

Aus dem  
Charité Centrum für Innere Medizin mit Kardiologie,  
Gastroenterologie und Nephrologie  
Klinik für Kardiologie und Angiologie, Campus Mitte  
Direktor: Prof. Dr. med. Gert Baumann

## **Habilitationsschrift**

# **Programmierung des AV-Intervalles bei Herzschrittmachern und in der biventrikulären Stimulation**

zur Erlangung der *venia legendi*  
für das Fach Innere Medizin

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Christoph Melzer  
geboren am 28.04.1965 in Annaberg-Buchholz

Eingereicht:           Dezember 2007  
Dekan:                 Prof. Dr. med. M. Paul  
1. Gutachter:         .....  
2. Gutachter:         .....

Lobe den Herrn, meine Seele, und vergiß nicht,  
was er dir Gutes getan hat.

Psalm 103

# Inhaltsverzeichnis

|           |  |           |
|-----------|--|-----------|
|           | <b>Abkürzungsverzeichnis</b>   | <b>4</b>  |
| <b>1.</b> | <b>Einleitung</b>  | <b>5</b>  |
| 1.1.      | Im klinischen Alltag etablierte Methoden der AVI-Optimierung   | 6         |
| 1.2.      | AVI-Optimierung nach Ismer (Rostocker Methode)   | 7         |
| 1.3.      | AVI-Optimierung bei AV-Block und Sinusknotensyndrom  | 9         |
| 1.4.      | AVI-Optimierung in der CRT   | 9         |
| 1.5.      | Programmierung des frequenzadaptiven AVI   | 10        |
| <b>2.</b> | <b>Zielstellung</b>  | <b>11</b> |
| <b>3.</b> | <b>Originalarbeiten</b>  | <b>12</b> |
| 3.1.      | Echocardiographic AV-interval optimization in patients with reduced left ventricular function                                  | 12        |
| 3.2.      | Reduction of right ventricular pacing in patients with sinus node dysfunction using an enhanced search AV algorithm            | 20        |
| 3.3.      | Influence of the atrio-ventricular delay optimization on the intra left ventricular delay in Cardiac Resynchronization Therapy | 28        |
| 3.4.      | How can the rate-adaptive atrioventricular delay be programmed in atrioventricular block pacing                                | 35        |
| 3.5.      | Should we use the rate-adaptive AV delay in CRT-pacing?  | 42        |
| <b>4.</b> | <b>Diskussion</b>  | <b>49</b> |
| 4.1.      | Anwendung der Ritter-Methode bei Patienten mit einer reduzierten EF  | 49        |
| 4.2.      | Reduktion der rechtsventrikulären Stimulation durch den enhanced search AV Algorithmus   | 50        |
| 4.3.      | Einfluss der AVI-Optimierung auf die intraventriculäre Dys-synchronie in der CRT   | 51        |
| 4.4.      | Programmierung des frequenzadaptiven AVI bei Patienten mit einem AVB   | 52        |
| 4.5.      | Programmierung des frequenzadaptiven AVI in der CRT  | 53        |
| <b>5.</b> | <b>Zusammenfassung</b>   | <b>55</b> |
| <b>6.</b> | <b>Literaturverzeichnis</b>  | <b>56</b> |
| <b>7.</b> | <b>Danksagung</b>  | <b>62</b> |
| <b>8.</b> | <b>Eidesstattliche Erklärung</b>   | <b>63</b> |

## Abkürzungsverzeichnis

|                                      |   |
|--------------------------------------|---|
| AVB                                  | AV-Block  |
| AVI                                  | AV-Intervall  |
| AV <sub>opt</sub>                    | optimales AV-Intervall  |
| CRT                                  | Cardiac Resynchronization Therapy   |
| DDD                                  | atrial stimulierter Modus   |
| EF                                   | Ejection Fraction   |
| ESAV                                 | Enhanced Search AV-Algorithmus  |
| ET                                   | Ejection Time   |
| HZV                                  | Herzeitvolumen  |
| IACT                                 | Pacemaker-related Interatrial Conduction Time   |
| ICT                                  | Isovolumic Contraction Time   |
| IRT                                  | Isovolumetric Relaxation Time   |
| KSAV                                 | Search AV-Algorithmus in den Modellen Kappa 700 bzw. Kappa 900 der Firma Medtronic <sup>®</sup> |
| LA                                   | Beginn der linksatrialen Deflection im Ösophagus-Elektrogramm                                   |
| LA-EAC <sub>long</sub>               | left-atrial electromechanical action  |
| M <sub>A</sub>                       | atrialer Sense-Marker   |
| MPI                                  | Myokardialer Performance Index  |
| RNV                                  | Radionuklidventrikulographie  |
| TDI                                  | Tissue Doppler Imaging  |
| S <sub>A</sub>                       | atrialer Stimulus   |
| SKS                                  | Sinusknotensyndrom  |
| SM                                   | Schrittmacher   |
| SV                                   | Schlagvolumen   |
| S <sub>V</sub> -EAC <sub>short</sub> | left-ventricular electromechanical latency period   |
| VDD                                  | atrial getriggert Modus   |

## 1. Einleitung

Seit der Einführung der Zweikammerschrittmacher, Anfang der 80iger Jahre des letzten Jahrhunderts, ist die optimale Programmierung des AV-Intervalles (AVI) noch nicht endgültig geklärt. Im Zeitraum der nahezu 30jährigen Existenz der DDD-Schrittmacher (SM) haben sich allerdings die Möglichkeiten der Programmierung des AVI deutlich erweitert. Neben einem AVI für den atrial wahrgenommenen (VDD) und atrial stimulierten Modus (DDD) haben moderne Schrittmacher eine AV-Hysterese und ein frequenzadaptives AVI.

Das Prinzip der AVI-Optimierung besteht darin, die systolische bzw. die diastolische linksventrikuläre Funktion zu optimieren. Ziel der diastolischen AVI-Optimierung ist die Vermeidung von „canon waves“ bei einem zu kurzen AVI oder einer diastolischen Mitralinsuffizienz bei einem zu lang programmierten AVI. Ziel der systolischen AVI-Optimierung ist ein maximales Schlagvolumen (SV).

Leman et al. [1] optimierte das AVI mit Hilfe der Radionuklidventrikulographie (RNV). Weiterhin erfolgte eine AVI-Optimierung anhand des durch einen Rechtsherzkatheter erfassten SV. [2] In den Anfangsjahren der AVI-Optimierung wurde auch die Impedanzkardiographie genutzt. [3] Über eine Messung der transthorakalen elektrischen Impedanz erfolgt die Berechnung des SV.

Diese Methoden spielen aktuell im klinischen Alltag keine Rolle mehr. Die AVI-Optimierung vereinfachte sich mit der Etablierung der Dopplerechokardiographie. Anhand des im LVOT bestimmten time velocity integrals kann das SV bestimmt werden. Diese Möglichkeit der SV-Bestimmung konnte erfolgreich zur AVI-Optimierung eingesetzt werden. [4,5]

Die Rationale des von Ishikawa et al. [6] vorgeschlagenen Konzeptes der AVI-Optimierung bei Patienten mit einem AV-Block (AVB) ist die Beobachtung, dass bei einem optimalen AVI ( $AV_{opt}$ ) der Beginn des ersten Herztones mit dem Ende der A-Welle des transmitralen Flusses zusammen fällt. Konsekutiv ist eine Simultanregistrierung des transmitralen Flusses und des Phonokardiogramms erforderlich.

Ritter et al. [7] publizierte eine Methode der AVI-Optimierung mit Hilfe der Messung der endokardialen Spitzenbeschleunigung (Best-Living-System/ Sorin Group<sup>®</sup>), welche eine gute Korrelation zur Linksherzkontraktilität hat. Dieses Konzept ist allerdings an die Implantation einer speziellen Elektrode gebunden.

