As-Pe and IACT+LAD showed good correlation ($k=0.973$, $p=0.01$) with 1.3 ± 4.8 ms difference of both.

Conclusions

Recording of LVCE is feasible to determine interatrial conduction in CRT-D patients. Therefore, to automate AV delay optimization, using a mean LAD of about 50 ms (correctly 51.8 ms) and respecting $AVD = IACT + 50$ ms, optimal sensed AV delay (SAV) in CRT-D pacing could be implant-based automatically approximated by the formula: optimal SAV = As-Pe [4].

In contrast to the QuickOpt algorithm (St. Jude) there is no need to compensate the intracardiac measurement by 30 or 60 ms, respectively, depending on the measured value. This study demonstrates that the end of the P wave in LVCE should be utilized to trigger the ventricular stimulation in CRT-D pacing [5].

References

- [1] Ismer B, Körber T, Brandt J, von Knorre GH, Voß W. An algorithm to define the optimal AV delay by its causal determinants and to improve understanding and programming of this parameter. *Europace* 4 (2004) Suppl. B: 101
- [2] 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
- [3] Kamdar R, Frain E, Warburton F, Richmond L, Mullan, V, Berriman T, Thomas G, Tenkorang J, Dhinoja M, Earley M, Sporton S, Schilling R (2010) A prospective comparison of echocardiography and device algorithms for atrioventricular and interventricular interval optimization in CRT. *Europace* 12 (2010) 84-91
- [4] Roesch L, Ismer B, Melzer C, Heinke M, Koerber T, Riedel B, Trautwein U, Voss W, von Knorre GH, Nienaber CA. AV delay optimization in cardiac resynchronization using left ventricular tip versus superior vena cava coil electrogram. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 20 (Suppl. 1) (2009) 39
- [5] 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

7. Mitautorenschaft

Kroll K., Ismer B., Akin I. et al. MESSBARKEIT INTERATRIALER LEITUNGSZEITEN IM LVtip/SVC-ELEKTROGRAMM.

Clin Res Cardiol 99 (2010) Suppl 1: P992

(<http://www.abstractserver.de/dgk2010/FT/abstracts//P992.htm>)

Messbarkeit interatrialer Leitungszeiten im LVtip/SVC-Elektrogramm

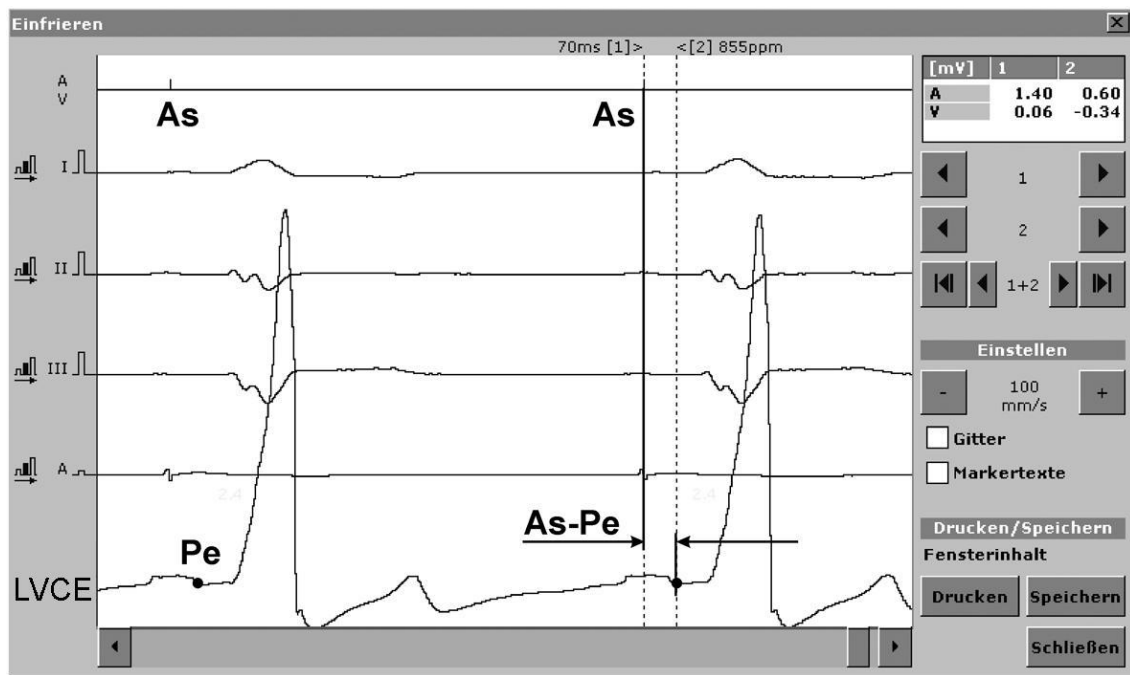
K. Kroll¹, B. Ismer¹, I. Akin¹, M. Heinke², U. Trautwein¹, S. Schell-Dieckel¹, K. Rotter¹, L. Roesch¹, B. Riedel¹, C. Melzer³, C. Nienaber¹

