

**Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie
der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin**

DISSERTATION

**Vergleichende Untersuchung einer nominalen und einer
individualisiert verlängerten atrioventrikulären Verzögerung
im Hinblick auf die Vermeidung inadäquater
rechtsventrikulärer Stimulation bei Patienten mit isolierter
Sinusknotendysfunktion und implantiertem
Zweikammerschrittmacher**

**Zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)**

**vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité-
Universitätsmedizin Berlin**

von

**Aischa Nitardy
aus Medina**

**Gutachter: 1. Prof. Dr. med. R. Dietz
2. Prof. Dr. med. J. Winter
3. Prof. Dr. med. U. Wiegand**

Datum der Promotion: 23.09.2007

Meinen lieben Eltern gewidmet

Abstract

Verminderung rechtsventrikulärer Stimulation bei Patienten mit isolierter Sinusknotendysfunktion und implantiertem Zweikammerschrittmacher durch die Programmierung einer individualisiert verlängerten AV-Zeit.

Hintergrund: Rechtsventrikuläre Stimulation erhöht das Risiko für Vorhofflimmern und Hospitalisation wegen Herzinsuffizienz. Um die Sicherheit auch bei höhergradiger AV-Blockierung und Vorhofflimmern mit bradykarder Überleitung zu gewährleisten, wird Patienten mit Sinusknotendysfunktion meist ein Zweikammerschrittmacher implantiert. Die Mehrzahl der Schrittmacher wird nach der Implantation nicht umprogrammiert. Bei Patienten mit Sinusknotendysfunktion und intakter AV-Leitung stellt die Programmierung einer langen AV-Zeit eine Möglichkeit zur Verminderung der rechtsventrikulären Stimulation dar. Das Ziel dieser Studie ist es, die Effektivität der AV-Zeitverlängerung zur Verminderung rechtsventrikulärer Stimulation im Vergleich zu einer nominalen Programmierung zu überprüfen.

Methodik: Bei 61 Patienten [70 ± 10 Jahre, 34 Männer, PR=162 ± 22ms, AV-Wenckebachpunkt ≥ 130/min.] mit symptomatischer Sinusknotendysfunktion wurde ein Zweikammerschrittmacher implantiert. Die ventrikuläre Stimulation wurde vergleichend im DDDR-Modus mit nominaler Programmierung [AV-Zeit nach Wahrnehmung/Stimulation 120/150ms, Search-AV adaptiv] und nach individualisierter Programmierung im DDIR-Modus mit langer AV-Zeit quantifiziert.

Ergebnisse: Unter nominaler Programmierung [Follow-up 2,2 Tage] betrug der Anteil ventrikulärer Stimulation 42,8%. Im DDIR-Modus mit langer AV-Zeit [Follow-up 120 Tage] konnte die ventrikuläre Stimulation auf 8,9% reduziert werden [P<0,001]. Bei n=30 [49,2%] lag der Anteil ventrikulärer Stimulation unter 1%, n=22 [36,1%] hatten >1% <20%, n=5 [8,2%] hatten >20% <40% und n=4 [6,5%] >40% ventrikuläre Stimulation. Die programmierte AV-Zeit im DDIR-Modus betrug durchschnittlich 280 ± 21 ms.

Schlussfolgerung: Bei Patienten mit Sinusknotendysfunktion und intakter atrioventrikulärer Leitung mit implantiertem Zweikammerschrittmacher kann der Anteil rechtsventrikulärer Stimulation durch die Programmierung einer langen AV-Zeit signifikant gesenkt werden. Allerdings resultierte bei fast 15% der Patienten mehr als 20% Kammerstimulation trotz der langen AV-Zeit. Die Programmierung einer langen AV-Zeit im DDIR-Modus stellt somit eine effektive Strategie zur Verminderung unnötiger Kammerstimulation dar, aber die Wirksamkeit der Programmierung muss bei jedem einzelnen Patienten überprüft werden. Der Einsatz der Schrittmacher mit automatischer AAI(R)/DDD(R)-Umschaltfunktion zur Vermeidung rechtsventrikulärer Stimulation ist sinnvoll.

Abstract

The incidence of ventricular pacing in patients with sinus node dysfunction and preserved AV conduction can be reduced using programming long AV delays and the DDIR mode.

Purpose: Right ventricular pacing (RVP) increases the incidence of atrial fibrillation (AF) and hospitalisation rate for heart failure. Many patients with sinus node dysfunction (SND) are implanted with a DDDR pacemaker (PM) to ensure the treatment of slowly conducted AF and AV-block. Many Pacemakers are never programmed after implantation. In patients with SND and preserved AV conduction programming of DDIR with a long AV delay is a possible strategy to reduce RVP. The aim of this study is to evaluate the effectiveness of this strategy in SND patients in comparison with a nominal DDDR setting.