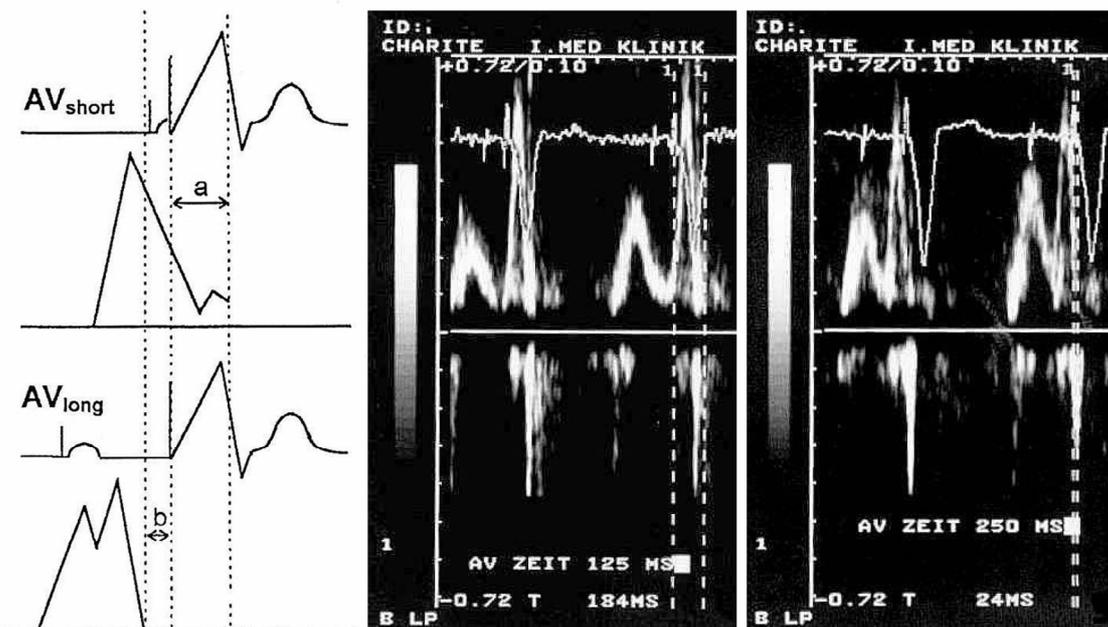
### 1.1. Im klinischen Alltag etablierte Methoden der AVI-Optimierung

Neben der AVI-Optimierung anhand der oben erwähnten dopplerechokardiographischen Bestimmung des time velocity integrals im LVOT, haben sich drei weitere Verfahren im klinischen Alltag etabliert.

Insbesondere die von Ritter et al. [8] erstmals 1994 vorgestellte Methode der AVI-Optimierung anhand der diastolischen linksventrikulären Funktion hat breite Anwendung gefunden. Dieses Konzept lässt sich einschränkend allerdings nur auf Patienten mit einem kompletten AVB anwenden.

In einem ersten Schritt wird bei einem unphysiologisch kurzem AVI ( $AV_{short}$ ), der Abstand zwischen dem ventrikulären Schrittmacherstimulus und dem Ende der A-Welle gemessen (a). Im zweiten Schritt wird bei einem unphysiologisch langem AVI ( $AV_{long}$ ), ebenfalls die Zeit zwischen dem ventrikulären Schrittmacherstimulus und dem Ende der A-Welle gemessen (b).

Das optimale AVI berechnet sich nach folgender Formel:



Determination of „a“

Determination of „b“

$$AV_{opt} = AV_{long} - (a - b)$$

Der Vorteil der von Porciani et al. [9] vorgestellten Methode besteht darin, dass sowohl die systolische als auch die diastolische linksventrikuläre Funktion bei der Optimierung des AVI

berücksichtigt wird. Das AVI ist dann optimal, wenn der myokardiale performance index (MPI) am kleinsten ist.

Der MPI berechnet sich nach folgender Formel:

$$\text{MPI} = \frac{\text{ICT} + \text{IRT}}{\text{ET}}$$

- ET (ejection time) = Intervall zwischen Anfang und Ende des Flusses über der Aortenklappe.
- IRT (isovolumetric relaxation time) = Intervall zwischen dem Ende des Flusses über der Aortenklappe und dem Beginn des Flusses über der Mitralklappe.
- ICT (isovolumic contraction time) = Intervall zwischen dem Ende und dem nächsten Flussbeginn über der Mitralklappe – (ET + IRT).

## 1.2. AVI-Optimierung nach Ismer (Rostocker Methode)

Um das von Ismer et al. [10] vorgeschlagene Konzept der AVI-Optimierung anwenden zu können, muss eine Ösophaguselektrode gelegt werden. Diese Limitation ist dafür verantwortlich, dass sich die Methode bisher nicht im klinischen Alltag durchsetzen konnte. Unbestreitbarer Vorteil dieses Konzeptes ist allerdings, dass es die einzige bisher bekannte Methode der AVI-Optimierung ist, bei der die einzelnen Bestandteile des  $\text{AVI}_{\text{opt}}$  separat bestimmt werden können. Aus diesem Grund ist die Rostocker-Methode insbesondere für wissenschaftliche Untersuchungen zum  $\text{AVI}_{\text{opt}}$  geeignet.

Damit das Verfahren angewendet werden kann, ist eine simultane Aufzeichnung des trans-mitralen Flusses, des Ösophaguselektrogramms und der real time sense event marker notwendig.

Das optimale AVI definiert sich bei der Rostocker Methode aus drei Komponenten:

### a) pacemaker-related interatrial conduction time (IACT)

Die IACT für den atrial getriggerten Modus (VDD) ist der Abstand zwischen dem atrialen Sense-Marker ( $M_A$ ) und dem Beginn der links-atrialen Deflection im Ösophagus-Elektrogramm (LA). Für den atrial stimulierten Modus (DDD) ist die IACT der Abstand zwischen dem atrialen Stimulus ( $S_A$ ) und LA.

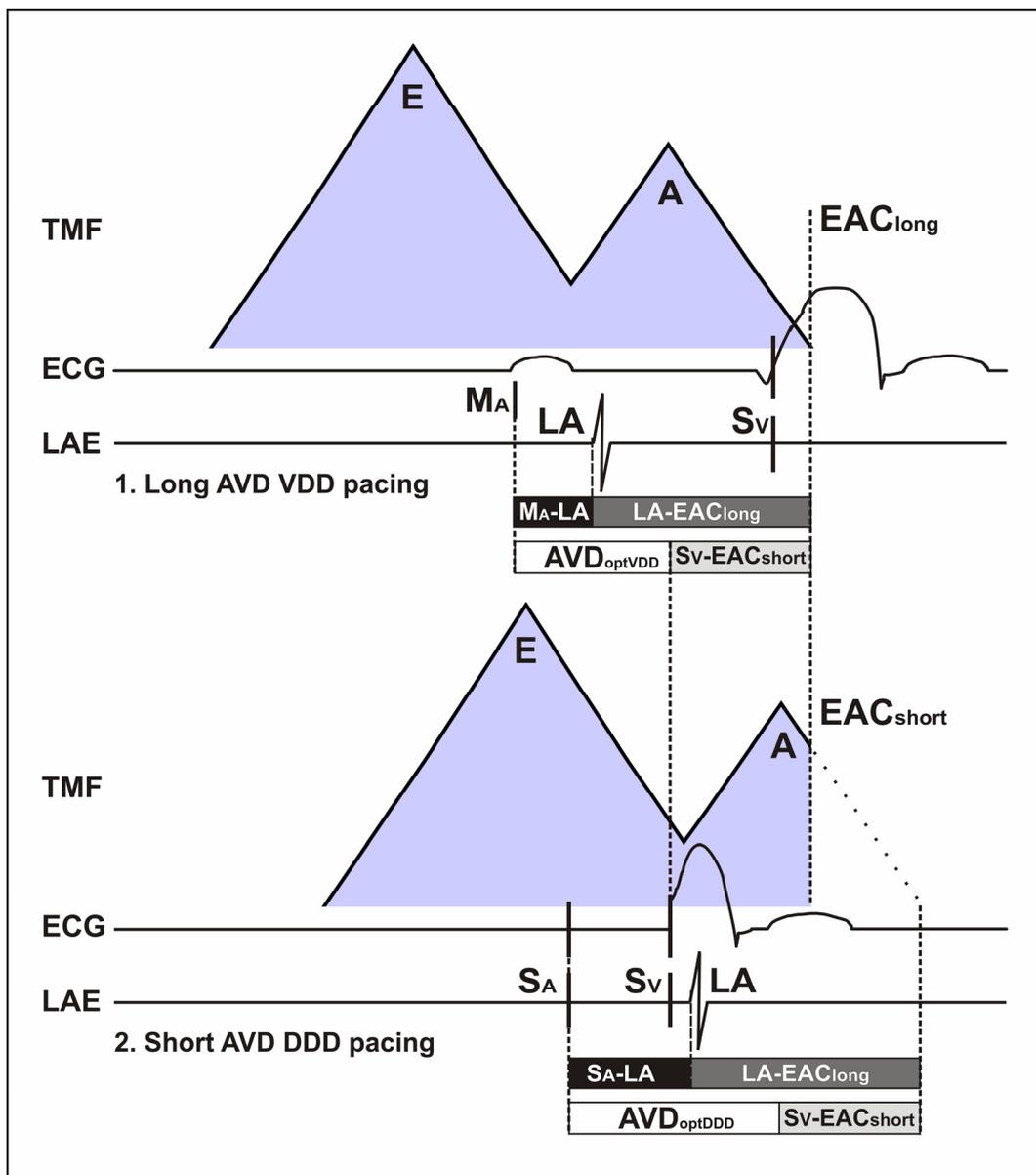
**b) left-atrial electromechanical action (LA-EAC<sub>long</sub>)**