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 [1]. 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-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 $92,7 \pm 30,8$ ms, Ap-Pe zu $166,5 \pm 50,7$ ms. Die mittleren Differenzen zwischen As-Pe bzw. Ap-Pe zu den Echo-AV-Delay SAV von $92,7 \pm 26,3$ ms bzw. PAV von $171,2 \pm 42,5$ ms betragen $0,0 \pm 21,8$ ms ($p < 0,01$) bzw. $2,5 \pm 15,3$ ms ($p < 0,001$).

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.

[1] Kamdar R, Frain E, Warburton F, Richmond L, Mullan V, Berriman T, Thomas G, Tenkorang J, Dhinoja M, Earley M, Sporton S, Schilling R. *A prospective comparison of echocardiography and device algorithms for atrioventricular and interventricular interval optimization in cardiac resynchronization therapy.* Europace. 2009 Nov 4.

8. Mitautorenschaft

Ismer B., Roesch L., Koerber T. et al. NUTZUNG DER TELEMETRISCHEN ABLEITUNG ZWISCHEN LINKSVENTRIKULÄRER UND SUPERIOR VENA CAVA ELEKTRODE BEI CRT-D PATIENTEN ZUR MESSUNG INTERATRIALER LEITUNGSZEITEN

33. Herbsttagung und 20. Jahrestagung der Arbeitsgruppe Herzschrittmacher und Arrhythmie, Dresden, 8. – 10.10.2009, 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

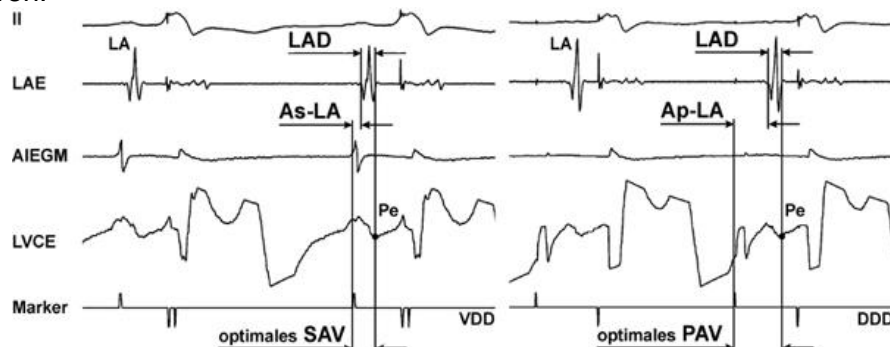
In der kardialen Resynchronisationstherapie (CRT) sind die Implantat-bedingten interatrialen Leitungszeiten (IALZ) mit einem erheblichen Anteil an der Gesamtdauer des individuellen AV-Delays (AVD) beteiligt. IALZ-Messungen mit linksatrialer Ösophagusableitung (LAE) ermöglichen die Approximation des AVD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

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, Alter: 64.6 ± 8.5 J.) 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 2090 AB Interface, EKG, LAE, AIEGM, VCE und Marker simultan registriert.