Methods: In 61 patients [70±10 years, 34 male, PQ <200 ms, AV-Wenckebach rate at ≥ 130 bpm] with symptomatic SND a DDDR-PM was implanted. The incidence of RVP was assessed according to the PM counter in the nominal DDDR-Mode [AV delay 150/120ms after atrial pace/sense, search AV adaptive] during the first postoperative days and in DDIR with an individually programmed long fixed AV delay afterwards.

Results: With the nominal DDDR-Mode [follow-up 2,2 days] the incidence of RVP averaged at 42,8%, with DDIR and long AV delay [follow-up 120 days] the average incidence of RVP was significantly reduced to 8,93% [p<0.001]. In n = 30 [49,2%] RVP was almost completely [<1%] eliminated, n = 22 [36,1%] had >1% <20% and n = 4 [6,5%] >40% RVP. The PR interval was 162 ± 22 ms. The AV interval with DDIR was 280 ± 21 ms.

Conclusion: The incidence of RVP in patients with SND and preserved AV conduction, who are treated with a dual chamber pacemaker, can significantly be reduced by programming DDIR with a long, individually adapted AV delay when compared with a nominal DDDR setting. In 49% of the patients unnecessary RVP could almost completely be eliminated. Altogether this strategy was successful in 85% of the patients. In 15% RVP occurred frequently despite a long AV delay. The DDIR mode with long AV delay provides an effective strategy to reduce unnecessary RVP but the effect has to be verified in every single patient. New automated algorithms to avoid RVP are desirable.

Abkürzungsverzeichnis

RVP	Rechtsventrikuläre Stimulation
AV-Zeit	Atrioventrikuläre Zeit
AF	Atrial Fibrillation (Vorhofflimmern)
SND	Sinus Node Disease (Sinusknotenerkrankung)
PM	Pacemaker (Schrittmacher)
PAV	Stimulierte AV-Zeit
SAV	Wahrgenommene AV-Zeit
CRT	Kardiale Resynchronisationstherapie
MDP	Maximales diastolisches Potential
LDD	Langsame diastolische Depolarisation
SP	Schwellenpotential
RA	Rechter Vorhof
LA	Linker Vorhof
LV	Linker Ventrikel
RV	Rechter Ventrikel
SM	Schrittmacher
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVEDD	Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
AP	Atrial Pacing (Atriale Stimulation)
VP	Ventricular Pacing (Ventrikuläre Stimulation)
AS	Atrial Sensing (Atriale Wahrnehmung)
VS	Ventricular Sensing (Ventrikuläre Wahrnehmung)
VA	Ventrikuloatriale Leitung
PMT	Pacemaker Mediated Tachycardia (schrittmacherinduzierte Tachykardie)
PVARP	Postventricular atrial refractory period
TARP	Total Atrial Refractory Period

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	9
1.1	Elektrophysiologie des Erregungsleitungssystems	10
1.1.1	Erregungsbildung	10
1.1.2	Erregungsausbreitung.....	11
1.2	Sinusknotendysfunktion	11
1.2.1	Pathophysiologie	12
1.2.2	Diagnosestellung	13
1.2.3	Indikationsstellung	15
1.3	Stimulationsmodi bei Sinusknotendysfunktion	16
1.3.1	AAI(R) versus VVI(R).....	17
1.3.2	VVI(R) versus DDD(R)	17
1.3.3	AAI(R) versus DDD(R)	18
1.3.4	Laufende Studien.....	19
1.4	Ungünstige Effekte der rechtsventrikulären Schrittmacherstimulation.....	20
1.4.1	Hämodynamik	20
1.4.2	Histologische Veränderungen	21
1.4.3	Ventrikuläre Geometrie.....	21
1.4.4	Myokardiale Perfusion	21
1.4.5	Schrittmachersyndrom	22
1.4.6	Herzinsuffizienz	23
1.4.7	Kardiovaskuläre Mortalität	23
1.4.8	Neurohumorale Reaktion	24
1.4.9	Herzrhythmusstörungen	24
1.5	Schlussfolgerung.....	25
2	ZIEL DER ARBEIT.....	26
3	METHODIK.....	27
3.1	Patienten.....	27
3.1.1	Demographische Daten.....	27
3.1.2	Elektrokardiographische Daten.....	28
3.1.3	Klinische Symptomatik.....	29