LA-EAC<sub>long</sub> ist das Intervall zwischen LA und dem Ende der A-Welle im transmitralen Fluss bei einem unphysiologisch langem AVI.

**c) left-ventricular electromechanical latency period (S<sub>V</sub>-EAC<sub>short</sub>)**

S<sub>V</sub>-EAC<sub>short</sub> wird bestimmt, indem bei einem unphysiologisch kurzen AVI der Abstand zwischen dem rechtsventrikulären Stimulus und dem Ende der A-Welle im transmitralen Fluss erfasst wird.

In der Praxis erfolgt die Bestimmung der o.g. Parameter in zwei Bildausschnitten. Zuerst erfolgt bei einem unphysiologisch langem AVI die Bestimmung von LA-EAC<sub>long</sub> und der IACT im VDD-Modus. In einem zweiten Bildausschnitt wird bei einem unphysiologisch kurzem AVI S<sub>V</sub>-EAC<sub>short</sub> und die IACT für den DDD-Modus erfasst.



Das  $AVD_{opt}$  berechnet sich anhand der Rostocker-Methode nach folgenden Formeln:

$$AVD_{optVDD} = M_A-LA + LA-EAC_{long} - S_V-EAC_{short}$$

$$AVD_{optDDD} = S_A-LA + LA-EAC_{long} - S_V-EAC_{short}$$

### 1.3. AVI-Optimierung bei AV-Block und Sinusknotensyndrom

Sämtliche bisher aufgeführte Methoden der AVI-Optimierung wurden für Patienten mit höhergradigen AV-Blockierungen etabliert. Neben einem maximalen SV steht eine optimale diastolische linksventrikuläre Funktion im Mittelpunkt der Bemühungen. Die Diastole ist dann optimal, wenn im transmitralen Fluss unmittelbar nach dem ungestörten Ende der A-Welle, die schrittmachervermittelte ventrikuläre Kontraktion beginnt. Wie oben erwähnt haben sich aufgrund der schnellen und patientenfreundlichen Handhabung insbesondere echokardiographische Methoden der AVI-Optimierung durchgesetzt. Es herrscht kein Konsensus darüber, welche der o.g. Methoden der Goldstandard ist.

Im Gegensatz dazu versteht man unter einer AVI-Optimierung bei Patienten mit einem Sinusknotensyndrom (SKS) vor allem die Vermeidung einer rechtsventrikulären Stimulation. In vielen Arbeiten [11-14], insbesondere in der DAVID-Studie [15] konnte nachgewiesen werden, dass die rechtsventrikuläre Stimulation zu einer Verschlechterung der ventrikulären Funktion führen kann. Durch eine Verlängerung des AVI kann eine Reduktion der rechtsventrikulären Stimulation erreicht werden. [16,17] Die konsequenteste Umsetzung der Vermeidung einer rechtsventrikulären Stimulation ist das Managed Ventricular Pacing (MVP) der Firma Medtronic® [18] sowie der AAIsafeR-Modus der Sorin Group®. Unklarheit herrscht noch aktuell darüber, wie lang die maximal tolerierbare intrinsische AVI-Überleitung sein darf. Iliev et al. [19] halten eine Verlängerung des AVI auf  $> 270$  ms aus hämodynamischen Gründen für nicht empfehlenswert.

### 1.4. AVI-Optimierung in der CRT

Bei Patienten mit einer CRT muss das AVI vor allem so programmiert werden, dass eine kontinuierliche biventrikuläre Stimulation ermöglicht wird. Konsequenterweise wird das AVI bei einer CRT üblicherweise kürzer programmiert als bei Zweikammer-SM (100-120 ms). [20-23] In mehreren Studien konnte nachgewiesen werden, dass die im antibradykarden Bereich etablierten Methoden der AVI-Optimierung, auch bei CRT-Systemen erfolgreich angewendet werden können. [24-26]

Meluzin et al. [27] stellte eine Methode zur AVI-Optimierung vor, die primär für den Einsatz in der CRT entwickelt wurde. Voraussetzung für dieses Verfahren ist das Vorhandensein einer zumindest minimalen funktionellen Mitralinsuffizienz.

### 1.5. Programmierung des frequenzadaptiven AVI

Die aktuellen Zweikammerschrittmacher ermöglichen die Programmierung eines frequenzadaptiven AVI. In verschiedenen Studien konnte bei Patienten mit DDD-SM und einem AVB III° demonstriert werden, dass die Aktivierung eines frequenzadaptiven AVI zu einer Verbesserung der Hämodynamik und der körperlichen Leistungsfähigkeit führt. [28-31]

Im Vergleich dazu gibt es bisher nur wenige Daten über den dafür zugrunde liegenden Mechanismus. Barbieri et al. [32] konnte in einer nicht-invasiven Studie nachweisen, dass das natürliche AVI bei ansteigender Herzfrequenz abnimmt.

Daubert et al. [33] bestätigte eine Verkürzung des AVI mit steigender Herzfrequenz (4 ms/ 10 bpm) in einer invasiven Studie an gesunden Testpersonen.

Bisher gibt es keine Empfehlung für die Programmierung des frequenzadaptiven AVI. [34,35] Dieser Umstand hat dazu geführt, dass die Grundeinstellung des frequenzadaptiven AVI bei den verschiedenen Firmen unterschiedlich ist.

| Schrittmacher             | Standard Programmierung des frequenzadaptiven AVI  |
|---------------------------|--|
| Philos II DR/ Biotronik®  | zwischen 50-150/min: -5ms/10 bpm   |
| Enpuls/Medtronic®         | zwischen 80-120/min: -10 ms/10 bpm   |
| Insignia I Ultra/Guidant® | Reduktion in Stufen von 2ms zwischen dem maximalen und minimalen AV-Intervall              |
| Identity DR/St. Jude®     | Zwischen 90/min und der maximalen sensor tracking rate: entweder -10, -20, or -30ms/10 bpm |
| Symphony/Sorin Group®     | Zwischen 60-120/min: -10ms/10 bpm  |

## 2. Zielstellung

Die Zielstellung unserer Arbeit bestand darin, den Kenntnisstand zur Programmierung des AVI bei Zweikammer-SM sowie in der CRT zu erweitern. In der Gruppe der Zweikammer-SM wendeten wir die Ritter-Methode bei Patienten mit einer reduzierten EF an und überprüften außerdem den Parameter enhanced search AV auf seine Effektivität bei Patienten mit einem Sinusknotensyndrom. Bei CRT-Patienten untersuchten wir den Einfluss der AVI-Optimierung auf die intraventriculäre Dyssynchronie. Sowohl bei DDD-SM als auch in der CRT wollten wir außerdem eine Programmierempfehlung für das frequenzadaptive AVI erarbeiten.

