

Aus dem CharitéCentrum 11 für Herz-, Kreislauf- und Gefäßmedizin
Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie und Angiologie
Klinikdirektor: Prof. Dr. Karl Stangl

Habilitationsschrift

Minimierung von Komplikationen und Optimierung von aktiven Herzrhythmusimplantaten

zur Erlangung der Lehrbefähigung für das
Fach Innere Medizin und Kardiologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Marius Schwerg

Eingereicht: November 2020

Dekan: Prof. Dr. med. Axel R. Ries

1. Gutachter/in: Prof. Dr. Marcus Dörr, Greifswald

2. Gutachter/in: Prof. Dr. Georg Schmidt, München

Abbildungsverzeichnis.....	III
Abkürzungsverzeichnis.....	IV
1. Einleitung.....	1
1.1. Aktive Herzrhythmusimplantate	1
1.2. Komplikationen im Rahmen der Implantation von aktiven Herzrhythmusimplantaten.....	2
1.3. Optimierung von aktiven Herzrhythmusimplantaten	6
1.4. Schrittmacherinduzierte Kardiomyopathie (SMiKM).....	7
2. Ergebnisse	8
2.1. Alternative Behandlungsstrategie der Schrittmachertascheninfektion.....	8
2.2. Verhinderung der Sondenperforation	14
2.3. Komplikationen der Schrittmacherimplantation nach TAVI.....	21
2.3.1. Prävention von Blutungen nach Schrittmacherimplantation nach TAVI.....	21
2.3.2. Prävention von Schrittmacherimplantationen nach TAVI.....	28
2.4. Optimierung der AV-Zeit bei DDD-Schrittmachersystemen.....	34
2.5. Optimale Sondenpositionierung bei CRT-Aggregaten.....	45
2.6. Prävalenz von Kardiomyopathien bei Schrittmacherpatienten	56
2.7. Prävalenz, Prädiktoren und Behandlung der schrittmacherinduzierten Kardiomyopathie.....	62
3. Diskussion	71
3.1. Behandlung und Verhinderung von Komplikationen in der Implantation von aktiven Herzrhythmusimplantaten	71
3.2. Optimierung von aktiven Herzrhythmusimplantaten	73
3.3. Kardiomyopathie bei Schrittmacherpatienten	75
4. Zusammenfassung.....	77
5. Literaturverzeichnis	79
6. Danksagung	88
7. Erklärung.....	89

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Beispiel für ein postoperatives Taschenhämatom.....	2
Abbildung 2. Postoperativer Pneumothorax	3
Abbildung 3. Beispiel für eine Sondenperforation im CT a) im TTE b).....	4
Abbildung 4. a) Beispiel Tascheninfektion mit Hautperforation; b) Beispiel Elektrodeninfektion mit Vegetation	5

Abkürzungsverzeichnis

AV-Zeit	atrioventrikuläre Zeit
CRT	cardiale Resynchronisationstherapie
CRT-D	cardiale Resynchronisationstherapie-Defibrillator
ICD	interner Cardioverter-Defibrillator
KHK	koronare Herzerkrankung
LV	linksventrikulär
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVESV	linksventrikuläres endsystolisches Volumen
NYHA	Ney York Heart Association
OR	Odds ratio
RV	rechter Ventrikel
RVOT	rechtsventrikulärer Ausflusstrakt
SM	Schrittmacher
SMiKM	schrittmacherinduzierte Kardiomyopathie
SSS	Sick-Sinus-Syndrom
TAVI	Transkatheter-Aortenklappenimplantation

1. Einleitung

1.1. Aktive Herzrhythmusimplantate

Zu den aktiven Herzrhythmusimplantaten werden Schrittmacher (SM), interne Cardioverter-Defibrillatoren (ICD) und Aggregate der cardialen Resynchronisationstherapie (CRT) gezählt. Die Implantation dieser Aggregate gehört inzwischen zur Routine in der Kardiologie. In Deutschland wurden 2015 ca. 75 000 Schrittmacher und 30 000 ICDs implantiert. In 3 % der Schrittmacher und bei etwa 30 % der ICDs handelte es sich um Aggregate mit einer zusätzlichen linksventrikulären Elektrode für eine CRT-Funktion (1, 2). Trotz der routinemäßigen Durchführung dieser Implantationen kann es im Rahmen der Implantation und der Nachsorge der Aggregate zu Komplikationen und Problemen kommen. Ziel dieser Arbeit ist es, Ursachen für Komplikationen zu erkennen und Maßnahmen zu deren Vermeidung oder Behandlung zu entwickeln. Weiterhin ist es das Ziel, Probleme bei der Optimierung der Geräteprogrammierung zu lösen.

1.2. Komplikationen im Rahmen der Implantation von aktiven Herzrhythmusimplantaten

Die Grundlagen für die Implantation von aktiven Herzrhythmusimplantaten unterscheiden sich zwischen SM, ICD und CRT kaum. Die Implantation erfolgt durch einen Schnitt unter der Clavicula des Patienten. Die Größe des Schnittes richtet sich nach der Größe des zu implantierenden Aggregates. Da das Aggregat unter der Haut implantiert wird, muss eine Tasche für das Aggregat freipräpariert werden. Dies kann subkutan, subfazial unter der Fazies des Musculus pectoralis oder submuskulär unter dem Musculus pectoralis erfolgen. Im Rahmen dieser Präparation kann es zu Blutungen kommen, die, wenn sie nicht ausreichend intraoperativ gestillt werden, zum Taschenhämatom führen (3). Die Inzidenz für das Auftreten eines Taschenhämatoms ist abhängig von der perioperativen Antikoagulation (4–6) und diese wiederum ist abhängig von den Vorerkrankungen des Patienten. Die Rate von Taschenhämatomen liegt bei ca. 4 % (7). Das Auftreten von Taschenhämatomen (Abbildung 1) ist mit einem stark erhöhten Risiko für Infektionen assoziiert (8).