3.1.4	Vorerkrankungen.....	30
3.1.5	Medikation.....	31
3.2	Indikationsstellung zur Schrittmacherimplantation.....	32
3.3	Schrittmacherimplantation.....	32
3.4	Geräte.....	33
3.4.1	Schrittmacheraggregat.....	33
3.4.2	Programmiergerät.....	34
3.5	Angewandte Betriebsarten.....	35
3.5.1	DDD(R).....	35
3.5.2	DDI(R).....	36
3.5.3	AV-Intervalle.....	37
3.5.4	„Search-AV“.....	37
3.6	Ablauf der Studie.....	38
3.7	Statistische Auswertung.....	38
4	ERGEBNISSE.....	41
4.1	AV-Zeitverlängerung nach atrialer Stimulation.....	41
4.2	Häufigkeit von Wahrnehmung und Stimulation im Studienverlauf.....	42
4.3	Stratifikation der ventrikulären Stimulationsanteile.....	45
4.4	Vergleich der atrialen Stimulation.....	47
4.5	Einflussfaktoren für das Auftreten ventrikulärer Stimulation.....	48
4.5.1	Zusammenhang zwischen PQ-Zeit und ventrikulärer Stimulation.....	48
4.5.2	Zusammenhang zwischen AV-Zeit und ventrikulärer Stimulation.....	49
4.5.3	Zusammenhang zwischen atrialem und ventrikulärem Stimulationsanteil im DDIR-Modus mit langer AV-Zeit.....	50
4.5.4	Zusammenhang des ventrikulären Stimulationsanteils mit weiteren klinischen Parametern.....	51
4.6	Vorhofflimmern.....	51
5	DISKUSSION.....	52
5.1	Wirksamkeit der DDD(R)-Nominalprogrammierung unter Einschluss der AV- Hysterese-Funktion zur Vermeidung inadäquater Kammerstimulation.....	53
5.2	Wirksamkeit der individualisierten Verlängerung der AV-Zeit zur Vermeidung inadäquater Kammerstimulation.....	55

5.3	Mögliche Ursachen für einen persistierend hohen Stimulationsanteil trotz verlängerter AV-Zeit.....	56
5.4	Mögliche unerwünschte Wirkungen einer langen AV-Zeit	62
5.4.1	Hämodynamik.....	62
5.4.2	Schrittmacherinduzierte Tachykardie.....	64
5.5	Verwendung von Schrittmachern mit automatischer AAI/DDD-Umschaltfunktion.....	65
6	ZUSAMMENFASSUNG.....	69
7	LITERATURVERZEICHNIS.....	71
8	ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	79
9	TABELLENVERZEICHNIS.....	80
10	DANKSAGUNG.....	81
11	LEBENS LAUF.....	82
12	EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG.....	83

LITERATURVERZEICHNIS

1. Markewitz A. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie. Bericht 2003 des Deutschen Herzschrittmacher-Registers. <http://www.Pacemaker-register.de>.
2. Futami C, Tanuma K, Tanuma Y, Saito T. The arterial blood supply of the conducting system in normal human hearts. *Surg Radiol Anat* 2003; 25: 42 – 49.
3. Ferrer MI. Sick sinus syndrome in atrial disease. *JAMA* 1968; 206: 645 - 646.
4. Kaplan BM, Langendorf R, Lev M, Pick A. Tachycardia-bradycardia syndrome (so-called "sick sinus syndrome"). *Am J Cardiol* 1973; 31: 497 - 508.
5. Holden W, McAnulty JH, Rahimtoola SH. Characterisation of heart rate response to exercise in the sick sinus syndrome. *Br Heart J* 1987; 40: 923 - 930.
6. Alt E, Lehmann G. Stroke and atrial fibrillation in sick sinus syndrome. *Heart* 1997; 77: 495 - 497.
7. Shaw DB, Kekwick CA. Potential candidates for pacemakers: survey of heart block and sinoatrial disorder (sick sinus syndrome). *Br Heart J* 1978; 40: 99 - 105.
8. Andersen HR, Nielsen JC, Thomsen PE et al. Atrioventricular conduction during long term follow-up of patients with sick sinus syndrome. *Circulation* 1998; 98: 1315 - 21.
9. Kristensen L, Nielsen JC, Pedersen AK, Andersen HR. AV Block and changes in pacing mode during long-term follow-up of 399 consecutive patients with sick sinus syndrome treated with an AAI/AAIR pacemaker. *PACE* 2001; 24: 358 - 365.
10. Sutton R, Kenny R. The natural history of sick sinus syndrome. *PACE* 1986; 9: 1110 - 1114.
11. Schwaab B, Fröhlig G, Pistorius C et al. AV conduction with atrial rate adaptive pacing in the bradycardia tachycardia syndrome. *PACE* 1999; 22: 1502 - 1509.
12. Yabek SM, Jarmakani JM. Sinus node dysfunction in children, adolescents and young adults. *Pediatrics* 1978; 61: 593 – 598.
13. Spellberg RD. Familial sinus node disease. *Chest* 1971; 60: 246 - 250.
14. Thery C, Gosselin B, Lekieffre J, Warembourg H. Pathology of sinoatrial node. Correlations with electrocardiographic findings in 111 patients. *Am Heart J* 1977; 93: 735 - 40.
15. Sugiura M, Ohkawa S. A clinicopathologic study on sick sinus syndrome with histological approach to the sinoatrial node. *Jpn Circ J* 1980; 44: 497 - 504.