### Nullhypothesen:

- a) Die von Ritter et al. [8] vorgeschlagene Methode der AVI-Optimierung ist auch bei Patienten mit einer reduzierten linksventrikulären Funktion anwendbar.
- b) Der neue AVI-Parameter der Firma Medtronic<sup>®</sup>, enhanced search AV, ist in der Lage, die Anzahl der ventrikulären Stimulationen bei Patienten mit einem Sinusknotensyndrom, im Vergleich zur herkömmlichen Programmierung (KSAV) zu reduzieren.
- c) Der Parameter enhanced search AV deaktiviert sich bei Patienten mit einem höhergradigen AVB selbstständig.
- d) Die intrinsische AV-Überleitung ändert sich in Abhängigkeit der atrialen Stimulationsform und der circadianen Rhythmik.
- e) Eine Optimierung des AVI bei CRT-Patienten führt zu einer Verbesserung der intraventriculären Dyssynchronie.
- f) Das optimale frequenzadaptive AVI bei Patienten mit einem höhergradigen AVB und einer normalen linksventrikulären Funktion verkürzt sich mit steigender Herzfrequenz.
- g) Es ist sinnvoll, das frequenzadaptive AVI in der CRT zu aktivieren.

### **3. Originalarbeiten**

#### **3.1. Echocardiographic AV-interval optimization in patients with reduced left ventricular function**

*Melzer C*, Borges AC, Knebel F, Richter WS, Combs W, Baumann G, Theres H. Echocardiographic AV-interval optimization in patients with reduced left ventricular function. Cardio-vasc Ultrasound 2004; 2:30.

### **3.2. Reduction of right ventricular pacing in patients with sinus node dysfunction using an enhanced search AV algorithm**

*Melzer C*, Sowelam S, Sheldon TJ, Bondke HJ, Baumann G, Combs B, Theres H. Reduction of right ventricular pacing in patients with sinus node dysfunction using an enhanced search AV algorithm. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005; 28(6):521-527.

### **3.3. Influence of the atrio-ventricular delay optimization on the intra left ventricular delay in Cardiac Resynchronization Therapy**

*Melzer C*, Knebel F, Ismer B, Bondke H, Nienaber CA, Baumann G, Borges AC. Influence of the atrio-ventricular delay optimization on the intra left ventricular delay in Cardiac Resynchronization Therapy. *Cardiovasc Ultrasound* 2006; 4:5.

### **3.4. How can the rate-adaptive atrioventricular delay be programmed in atrioventricular block pacing**

*Melzer C*, Korber T, Theres H, Nienaber CA, Baumann G, Ismer B. How can the rate-adaptive atrioventricular delay be programmed in atrioventricular block pacing? *Europace* 2007; 9(5):319-324.

### **3.5. Should we use the rate-adaptive AV delay in CRT-pacing?**

*Melzer C*, Bondke HJ, Korber T, Nienaber CA, Baumann G, Ismer B. Should we use the rate-adaptive AV delay in CRT-pacing? Europace accepted 30.10.2007.

## 4. Diskussion

### 4.1. Anwendung der Ritter-Methode bei Patienten mit einer reduzierten EF

Die von Ritter et al. [8] vorgeschlagene Methode der AVI-Optimierung bei Patienten mit einem kompletten AVB wurde bisher nur für Patienten mit einer normalen linksventrikulären EF etabliert. Mit unserer Arbeit wollten wir die Frage beantworten, ob die Methode auch bei Patienten mit einer reduzierten EF ( $< 35\%$ ) anwendbar ist. Insbesondere vor dem Hintergrund der erweiterten ICD- und CRT-Indikationen [36,37] hat die AVI-Optimierung bei einer reduzierten EF praktische Relevanz. Als Kontrollgruppe dienten uns Patienten mit einer EF  $> 35\%$ . Als Referenzmethode nutzten wir die RNV. [1] Aufgrund des erheblichen Zeitaufwandes und der hohen Kosten spielt die RNV als Methode der AVI-Optimierung im klinischen Alltag keine Rolle mehr. Die geringe Intra- und Interobservervariabilität qualifiziert diese Methode allerdings als Referenzverfahren. Bei allen untersuchten Patienten konnte sowohl die Ritter-Methode als auch die RNV erfolgreich bei der Definition des  $AV_{opt}$  angewendet werden. Wir konnten dabei eine gute Korrelation zwischen den beiden untersuchten Methoden nachweisen. Der Korrelationskoeffizient für die Gruppe 1 (EF  $> 35\%$ ) betrug 0.8965 und für die Gruppe 2 (EF  $< 35\%$ ) 0.9228. Für die Gruppe 1 berechneten wir das  $AV_{opt}$  mit  $190 \pm 28.5$  ms und für die Gruppe 2 mit  $180 \pm 35$  ms. Kindermann et al. [38] korrelierte die Ritter-Methode mit der Impedanzkardiographie. Es zeigte sich eine gute Übereinstimmung zwischen den beiden Verfahren bei der Definition des  $AV_{opt}$ . Der Unterschied im  $AV_{opt}$  betrug für den atrial wahrgenommenen Modus  $\pm 26$  ms und für den atrial stimulierten Modus  $\pm 30$  ms. Kindermann et al. [38] kritisierte den Umstand, dass die Ritter-Methode nur bei einem kompletten AVB angewendet werden kann.

Die Ritter-Methode kann schnell durchgeführt werden. Nach unserer Erfahrung kann innerhalb von 5 min das  $AV_{opt}$  definiert werden. Insbesondere sind keine außergewöhnlichen echokardiographischen Kenntnisse erforderlich, um diese Methode anwenden zu können. Ein weiterer Vorteil besteht darin, dass auch bei relativ schlechten Schallbedingungen das Mitralstromprofil meistens noch ausreichend gut abgeleitet werden kann.

Das berechnete  $AV_{opt}$  für die Gruppe 1 (EF  $> 35\%$ ) betrug  $190 \pm 28.5$  ms. Die Daten in der Literatur über die Länge des  $AV_{opt}$  bei Patienten mit einer normalen bzw. mittelgradig eingeschränkten EF sind nicht übereinstimmend. Kindermann et al. [38] beschrieb ein  $AV_{opt}$  für den atrial wahrgenommenen Modus von  $88 \pm 35$  ms und für den atrial stimulierten Modus von  $143 \pm 41$  ms. Knorre et al. [39] definierte das  $AV_{opt}$  für den atrial wahrgenommenen Modus mit  $100.5 \pm 27.8$  ms und für den atrial stimulierten Modus mit  $169 \pm 24.5$  ms. Janosik et al. [5] berechnete das  $AV_{opt}$  für den VDD-Modus mit  $144 \pm 48$  ms und für den DDD-Modus mit  $176 \pm 44$

ms. Diese unterschiedlichen Angaben unterstreichen nochmals, dass das  $AV_{opt}$  bei jedem Patienten individuell bestimmt werden muss. Eine pauschale Programmierempfehlung für das AVI kann deshalb nicht gegeben werden. Unsere Daten belegen, dass die Ritter-Methode erfolgreich bei Patienten sowohl mit einer  $EF > 35\%$  als auch mit einer  $EF < 35\%$  angewendet werden kann, unter der Bedingung, dass die Patienten einen kompletten AVB haben.

#### **4.2. Reduktion der rechtsventrikulären Stimulation durch den enhanced search AV Algorithmus**

Aufgrund einer Vielzahl von Arbeiten [11-15] besteht heute allgemeiner Konsens darüber, dass bei einem Sinusknotensyndrom die rechtsventrikuläre Stimulation soweit wie möglich vermieden werden soll. [35] In vorhergehenden Studien konnte weiterhin belegt werden, dass durch eine Verlängerung des AVI eine Reduktion der rechtsventrikulären Stimulation erreicht werden kann. [16,17] Im Gegensatz dazu lassen viele Schrittmacher aus technischen Gründen nur ein maximales AVI von 250 ms bzw. 270 ms zu. Ein längeres AVI führt zu einem Programmierkonflikt mit der oberen Grenzfrequenz und der PVARP.