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

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 $AVD = IALZ + 50$ ms und dem mittleren LAD von 51.8 ms 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

**Nutzbarkeit des telemetrischen Elektrogramms zwischen
linksventrikulärer Spitzen- und Vena Cava Superior Schock-
Elektrode zur Approximation des optimalen AV-Delays
bei CRT-D Systemen**

Aus dem Zentrum für Innere Medizin I des Universitätsklinikums 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 Lena Roesch

1. Der Erfolg einer kardialen Resynchronisationstherapie erfordert die Vermessung verschiedener Parameter während und nach der Implantation biventrikulär stimulierender Aggregate. Darunter ist die individuelle Ermittlung und Programmierung des AV-Delays ein wesentlicher Baustein.
2. Grundsätzlich ist das optimale AV-Delay die Summe zweier Komponenten. Seine exakte Dauer kann im VDD- und DDD-Modus durch Addition der implantatbedingten interatrialen Leitungszeit und eines postoperativ zu optimierenden und in beiden Modi gleich langen elektromechanischen Intervalls ermittelt werden.
3. Die Stellung der linksatrialen Deflektion im transösophagealen linksatrialen Elektrogramm bietet einen einfach erfassbaren individuellen Messpunkt für das Ende der interatrialen Leitungszeit. Eine an ihr orientierte Bestimmung der optimalen AV-Intervalle für VDD- und DDD-Stimulation schließt eine zu kurze und damit hämodynamisch advers wirkende Programmierung des AV-Delays aus.
4. Die validierte Rostocker Approximation der optimalen AV-Intervalle bildet eine brauchbare Grundlage für einen implantatbasierten Algorithmus. Nach ihr lassen sich die optimalen AV-Delays für VDD- und DDD-Stimulation durch Addition der transösophageal individuell exakt vermessenen Dauer der implantatbedingten interatrialen Leitungszeiten (IACT) und eines an einem CRT-Patientenkollektiv echokardiografisch ermittelten kollektiven Mittelwertes der elektromechanischen AV-Delay Komponente von ca. 50 ms bestimmen.

5. Das telemetrische Elektrogramm (LVCE) zwischen der linksventrikulären Elektrodenspitze (LVtip) und der Superior Vena Cava (SVC) Schock-Elektrode eignet sich für eine implantatbasierte Bestimmung interatrialer Leitungszeiten. Es schließt mit seinen Ableitelektroden auch bei unterschiedlichen Elektrodenlagen den rechten und linken Vorhof ein.

6. Die mittlere Dauer der linksatrialen Deflektion konnte in dem durch perorale Applikation einer TOSlim Ösophaguselektrode erfassten und gefilterten transösophagealen linksatrialen Elektrogramm zu $52,2 \pm 8,5$ ms bestimmt werden. Sie entspricht damit der mittleren Dauer des kollektiven Mittelwertes der elektromechanischen AV-Delay Komponente eines CRT-Patientenkollektivs.

7. Das Ende der linksatrialen Aktivität im telemetrischen LVCE wurde im VDD-Modus im Mittel $0,3 \pm 7,4$ ms und im DDD-Modus im Mittel $1,6 \pm 5,4$ ms später als im transösophagealen linksatrialen Elektrogramm bestimmt und fällt mit dem Ende der P-Welle im Oberflächen-EKG zusammen.

8. Das Ende der optimalen AV-Intervalle im VDD- und DDD-Modus kann durch das Ende der linksatrialen Aktivität in dem über das Implantat erfassten LVCE approximiert werden. Für eine automatisierte Bestimmung der AV-Intervalle sollte dieser Zeitpunkt die ventrikuläre Stimulation einleiten.

9. Als Alternative zu der hier vorgeschlagenen automatischen AV-Delay Approximation bei CRT-Patienten bietet sich die Orientierung an der P-Welle im Oberflächen-EKG an. Sofern keine genaueren Verfahren anwendbar sind, sollten die AV-Intervalle im VDD- und DDD-Modus so gewählt werden, dass die ventrikuläre Stimulation unmittelbar nach dem Ende der P-Welle erfolgt.

10. Die Entwicklung eines implantat- oder programmerbasierten Detektors zur Erkennung des Endes der linksatrialen Aktivität in LVCE könnte für CRT-Patienten und für die Klinikroutine eine praktikable Alternative zur echokardiografischen AV-Delay Individualisierung bieten.