16. Graybiel A, McFarland RA, Gates DC, Webster FA. Analysis of the electrocardiograms obtained from 1000 young healthy aviators. *Am Heart J* 1944; 27: 524.
17. Leitlinien zur Schrittmachertherapie, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie 2005.
18. Bernstein AD, Daubert JC, Fletcher RD et al. The revised NASPE/BPEG Generic Code for Antibradycardia, Adaptive-Rate, and Multisite Pacing. *PACE* 2002; 25: 260 - 264.
19. Markewitz A, Schad N, Hemmer W, Bernheim C, Ciavolella M, Weinhold C. What is the most appropriate stimulation mode in patients with sinus node dysfunction? *Pacing Clin Electrophysiol.* 1986; 9 (6 Pt 2): 1115 - 20.
20. Andersen HR, Thuesen L, Bagger JP, Vesterlund T, Thomsen PE. Prospective randomised trial of atrial versus ventricular Pacing in Sick-Sinus-Syndrome. *Lancet* 1994; 344: 1523-8.
21. Andersen HR, Nielson JC, Thomson PE et al. Longterm follow-up of patients from a randomised trial of atrial versus ventricular pacing for sick sinus syndrome. *Lancet* 1997; 350: 1210 - 6.
22. Nielsen JC, Andersen HR, Thomsen PEB et al. Heart Failure and echocardiographic changes during Long-Term Follow-Up of Patients with Sick Sinus Syndrome randomized to single-chamber atrial or ventricular Pacing. *Circulation* 1998; 97: 987 - 995.
23. Rosenqvist M, Brandt J, Schuller H. Long-term-Pacing in sinus node disease: effects of Stimulation mode on cardiovascular morbidity and mortality. *Am Heart J* 1988; 116: 16 - 22.
24. Santini M, Alexidou G, Ansalone G, Cacciatore G, Cini R, Turitto G. Relation of prognosis in sick sinus Syndrome to age, conduction defects, and modes of permanent cardiac pacing. *Am. J. Cardiol* 1990; 65: 729 - 35.
25. Lamas GA, Oraw J, Stambler BS et al. For the Pacemaker Selection in the Elderly Investigators. Quality of life and clinical outcomes in the elderly patients treated with ventricular pacing as compared with dual-chamber pacing. *N Engl J Med* 1998; 338: 1097 - 1104.
26. Connolly SJ, Kerr CR, Gent M et al. Effects of physiologic pacing versus ventricular pacing on the risk of stroke and death due to cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2000; 342: 1385 - 91.
27. Kerr CL, Connolly SJ, Abdollah H, et al. Canadian trial of physiological pacing. Effects of physiological pacing during long-term follow up. *Circulation* 2004; 109: 357 - 362.
28. Lamas GA, Lee KL, Sweeney M, Silverman R. Ventricular pacing or dual-chamber pacing for sinus-node dysfunction. *N Engl J Med* 2002; 346: 1854 - 1862.