Der search AV-Algorithmus (KSAV) in den Modellen Kappa 700 bzw. Kappa 900 der Firma Medtronic<sup>®</sup> definiert selbständig die Länge des AVI für den atrial stimulierten und atrial wahrgenommenen Modus anhand der ventrikulären Marker (Stimulation bzw. Wahrnehmung). Das maximal mögliche AVI im atrial stimulierten Modus beträgt 260 ms. Das Ziel vom KSAV ist es, die rechtsventrikuläre Stimulation soweit wie möglich zu eliminieren.

Der Parameter enhanced search AV der Firma Medtronic<sup>®</sup> (ESAV) ist eine Weiterentwicklung vom KSAV und erlaubt ein maximales AVI im atrial stimulierten Modus von 360 ms. Technische Voraussetzung für das KSAV und ESAV ist eine Auto-PVARP, um einen Programmierkonflikt mit der oberen Grenzfrequenz zu vermeiden. Mit unserer Studie wollten wir die Frage beantworten, ob der neue Parameter ESAV in der Lage ist, die rechtsventrikuläre Stimulation bei Patienten mit einem SKS im Vergleich zum KSAV signifikant zu reduzieren. Weiterhin sollte überprüft werden, ob sich das ESAV bei Patienten mit einem höhergradigen AVB selbstständig deaktiviert.

Im Vergleich zu der Standardprogrammierung war der ESAV-Algorithmus in der Lage, die rechtsventrikuläre Stimulation bei intakter AV-Überleitung signifikant zu reduzieren ( $70\pm 40\%$  versus  $19\pm 28\%$ ,  $p < 0.001$ ). Bei 18/22 Patienten konnte die rechtsventrikuläre Stimulation auf  $< 40\%$  reduziert werden. Bei Patienten mit einem höhergradigen AVB deaktivierte sich das ESAV in korrekter Art und Weise. Mit Hilfe eines Holtersystems erfolgte eine 24 h-Schrittmachertelemetrie (Erfassung der Marker). Dadurch war es uns möglich, die intrin-

sische AV-Überleitung genau zu erfassen. Mit unseren Daten konnten wir nachweisen, dass sich die intrinsische AV-Überleitung deutlich zwischen den einzelnen Patienten unterschied, intraindividuell signifikante Unterschiede zwischen Tag und Nacht bestehen und dass der Schrittmachermodus (atrial wahrgenommen oder atrial stimuliert) einen relevanten Einfluss auf die intrinsische AV-Überleitung hat. Insbesondere diese Ergebnisse unterstreichen den Sinn einer dynamischen Programmierung des AVI in Abhängigkeit der aktuellen intrinsischen AV-Überleitung. Eine Programmierung des AVI auf konstante Werte trägt diesem Phänomen, der deutlichen intraindividuellen Änderungen der intrinsischen AV-Überleitung, keine Rechnung.

Die von einigen Autoren empfohlene noch konsequentere Reduktion der rechtsventrikulären Stimulation [40] kann nur von einem Schrittmacher-Modus erwartet werden, der primär im AAI-Modus arbeitet und im Falle eines höhergradigen AVB über eine ventrikuläre Sicherheitsstimulation verfügt. [41]

#### **4.3. Einfluss der AVI-Optimierung auf die intraventrikuläre Dyssynchronie in der CRT**

In einer Vielzahl von Studien konnte nachgewiesen werden, dass eine CRT über eine Verbesserung der Asynchronie/Dyssynchronie mit anschließendem reversed remodelling zu einer Verbesserung der Hämodynamik, der Lebensqualität und der körperlichen Leistungsfähigkeit führt. [42-46] Eine Methode für die in der CRT empfohlenen AVI-Optimierung [37], ist die von Ismer et al. [10] publizierte Rostocker Methode. Mit unserer Arbeit wollten wir untersuchen, ob die intraventrikuläre Dyssynchronie durch eine Optimierung des AVI reduziert werden kann. Die intraventrikuläre Dyssynchronie wurde mit dem tissue doppler imaging (TDI) [47] und dem strain evaluiert. [48] Weiterhin erfolgte eine Bestimmung der linksventrikulären EF. Im Rahmen der Studie wurde die intraventrikuläre Dyssynchronie bei folgenden AVI untersucht:  $AV_{opt}$ ,  $AV_{opt} + 50$  ms,  $AV_{opt} - 50$  ms. Das  $AV_{opt}$  für den atrial getriggerten Modus (VDD) betrug  $105.5 \pm 38.1$  ms und für den atrial stimulierten Modus (DDD) errechnete sich ein  $AV_{opt}$  von  $186.9 \pm 52.9$  ms. Die linksventrikuläre EF war bei dem  $AV_{opt}$  signifikant höher als bei dem  $AV_{opt} + 50$  ms bzw.  $AV_{opt} - 50$  ms ( $p=0.03$ ).

Das für unsere Patienten berechnete  $AV_{opt}$  für den VDD-Modus ist in Übereinstimmung mit den Angaben in der Literatur. Butter et al. [49] berechnete ein  $AV_{opt}$  von 100 ms. Auricchio et al. [50] berichtete über ein  $AV_{opt}$  von  $112 \pm 33$  ms und Kass et al. [51] über ein  $AV_{opt}$  von  $125 \pm 49$  ms. In der von Porciani et al. [52] vorgestellten Studie betrug das  $AV_{opt}$   $97 \pm 27$  ms.

Unterschiede in der intraventrikulären Dyssynchronie lassen sich nach Änderung des Stimulationsmodus kurzfristig nachweisen, wie aus on/off-Analysen bei der CRT bekannt ist. [53] Die Optimierung des AVI hatte bei unseren Patienten keinen unmittelbaren Einfluss auf die intraventrikuläre Dyssynchronie. Die hämodynamische Verbesserung durch das  $AV_{opt}$  beruhte allein auf einer Verbesserung der linksventrikulären EF. Ob eine AVI-Optimierung im Langzeitverlauf durch eine Verbesserung der systolischen Funktion (EF) zu einer Verbesserung der Dyssynchronie führt, kann nur spekulativ beantwortet werden und könnte ggf. Gegenstand weiterführender Studien sein.

#### **4.4. Programmierung des frequenzadaptiven AVI bei Patienten mit einem AVB**

Moderne DDD-SM bieten die Möglichkeit, ein frequenzadaptives AVI zu programmieren. Damit soll die bei steigender Herzfrequenz beschriebene physiologische Verkürzung der intrinsischen AV-Überleitung [32,33] auch bei Patienten mit einem höhergradigen AVB gewährleistet werden können. Durch eine Aktivierung des frequenzadaptiven AVI verbessert sich die Hämodynamik bzw. körperliche Leistungsfähigkeit. [28-31] Nach wie vor gibt es keine genaue Programmierempfehlung für diesen Parameter. [34,35]

Mit Hilfe der Rostocker-Methode [10] der AVI-Optimierung untersuchten wir die einzelnen Komponenten des AVI unter Belastung. Das Ziel unserer Arbeit bestand darin zu klären, welche Komponenten des  $AV_{opt}$  für die Verkürzung des AVI unter Belastung verantwortlich sind. Bei entsprechender Datenlage sollte ggf. eine Programmierempfehlung für diesen Parameter erarbeitet werden.

Unsere Ergebnisse demonstrieren, dass sowohl die elektrische (IACT) als auch die elektromechanischen Komponenten ( $LA-EAC_{long}$ ,  $S_V-EAC_{short}$ ) des  $AV_{opt}$  auch unter submaximaler Belastung mit Hilfe der Rostocker-Methode sicher bestimmt werden können.

Aufgrund nicht signifikanter Ergebnisse, können wir nicht endgültig festlegen, welche der o.g. genannten drei Komponenten des  $AV_{opt}$  für die Verkürzung des AVI unter Belastung verantwortlich ist. Allerdings bestätigt der flache slope der mittleren IACT-Änderung im Verhältnis zum Herzfrequenzanstieg, die von Ismer et al. [10] und Ausubel et al. [54] schon früher erhobenen Befunde. Sie beschrieben bei ihren Untersuchungen ebenfalls keine frequenzabhängige Änderung der IACT.

Wenn man die slopes von 0.4 ms/10 bpm für die IACT und 1.4 ms/10 bpm für  $S_V-EAC_{short}$  mit dem slope von -5.9 ms/10 bpm für  $LA-EAC_{long}$  sowie dem resultierendem slope von -6.9ms/10 bpm für das  $AV_{opt}$  vergleicht, so besteht zumindest der Verdacht, dass die frequenzabhängige Änderung des  $AV_{opt}$  die Folge einer Verkürzung von  $LA-EAC_{long}$  ist.

Bei einem Frequenzanstieg von  $78.7 \pm 22.5$  bpm, welcher doppelt so hoch war wie bei unseren Untersuchungen, beobachtete Daubert et al. [33] eine Verkürzung des AVI unter physiologischen Bedingungen. Daraus resultierte eine Verkürzung des AVI von  $-4 \pm 2.1$  ms/ 10 bpm.

Somit sind unsere Ergebnisse zumindest nicht im Widerspruch mit den Daten von Daubert et al. [33]. Weitere Untersuchungen zu der genauen Verkürzung des AVI unter Belastung bei Patienten mit einer guten EF sind uns nicht bekannt.

Die große methodische Schwierigkeit unserer Studie bestand darin, dass die Messung der einzelnen Komponenten des AVI unter Belastung zeitaufwendig ist (ca. 5 min), demzufolge nur ein submaximales Belastungsniveau möglich war. Der damit verbundene nur mäßige Frequenzanstieg von  $31.5 \pm 9.9$  bpm erschwerte es, statistisch signifikante Ergebnisse zu erzielen. Zusammenfassend besteht zumindest die Vermutung, dass eine Verkürzung von  $LA-EAC_{long}$  für die frequenzabhängige Änderung des AVI verantwortlich ist. IACT und  $S_V-EAC_{short}$  scheinen in diesem Zusammenhang keine Bedeutung zu haben. Obwohl unsere Ergebnisse in Übereinstimmung mit vorher publizierten Daten stehen, kann aufgrund der fehlenden Signifikanz keine Empfehlung für die Programmierung des frequenzabhängigen AVI bei Patienten mit einem AVB und einer normalen linksventrikulären EF gegeben werden.

#### **4.5. Programmierung des frequenzadaptiven AVI in der CRT**

Auch bei Patienten mit einer CRT wird die Optimierung des AVI empfohlen, um neben einer optimalen Hämodynamik, eine kontinuierliche biventrikuläre Stimulation zu gewährleisten. [20-26] Wie bei den Zweikammer-SM gibt es auch für die CRT keine in Guidelines dokumentierte Programmierempfehlung für das frequenzadaptive AVI. [37] Aus diesem Grund untersuchten wir in unserer Studie bei CRT-Patienten, das Verhalten der einzelnen Komponenten des AVI bei ansteigender Herzfrequenz, mit dem gleichen methodischen Ansatz [10] wie unter Punkt 4.4. erläutert.

Unsere Ergebnisse hinsichtlich der IACT bestätigte vorhergehende Daten [10,55] sowie unsere Untersuchungen an Patienten mit einem AVB. Die elektrische Komponente des AVI, die IACT ist eine individuelle Konstante und ist frequenzunabhängig. Konsekutiv können nur die elektromechanischen Komponenten ( $LA-EAC_{long}$  und  $S_V-EAC_{short}$ ) des  $AV_{opt}$  für die frequenzabhängige Änderung des AVI verantwortlich sein. Die  $S_V-EAC_{short}$  zeigte allerdings nur eine statistisch nicht signifikante Verkürzung ( $-1.3 \pm 15.1$  ms;  $p = 0.705$ ). Im Gegensatz dazu beobachteten wir eine signifikante Abnahme von  $LA-EAC_{long}$  bei ansteigender Herzfrequenz mit  $-10.7 \pm 16.1$  ms ( $p = 0.008$ ).

Fasst man alle bisher publizierten Daten zu der frequenzabhängigen Änderung der verschiedenen Komponenten des AVI zusammen, so ist vor allem LA-EAC<sub>long</sub> für die frequenzabhängige Änderung des AVI verantwortlich.

Im Gegensatz zum AV<sub>opt</sub> im VDD-Modus (-6.2±16.1 ms, p = 0.101) konnten wir für den DDD-Modus eine signifikante Änderung des AV<sub>opt</sub> nachweisen (-8.8±14.5 ms, p = 0.014).

Im DDD-Modus verkürzte sich das AV<sub>opt</sub> um -2.6 ms/10 bpm. Die Hauptursache für die nicht signifikante Änderung des AV<sub>opt</sub> im VDD-Modus dürfte vor allem in dem geringen Frequenzanstieg innerhalb unserer Studie (22.5±9.6 bpm) zu suchen sein. Neben der aufgrund der Herzinsuffizienz reduzierten körperlichen Leistungsfähigkeit ist auch das methodisch bedingte submaximale Belastungsniveau für den geringen Herzfrequenzanstieg verantwortlich.

Bisher ist uns nur eine Studie bekannt, die ebenfalls das frequenzadaptive AVI bei Patienten mit einer CRT untersuchte. Scharf et al. [55] definierte bei seiner Untersuchung das AV<sub>opt</sub> unter Belastung mit Hilfe des echokardiographisch bestimmten SV (time velocity integral). Entgegen ihrer Annahme verlängerte sich das AV<sub>opt</sub> bei ansteigender Herzfrequenz. Scharf et al. [55] empfiehlt, das frequenzadaptive AVI auf +20 ms/10 bpm zu programmieren. Unsere Ergebnisse, die in Übereinstimmung zu allen bisher publizierten Daten zur frequenzabhängigen Änderung des AVI stehen, lassen sich nicht mit den Daten von Scharf et al. [55] in Einklang bringen. Aus diesem Grund halten wir es für gerechtfertigt, die Programmierempfehlung von Scharf et al. [55], das AVI bei ansteigender Herzfrequenz zu verlängern, nur mit größter Vorsicht anzuwenden. Bis weitere Untersuchungen z.B. unter Anwendung des myokardialen performance index [9], dadurch Optimierung sowohl der Diastole als auch der Systole, definitiv geklärt haben, ob sich das AV<sub>opt</sub> unter Belastung verkürzt oder verlängert, sollte das frequenzadaptive AVI in der CRT deaktiviert werden.

## 5. Zusammenfassung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit bestand darin, neue Informationen zur Optimierung des AV-Intervalles (AVI) bei Herzschrittmacherpatienten als auch in der CRT zu erhalten.

Die Methode der AVI-Optimierung für Patienten mit einem höhergradigen AV-Block nach Ritter et al. [8] lässt sich erfolgreich bei Patienten mit einer reduzierten linksventrikulären EF ( $< 35\%$ ) anwenden. Der enhanced search AV-Algorithmus (ESAV) ist in der Lage, signifikant die Anzahl der ventrikulären Stimulationen bei Patienten mit einem Sinusknotensyndrom (SKS) im Vergleich zu dem herkömmlichen search AV-Algorithmus zu reduzieren ( $70\pm 40\%$  versus  $19\pm 28\%$ ,  $p < 0.001$ ). Das ESAV deaktiviert sich selbständig bei Patienten mit einem höhergradigen AV-Block (AVB). Die intrinsische AV-Überleitung bei Patienten mit einem SKS ändert sich signifikant in Abhängigkeit der atrialen Stimulationsform (VDD- oder DDD-Modus) sowie der circadianen Rhythmik. Aus diesem Grund sollte anhand unserer Daten bei einem SKS ein dynamisches AVI programmiert werden. Bei CRT-Patienten untersuchten wir den Einfluß der AVI-Optimierung auf die linksventrikuläre Dyssynchronie. Eine Optimierung des AVI führt zu einer Verbesserung der linksventrikulären EF ( $p = 0.03$ ), hat aber keinen Akuteffekt auf die intraventrikuläre Dyssynchronie.