29. Nielsen JC, Kristensen L, Andersen HR, Mortensen PT, Pedersen OL, Pedersen AK. A randomized comparison of atrial and dual-chamber pacing in 177 consecutive patients with sick sinus syndrome: Echocardiographic and clinical outcome. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 614 - 623.
30. Andersen HR, Svendsen JH, on behalf of the DAN-PACE-Investigators. The Danish Multicenter Randomised Study on Atrial Inhibited versus Dual Chamber Pacing in Sick Sinus Syndrome (The DAN-PACE-Study). *Heart Drug* 2001; 1: 67 - 70.
31. Prinzen FW, Augustinjn CH, Arts T, Allessie MA, Reneman RS. Redistribution of myocardial fiber strain and blood flow by asynchronous activation. *Am J Physiol* 1990; 259: H300 - 8.
32. McVeigh ER, Prinzen FW, Wyman BT, Tsitlik JE, Halperin HR, Hunter WC. Imaging asynchronous mechanical activation of the paced heart with tagged MRI. *Magn Reson Med* 1998; 39: 507 - 13.
33. Paxinos G, KatritsisD, Kakauros S, Toutouzas P, Camm AJ. Long-term effect of VVI pacing on atrial and ventricular function in patients with sick sinus syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998; 21: 728 - 34.
34. Stojnic BB, Stojanov PL, Angelkov L, Pavlovik SU, Radjen GS, Velimirovic DB. Evaluation of asynchronous left ventricular relaxation by Doppler schocardiography during ventricular pacing with AV synchrony (VDD): Comparison with atrial pacing (AAI). *PACE* 1996; 19 (6): 940 - 4.
35. Boerth RC, Covell JW. Mechanical performance and efficiency of the left ventricle during ventricular stimulation. *Am J Physiol* 1971; 221: 1686 - 91.
36. Burkhoff D, Oikawa RY, Sagawa K. Influence of pacing site on left ventricular contraction. *Am J Physiol* 1986; 251: H428 - 35.
37. Zile MR, Blaustein AS, Shimuzu G, Gaasch WH. Right ventricular pacing reduces the rate of left ventricular relaxation and filling. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10: 702 - 9.
38. Tatengo MVT, Thomas RL, Karpawich PP. Left ventricular dysfunction after long-term right ventricular apical pacing in the young. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 2093 - 2100.
39. Leclercq C, Gras D, Le Helloco A, Nicol L, Mabo P, DaubertJJ. Hemodynamic importance of preserving the normal sequence of ventricular activation in permanent cardiac pacing. *Am Heart J* 1995; 129: 1133 - 1141.
40. Rosenqvist M, Bergfeldt L, Haga Y, Ryden J, Ryden L, Owall A. The effect of ventricular activation sequence on cardiac performance during pacing. *Pacing Clin Electrophysiol* 1996; 19:1279 - 86.

41. Cannan CR, Higano ST, Holmes DR Jr. Pacemaker induced mitral regurgitation: An alternative form of pacemaker syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997; 20:735 - 738.
42. Zugibe FT Jr, Nanda NC, Barold SS, Akiyama T. Usefulness of Doplerechocardiography in cardiac pacing: assessment of mitral regurgitation, peak aortic flow velocity and atrial capture. *Pacing Clin Electrophysiol* 1983; 6: 1350 - 1357.
43. Mark JB, Chetham PM. Ventricular Pacing can induce hemodynamically significant mitral valve regurgitation. *Anesthesiology* 1991; 74: 375 - 377.
44. Boucher CA, Pohost GM, Okada RD, Levine FH, Strauss H, Harthorne JW. Effect of ventricular pacing on left ventricular function assessed by radionuclide angiography. *Am Heart J* 1993; 106: 1105 - 1111.
45. Mohan JC, Sethi KK, Arora R, Khalilullah M. Comparative evaluation of left ventricular function in sick sinus syndrome on different long-term pacing modes. *Indian Heart J.* 1994; 46: 303 - 306.
46. Karpawich PP, Justice CD, Cavitt DL, Chang CH. Developmental Sequelae of fixed-rate ventricular pacing in immature canine heart: an electrophysiological, hämodynamic, and histopathologic evaluation. *Am Heart J.* 1990; 119: 1077 - 1083.
47. Karpawich PP, Rabah R, Haas JE. Altered cardiac histology following apical right ventricular pacing in patients with congenital atrioventricular block. *PACE* 1999; 22: 1372 - 1377.
48. Lee MA, Dea MW, Langberg JJ et.al. Effects of long-term right ventricular apical pacing on the left ventricular perfusion, innervation, function and histology. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 225 - 32.
49. Prinzen FW, Cheriex EC, Delhaas T et al. Asymmetric thickness of the left ventricular wall resulting from asynchronous electric activation: a study in dogs with ventricular pacing and in patients with left bundle branch block. *Am Heart J.* 1995; 130: 1045 - 1053.
50. Adomian G, Beazell J. Myofibrillar disarray produced in normal hearts by chronic electrical pacing. *Am Heart J* 1986; 112: 79 - 83.
51. Van Oosterhout MFM, Prinzen FW, Arts T et al. Asynchronous elecrical activation induces asymmetrical hypertrophy of the left ventricular wall. *Circulation* 1998; 98: 588 - 595.
52. Delhaas T, Arts T, Prinzen FW, Reneman RS. Regional fibre stress- fibre strain area as estimate of regional oxygen demand in the canine heart. *J Physiol* 1994; 477: 481-96.
53. Owen CH, Esposito DJ, Davis JW, Glower DD. The effects of ventricular pacing on left ventricular geometry, function, myocardial oxygen consumption, end efficiency of contraction in conscious dogs. *PACE* 1998; 1998: 1417 - 1429.