Weiterhin wollten wir Beiträge zur Optimierung des frequenzadaptiven AVI liefern. Es besteht zumindest die Vermutung, dass eine Verkürzung der left-atrial electromechanical action (LA-EAC<sub>long</sub>) für die frequenzabhängige Änderung des AVI bei Patienten mit einem AVB und einer normalen EF verantwortlich ist. Die pacemaker-related interatrial conduction time (IACT) und die left-ventricular electromechanical latency period (S<sub>v</sub>-EAC<sub>short</sub>) haben in diesem Zusammenhang keine Bedeutung. Obwohl unsere Ergebnisse in Übereinstimmung mit vorher publizierten Daten stehen, kann aufgrund der fehlenden Signifikanz keine Empfehlung für die Programmierung des frequenzabhängigen AVI bei Patienten mit einem AVB und einer normalen linksventrikulären EF gegeben werden. Im Gegensatz dazu beobachteten wir bei CRT-Patienten eine signifikante Verkürzung von LA-EAC<sub>long</sub> bei einer ansteigenden Herzfrequenz mit  $-10.7\pm 16.1$  ms ( $p = 0.008$ ). IACT und S<sub>v</sub>-EAC<sub>short</sub> zeigten schon wie bei den AVB-Patienten keine signifikante Änderung in Abhängigkeit der Herzfrequenz. Im Gegensatz zum optimalen AV-Intervall (AV<sub>opt</sub>) im VDD-Modus ( $-6.2\pm 16.1$  ms,  $p = 0.101$ ) konnten wir für den DDD-Modus eine signifikante Änderung des AV<sub>opt</sub> nachweisen ( $-8.8\pm 14.5$  ms,  $p = 0.014$ ). Im DDD-Modus verkürzte sich das AV<sub>opt</sub> um  $-2.6$  ms/10 bpm.

Aufgrund unserer Daten halten wir es für gerechtfertigt, die Programmierempfehlung von Scharf et al. [55], bei CRT-Patienten das AVI bei ansteigender Herzfrequenz zu verlängern, allenfalls mit größter Vorsicht anzuwenden.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Leman RB, Kratz JM. Radionuclide evaluation of dual chamber pacing: comparison between variable AV intervals and ventricular pacing. *Pacing Clin Electrophysio* 1985; 8:408-414.
2. Wish M, Fletcher RD, Gottdiener JS, Cohen AI. Importance of left atrial timing in the programming of dual-chamber pacemakers. *Am J Cardiol* 1987; 60:566-571.
3. Eugene M, Lascault G, Frank R, Fontaine G, Grosgeat Y, Teillac A. Assessment of the optimal atrio-ventricular delay in DDD paced patients by impedance plethysmography. *Eur Heart J* 1989; 10:250-255.
4. Haskell RJ, French WJ. Optimum AV interval in dual chamber pacemakers. *Pacing Clin Electrophysio* 1986; 9:670-674.
5. Janosik DL, Pearson AC, Buckingham TA, Labovitz AJ, Redd RM. The hemodynamic benefit of differential atrioventricular delay intervals for sensed and paced atrial events during physiologic pacing. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14:499-507.
6. Ishikawa T, Sumita S, Kimura K, Kikuchi M, Kosuge M, Kobayashi I. Prediction of optimal atrioventricular delay in patients with implanted DDD pacemakers. *Pacing Clin Electrophysio* 1999; 22:1365-1371.
7. Ritter P, Padeletti L, Gillio-Meina L, Gaggini G. Determination of the optimal atrio-ventricular delay in DDD pacing. Comparison between echo und peak endocardial acceleration measurements. *Europace* 1999; 1:126-130.
8. Ritter Ph, Dib JC, Lelievre T. Quick determination of the optimal AV delay at rest in patients paced in DDD mode for complete AV block. (abstract). *Eur J CPE* 1994;4(2):A163.
9. Porciani M, Corbucci G, Fantini F, Musilli N, Sabini A, Michelucci A, et al. A perspective on atrioventricular delay optimization in patients with a dual chamber pacemaker. *Pacing Clin Electrophysio* 2004; 27:333-338.
10. Ismer B, von Knorre GH, Voß W, Körber Th. Definition of the optimal atrioventricular delay by simultaneous measurement of electrocardiographic and doppler-echocardiographic parameters. *Prog Biomed Res* 2003; 7:116-120.

11. Connolly SJ, Kerr, CJ, Gent M, Roberts RS, Yusuf S, Gillis AM, 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; 342:1385-1391.
12. Lamas GA, Lee KL, Sweeney MO, Silverman R, Leon A, Yee R, et al. Ventricular pacing or dual-chamber pacing for sinus-node dysfunction. *N Engl J Med* 2002; 346:1854-1862.
13. Andersen HR, Nielsen JC, Thomsen PE, Thuesen L, Mortensen PT, Vesterland T, et al. Long-term follow-up of patients from a randomized trial of atrial versus ventricular pacing for sick sinus syndrome. *Lancet* 1997; 350:1210-1216.
14. Nieslen JC, Kristensen L, Andersen HR, et al. A randomized trial of atrial versus dual chamber pacing in 177 consecutive patients with sick sinus syndrome: echocardiographic and clinical outcome. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:614-623.
15. Wilkoff B. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator (DAVID) trial. *JAMA* 2002; 288:3115-3123.
16. Nielsen JC, Pedersen AK, Mortensen PT, Andersen HR. Programming a fixed long atrioventricular delay is not effective in preventing ventricular pacing in patients with sick sinus syndrome. *Europace* 1999; 1:113-1120.
17. Sweeney MO, Shea J, Hellkamp A. Effectiveness of DDI/R mode to minimize ventricular pacing in patients with dual chamber ICDs. *Heart Rhythm Supplement* 2004; 1: S42 (Abstract 130).
18. Sweeney M, Bank A, Nsah E, Koullick M, Zeng Q, Hettrick D, et al. Minimizing ventricular pacing to reduce atrial fibrillation in sinus-node disease (SAVE PACEe) trial. *N Engl J Med* 2007; 357:1000-1008.
19. Iliev I, Yamachika S, Muta K, Hayano M, Ishimatsu T, Nakao K, et al. Preserving normal ventricular activation versus atrioventricular delay optimization during pacing: the role of intrinsic atrioventricular conduction and pacing rate. *Pacing Clin Electrophysio* 2000; 23 (1):74-83.
20. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, Walker S, Varma C, Linde C. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med* 2001; 344: 873-880.

21. Breithardt OA, Stellbrink C, Franke A, Balta O, Diem BH, Bakker P. Acute effects of cardiac resynchronization therapy on left ventricular doppler indices in patients with congestive heart failure. *Am Heart J* 2002; 143:34-44.
22. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, Block M, Vogt J, Bakker P. Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:2026-2033.
23. Auricchio A, Ding J, Spinelli JC, Kramer AP, Salo RW, Hoersch W. Cardiac resynchronization therapy restores optimal atrioventricular mechanical timing in heart failure patients with ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:1163-1169.
24. Stockburger M, Fateh-Moghadam S, Nitardy A, Langreck H, Haverkamp W, Dietz R. Optimization of cardiac resynchronization guided by doppler echocardiography: haemodynamic improvement and intraindividual variability with different pacing configurations and atrioventricular delays. *Europace* 2006; 8:881-886.
25. Kedia N, Apperson-Hansen C, Wang C, Tchou P, Wilkoff B. Usefulness of atrioventricular delay optimization using doppler assessment of mitral inflow in patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2006; 98:780-785.
26. Jansen AH, Bracke FA, van Dantzig JM, Meijer A, van der Voort PH, Aarnoudse W. Correlation of echo-doppler optimization of atrioventricular delays in cardiac resynchronization therapy with invasive hemodynamics in patients with heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2006; 97:552-557.
27. Meluzin J, Novak M, Muellerova J, Krejci J, Hude P, Eisenberger M. A fast and simple echocardiographic method of determination of the optimal atrioventricular delay in patients after biventricular stimulation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2004; 27:58-64.
28. Occhetta E, Rognoni G, Perucca A, Aina F, Maquani A, Francalacci G, et al. The functional and hemodynamic benefits of automatic atrioventricular interval delay in permanent atrial synchronized pacing. *G Ital Cardiol* 1993; 23:877-886.
29. Mabo P, Ritter P, Varin C, Kermarrec A, Leclercq C, Bedossa M, et al. Value of an algorithm of automatic adaption of the atrio-ventricular delay to the instantaneous atrial rate in cardiac stimulation. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1992; 85:1001-1009.

30. Igawa O, Tomokuni A, Saitho M, Kitmaru H, Miyakoda H, Kotake H, et al. Sympathetic nervous system response to dynamic exercise in complete AV block patients treated with AV synchronous pacing with fixed AV delay or with auto-AV delay. *Pacing Clin Electrophysiol* 1990; 13:1766-1772.
31. Sheppard R, Ren JF, Ross J, McAllister M, Chandrasekaran K, Kutalek S. 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; 16:2157-2167.
32. Barbieri D, Percoco GF, Toselli T, Guardigli G, Ansani L, Antonioli GE. AV delay and exercise stress tests: behavior in normal subjects. *Pacing Clin Electrophysiol* 1990; 13:1724-1727.
33. Daubert C, Ritter P, Mabo P, Ollitrault J, Descaves C, Gouffault J. Physiological relationship between AV interval and heart rate in healthy subjects: applications to dual chamber pacing. *Pacing Clin Electrophysiol* 1986; 9:1032-1039.
34. Gregoratos G, Abrams J, Epstein AE, Freedmann RA, Hayes DL, Hlatky MA, et al. ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices-summary article:a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (ACC/AHA/NASPE committee to update the 1998 pacemaker guidelines). *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:1703-1719.
35. Lemke B, Nowak B, Pfeiffer D. Guidelines for heart pacemaker therapy. *Z Kardiol* 2005; 94:704-720.
36. Jung W, Andresen D, Block M, Böcker D, Hohenloser S, Kuck K, et al. Leitlinien zur Implantation von Defibrillatoren. *Clin Res Cardiol* 2006, 95:696-708.
37. Vardas P, Auricchio A, Blanc J, Daubert J, Drexler H, Ector H, et al. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 2007; 28:2256-2295.
38. Kindermann M, Fröhlig G, Doerr T, Schieffer H. Optimizing the AV delay in DDD pacemaker patients with high degree AV block: mitral valve doppler versus impedance cardiography. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997; 20:2453-2462.

39. Von Knorre GH, Ismer B, Voss W, Petzsch M, Pulya K, What range of programmable AV delays is necessary in antibradycardia DDD stimulation? *Pacing Clin Electrophysiol* 1998; 21:264-267.
40. Sweeney MO, Hellkamp A, Ellenbogen KA. For the mode selection trial investigators. Adverse effects of ventricular pacing on heart failure and atrial fibrillation among patients with normal baseline QRS duration in a clinical trial of pacemaker therapy for sinus node dysfunction. *Circulation* 2003; 107:2932-2937.
41. Sweeney MO, Shea J, Fox V, Adler S, Nelson L, Mullen TJ, et al. Randomized pilot study of a new atrial-based minimal ventricular pacing mode in dual-chamber ICD's. *Heart Rhythm* 2004; 1:160-167.
42. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, et al. Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION). *N Eng J Med* 2004, 350: 2140-2150.
43. Linde C, Leclercq C, Rex S, Garrigue S, Lavergne T, Cazeau S, et al. Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the MULTISITE STimulation in cardiomyopathy (MUSTIC) study. *J Am Coll Cardiol* 2002, 40:111-118.
44. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, et al. Multicenter InSync randomized clinical evaluation. cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2002, 346:1845-1853.
45. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, Walker S, Varma C, Linde C, et al. Multisite stimulation in cardiomyopathies (MUSTIC) study investigators. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med*, 2001, 344: 873-880.
46. Saxon LA, De Marco T, Schafer J, Chatterjee K, Kumar UN, Foster E; VIGOR Congestive Heart Failure Investigators. Effects of long-term biventricular stimulation for resynchronization on echocardiographic measures of remodeling. *Circulation* 2002, 105:1304-1310.
47. Borges AC, Kivelitz D, Walde T, Reibis RK, Grohmann A, Panda A, et al. Apical tissue tracking echocardiography for characterization of regional left ventricular function: comparison with magnetic resonance imaging in patients after myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr* 2003, 3: 254-262.

48. Knebel F, Reibis R, Bondke HJ, Witte J, Walde T, Eddicks S, et al. Tissue doppler echocardiography and biventricular pacing in heart failure: patient selection, procedural guidance, follow-up, quantification of success. *Cardiovasc Ultrasound* 2004; 2 (1):17.
49. Butter C, Auricchio A, Stellbrink C, Fleck E, Ding J, Yu Y, et al. Effect of resynchronization therapy stimulation site on the systolic function of heart failure patients. *Circulation* 2001; 104:3026-3029.
50. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, Block M, Vogt J, Bakker P, et al. Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:2026-33.
51. Kass D, Chen CH, Curry C, Talbot M, Berger R, Fetcs B, et al. Improved left ventricular mechanics from acute VDD pacing in patients with dilated cardiomyopathy and ventricular conduction delay. *Circulation* 1999; 99:1567-1573.
52. Porciani M, Dondina C, Macioce R, Demarchi G, Pieragnoli P, Musilli N, et al. Echocardiographic examination of atrioventricular and interventricular delay optimization in cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2005; 95:1108-1110.
53. Breithardt O, Sinah A, Schwammenthal E, Bidaoui N, Markus K, Franke A, et al. Acute effects of cardiac resynchronization therapy on functional mitral regurgitation in advanced systolic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:765-770.
54. Ausubel K, Klementowicz P, Furman S. Interatrial Conduction during cardiac pacing. *Pacing Clin Electrophysiol* 1986; 9:1026-1031.
55. Scharf C, Li P, Muntwyler J, Chugh A, Oral H, Pelosi F, et al. Rate-dependent AV delay optimization in cardiac resynchronization therapy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005; 28: 279-284.

## **7. Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt dem Direktor der Klinik für Kardiologie und Angiologie der Charité Campus Mitte, Herrn Prof. Dr. med. Gert Baumann. Unter seiner Leitung erhielt ich eine hervorragende klinische Ausbildung, die die Grundlage meiner gesamten wissenschaftlichen Arbeit ist.

Dem stellvertretenden Klinikdirektor der Klinik für Kardiologie und Angiologie der Charité Campus Mitte, Herrn Prof. Dr. med. Karl Stangl, habe ich die Einführung in die wissenschaftliche Tätigkeit auf dem Gebiet der Herzschrittmacher/Defibrillatoren zu verdanken.

Meinem Arbeitsgruppenleiter, Herrn Prof. Dr. med. Heinz Theres, bin ich sehr dankbar für die Unterstützung bei unseren gemeinsamen wissenschaftlichen Projekten. Von seiner langjährigen Erfahrung in der Durchführung und Publikation von wissenschaftlichen Studien habe ich viel gelernt, insbesondere immer wieder weiter zu machen.

Eine intensive Zusammenarbeit verbindet mich mit Herrn PD Dr. rer. nat. habil. Bruno Ismer aus der kardiologischen Klinik der Universität Rostock. Nur mit seiner Unterstützung waren die Untersuchungen zum frequenzadaptiven AV-Intervall möglich.

Bei Herrn PD Dr. med. Constantin Borges und Herrn Dr. med. Fabian Knebel möchte ich mich sehr herzlich für die enge Zusammenarbeit im Echokardiographie-Labor bedanken. Insbesondere möchte ich mich für die kontinuierliche Einweisung in die aktuellsten echokardiographischen Methoden bedanken.

Für die jahrelange Unterstützung bei der Durchführung der Statistik meiner Studien möchte ich sehr herzlich Herrn Prof. Dr. Klaus-Dieter Wernecke danken.

## 8. Eidesstattliche Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wird bzw. wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.



Berlin, 04.12.2007

Dr. med. Christoph Melzer