54. Tse HF, Lau CP. Long-term Effect of right ventricular pacing on myocardial perfusion and function. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 744 - 9.
55. Abe M, Hamada M, Matsuoka H et al. Relation between postpacing T wave changes and myocardial scintigraphic characteristics in patients with ventricular demand pacemaker. *Angiology* 1995; 46: 489 - 95.
56. Fu L, Imai K, Okabe A, Mashima S, Takahashi N, Kato K. A possible mechanism for pacemaker-induced T-wave changes. *Eur Heart J* 1992; 13: 1173 - 9.
57. Lakkis NM, He ZX, Verani MS. Diagnosis of coronary artery disease by exercise thallium-201 tomography in patients with a right ventricular pacemaker. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 1221 - 5.
58. Massaaki T, Nohtomi Y, Kuroiwa G. The effect of ventricular pacing on coronary blood flow. *JACC* 1996; 27 Suppl A: 345A.
59. Skolidis EI, Kochiadakis GE, Koukouraki SI. Myocardial Perfusion in Patients with permanent Ventricular Pacing and Normal Coronary Arteries. *JACC* 2001; 37: 124 - 9.
60. Nielsen JC, Bottcher M, Nielsen TT et al. Regional myocardial blood flow in patients with sick sinus syndrome randomized to long-term single chamber or dual chamber pacing-effect of pacing mode and rate. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1453 - 1461.
61. Mitsui T, Hori M, Suma K, Wanibuchi Y, Saigusa M. The pacemaking syndrome. In Jacobs JE, ed. *Proceedings of the Eighth Annual International Conference on Medical and Biological Engineering*. Chicago, III: Association for the Advancement of Medical Instrumentation; 1969: 29 - 33.
62. Ellenbogen KA, Thames MD, Mohanty PK. New Insights into pacemaker syndrome gained from hemodynamics humoral and vascular responses during ventriculo-atrial pacing. *Am J Cardiol* 1990; 65: 53 - 59.
63. Ausubel K, Furman S. The pacemaker syndrome. *Ann Intern Med* 1985; 103:420 - 9.
64. Ellenbogen KA, Gilligan DM, Wood MA, Morillo C, Barold SS. The pacemaker syndrome-a matter of definition. *Am J Cardiol* 1997; 79: 1226 - 9.
65. Furman S. Pacemaker syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* 1994; 17:1 - 5.
66. Heldman D, Mulvihill D, Nguyen H et al. True incidence of pacemaker syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* 1990; 13: 1742 - 50.
67. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE et al. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. *JAMA* 2002; 288: 3115 - 23.

68. Sweeney MO, Hellkamp AS, Ellenbogen KA et al. Adverse effect of ventricular pacing on heart failure and atrial fibrillation among patients with normal baseline QRS duration in a clinical trial of pacemaker therapy for sick sinus dysfunction. *Circulation* 2003; 107: 2932 - 2937.
69. Steinberg JS, Fischer A, Wang P et al. The clinical Implications of Cumulative Right Ventricular Pacing in the Multicenter Automatic Defibrillator Trial II. *J Cardiovasc Electrophysiol* April 2005; Vol 16 359 - 365.
70. Tang ASL, Roberts RS, Kerr C et al. CTOPP-Investigators. Relationship between Pacemaker Dependency and the Effect of Pacing Mode on Cardiovascular Outcomes. *Circulation* 2001; 103: 3081-3085.
71. Hull RW, Snow F, Herre J, Ellenbogen KA. The plasma catecholamine responses to ventricular pacing: implications for rate responsive pacing. *PACE* 1990, 13: 1408 - 1415.
72. Seino Y, Shimai S, Nague Y et al. Cardiodynamic and neurohumoral importance of atrial contribution in rate- responsive pacing. *Am J Cardiol* 1993; 72: 36 - 40.
73. Lemke B, Lawo T, Deneke T. Neurohumorale Reaktion unter Schrittmachertherapie. *Herzschr Elektrophys* 2004;15: suppl1, 1/1-1/7.
74. Marketou ME, Simantirakis EN, Nikitovic D et al. Impact of asynchronous ventricular activation on proinflammatory cytokines and oxidativ stress in paced patients. *Heart* 2005; 91:817 - 818.
75. Medtronic Kappa DR, Gebrauchsanweisung, March 1998.
76. Deering TF, Wilensky M, Tondato F et al. Auto Intrinsic Conduction Search Algorithm: A prospective Analysis. *PACE* 2003; 26: 1080 (Abstract).
77. Melzer C, Sowelam S, Scheldon TJ et al. Reduction of right ventricular pacing in patients with sinus node dysfunction using an enhanced search AV Algorithm. *PACE* 2005; 28: 521 - 527.
78. Rosenqvist M, Isaz K, Botvinick EH et al. Relative importance of activation sequence compared to atrioventricular synchrony in left ventricular function. *Am J Cardiol* 1991; 67: 148 - 156.
79. Nielsen JC, Pedersen AK, Mortensen PT, Andersen HR. Programming a fixed long atrioventricular delay is not effective in preventing ventricular pacing in patients with sick sinus syndrome. *Europace* 1999; Apr: 1(2): 113 - 20.
80. Sgarbossa E, Pinski SL, Wilkoff BL, Castle LW, Trohman RG, Maloney JD. Is programming a long AV-delay effective in permitting spontaneous ventricular activation? *Pacing Clin Electrophysiol* 1993; 16: 872.

81. Ausübel K, Klementowicz P, Furman S. Interatrial conduction during cardiac pacing. *PACE* 1986; 9: 1026 - 1031.
82. Strohmer B, Pichler M, Froemmel M, Migschitz M, Hintriger F (On behalf of the ELVIS study Group). Evaluation of Atrial Conduction Time at Various Sites of Right Atrial Pacing and Influence on Atrioventricular Delay Optimization by Surface Electrocardiography. *PACE* 2004; 27: 468 - 474.
83. Hettrick DA, Euler DE, Pagel PS et al. Atrial pacing lead location alters the effects of atrioventricular delay on atrial and ventricular hemodynamics. *PACE* 2002; 25 (6): 888 – 96.
84. Cowell R, Morris-Thurgood J, Ilsley C, Paul V. Septal short atrioventricular delay pacing: additional hemodynamic improvements in heart failure. *PACE* 1994; 17: 1980 - 3.
85. Wish M, Fletcher R, Gottdiener J, Cohen A. Importance of left atrial timing in the programming of dual chamber pacemakers. *Am J Cardiol* 1987; 60: 566 - 71.
86. Janosik D, Pearson A, Buckingham T, Labovitz A, Reed R. The hemodynamic benefit of differential atrioventricular delay intervals for sensed and paced atrial events during physiologic pacing. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 499 - 507.
87. Ishikawa T, Kimura K, Nihei T, Usui T, Kashiwagi M, Ishii M. Relationship between diastolic mitral regurgitation and PQ-Interval or cardiac function in patients implanted with DDD pacemakers. *PACE* 1991; 14: 1797 - 1802.
88. Ishikawa T, Sumita S, Kimura K, Ebina T, Kuji N. PQ-Interval and diastolic mitral regurgitation in patients with sick sinus syndrome. *Eur J Cardiac Pacing Electrophysiol* 1994; 4: 170 - 175.
89. Ritter P, Dib JC, Lelievre T. Quick determination of the optimal AV delay at rest in patients paced in DDD mode for complete AV Block. *Eur J Cardiac Pacing Electrophysiol* 1994; 4 (2): A163.
90. Ishikawa T, Sumita S, Kimura K et al. Prediction of optimal atrioventricular delay in patients with implanted DDD pacemakers. *PACE* 1999; 22: 1365 - 1371.
91. van Mechelen R, Hagemeyer F, de Boer H, Schelling A. Atrioventricular and ventriculo-atrial conduction in patients with symptomatic sinus node dysfunction. *PACE* 1983; 6 (1Pt 1): 13 - 21.
92. Dennis MJ, Sparks PB. Pacemaker Mediated Tachykardia as a complication of the Autointrinsic Conduction Search Function. *PACE* 2004; 27 (Pt I): 824 - 826.
93. Savoure A, Fröhlig G, Galley D et.al. A New Dual Chamber Pacing Mode to minimize Ventricular Pacing. *PACE* 2005; 28: S 43 - S46.

94. Sweeney MO, Ellenbogen KA, Casavant D et.al. Multicenter, prospective, randomized Safety and Efficacy Study of a New Atrial-Based Managed Ventricular Pacing Mode (MVP) in Dual Chamber ICDs. J Cardiovasc Electrophysiol Vol 16, pp.1-7, August 2005.
95. [Http://www.medtronic.com](http://www.medtronic.com). MVP-Modus.

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb. 1:	Sinusbradykardie.....	13
Abb. 2:	Sinuatraler Block II. Grades.....	14
Abb. 3:	Bradykardie-Tachykardie-Syndrom	14
Abb. 4:	Altersverteilung der Patienten bei Schrittmacherimplantation	27
Abb. 5:	Stratifizierte Häufigkeitsverteilung der PQ-Zeit bei Schrittmacherimplantation.....	28
Abb. 6:	Schrittmacheraggregat vom Typ Medtronic Kappa	33
Abb. 7:	Das Medtronic Programmiergerät vom Typ 2090.....	34
Abb. 8:	DDD-Modus.....	35
Abb. 9:	DDI-Modus.....	36
Abb. 10:	Programmierstreifen im DDDR-Modus mit nominaler Programmierung.....	39
Abb. 11:	Programmierstreifen im DDIR-Modus mit langer AV-Zeit.....	40
Abb. 12:	Verteilung der programmierten AV-Zeiten [ms].....	41
Abb. 13:	Wahrnehmung und Stimulation in der nominalen Programmierung.....	42
Abb. 14:	Wahrnehmung und Stimulation im DDIR-Modus mit langer AV-Zeit.....	43
Abb. 15:	Vergleich der ventrikulären Stimulation unter den beiden Programmierungen	44
Abb. 16:	Stratifikation der ventrikulären Stimulation in der nominalen Programmierung.....	45
Abb. 17:	Stratifikation der ventrikulären Stimulation im DDIR-Modus mit langer AV-Zeit....	46
Abb. 18:	Vergleich der atrialen Stimulation unter den beiden Programmierungen.....	47
Abb. 19a:	Zusammenhang zwischen PQ-Zeit und ventrikulärem Stimulationsanteil.....	48
Abb. 19b:	Zusammenhang zwischen AV-Zeit und ventrikulärem Stimulationsanteil.....	49
Abb. 19c:	Zusammenhang zwischen atrialer und ventrikulärer Stimulation im DDIR-Modus..	50
Abb. 20:	Atrioventrikuläre Leitungsstörung	58
Abb. 21:	Fusionsschläge mit erhöhtem ventrikulärem Stimulationsanteil.....	62
Abb. 22:	Hämodynamik unter langer AV-Zeit.....	63
Abb. 23a:	AAIsafeR: Umschaltung von AAI auf DDD bei AV-Block II. Grades	66
Abb. 23b:	AAIsafeR: Umschaltung von AAI auf DDD bei AV-Block III. Grades	66
Abb. 24:	MVP-Modus.....	68

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: NASPE/BPEG Code.....	16
Tabelle 2: Verteilung der zur Schrittmacherindikation führenden Arrhythmien.....	29
Tabelle 3: Verteilung der Leitsymptome vor der Schrittmacherimplantation.....	29
Tabelle 4: Vorerkrankungen und systolische linksventrikuläre Pumpfunktion.....	30
Tabelle 5: Begleitmedikation.....	31

DANKSAGUNG

An erster Stelle möchte ich meinem Chef, Herrn Professor Dr. med. Dietz, ganz herzlich dafür danken, dass er mir die Möglichkeit gegeben hat, mich sowohl klinisch als auch wissenschaftlich in seiner Klinik weiterbilden zu können.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. Martin Stockburger für seine große Unterstützung in der Durchführung dieser Arbeit. Ich möchte ihm ganz herzlich dafür danken, dass ich das spezielle Wissen im Bereich Schrittmacher, ICD und kardialer Resynchronisationstherapie unter seiner Anleitung erwerben durfte und dass er mich mit großer Geduld die Implantation lehrt.

Meinen Eltern und meinen Geschwistern möchte ich ganz besonders und herzlich danken, dass sie mir in allen Phasen meines Lebens mit guten Ratschlägen und großer Geduld zur Seite standen und mir in allen Situationen immer geholfen haben und ich mich auf ihre Unterstützung immer verlassen kann.

Meinen Eltern möchte ich diese Schrift widmen.

LEBENS LAUF

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Hiermit erkläre ich, Aischa Nitardy, dass die hiermit vorgelegte Dissertation von mir selbst und ohne die unzulässige Hilfe Dritter verfasst wurde, auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten darstellt und die benutzten Hilfsmittel sowie die Literatur vollständig angegeben sind.

Berlin, den 24.08.2006

Aischa Nitardy