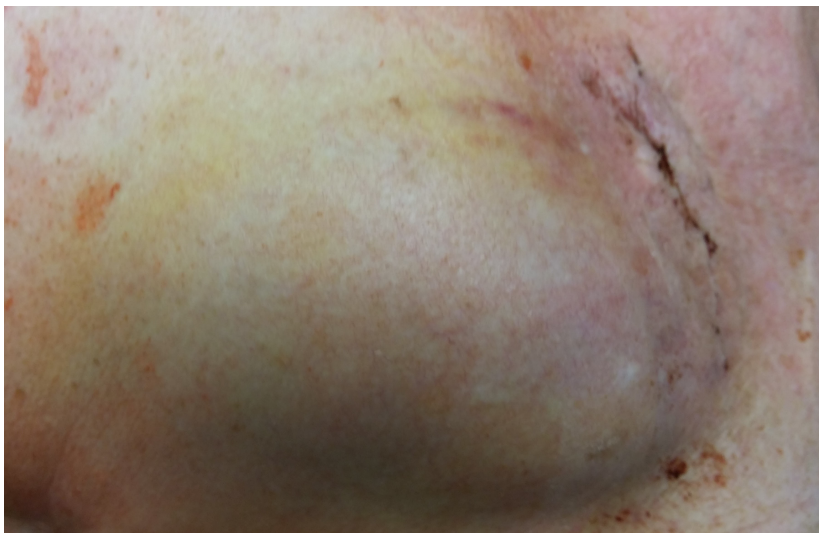


Abbildung 1. Beispiel für ein postoperatives Taschenhämatom (Quelle: eigene Abbildung)

Nach der Präparation der Tasche erfolgt die Schaffung des Zugangs zum Herzen. Hierfür gibt es im Allgemeinen zwei Möglichkeiten: Zum einen die Punktion der Vena subclavia bzw. Vena axillaris und zum andern die Präparation der Vena cephalica (9). Insbesondere bei der Punktion kann es zur Verletzung der Pleura kommen mit Entstehung eines Pneumothorax (Abbildung 2) oder seltener eines Hämatothorax. Die Rate für einen

interventionspflichtigen Pneumothorax liegt für Schrittmacherimplantationen bei 0,45 %, für ICD/CRT-Implantationen bei 0,3 % (10, 11).

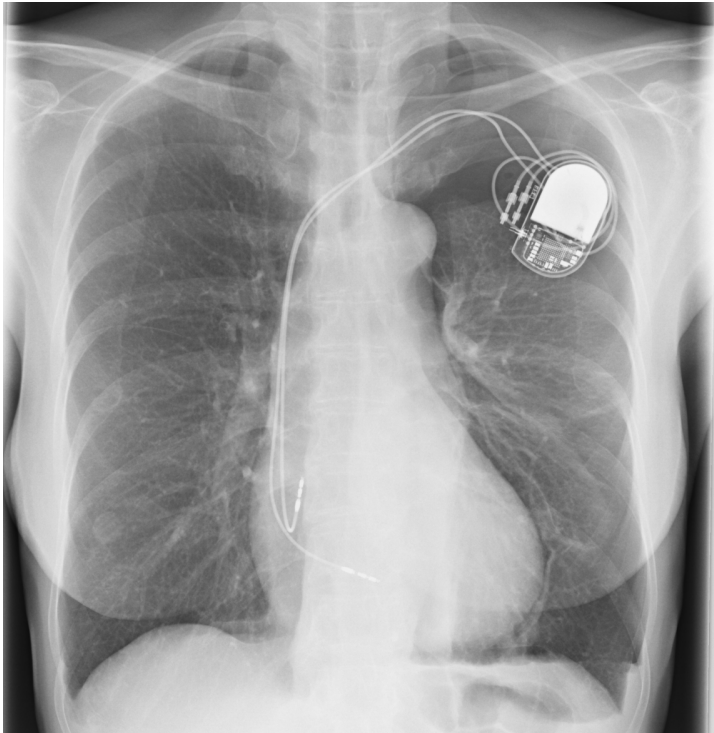


Abbildung 2. Postoperativer Pneumothorax (Quelle: eigene Abbildung)

Nun erfolgt in der Regel das Einbringen der Schleusen in Seldingertechnik über den liegenden Draht. Über diese liegende Schleuse werden dann die Elektroden zum Herzen vorgebracht. Für die Befestigung der rechtsventrikulären Elektrode und der rechtsatrialen Elektrode gibt es aktiv zu fixierende Elektroden über eine Schraube sowie passiv zu fixierende Elektroden über einen Anker. Die linksventrikuläre Elektrode im Coronarsinus ist in der Regel passiv fixiert.

Im Rahmen der Sondenanlage kann es zur Sondenperforation durch das Myokard kommen, welche teilweise mit einem Perikarderguss bis hin zur Tamponade einhergehen kann (Abbildung 3). Die Sondenperforation ist insgesamt mit 0,37 % bis zu 1 % eine seltene aber potentiell letale Komplikation (12–16).

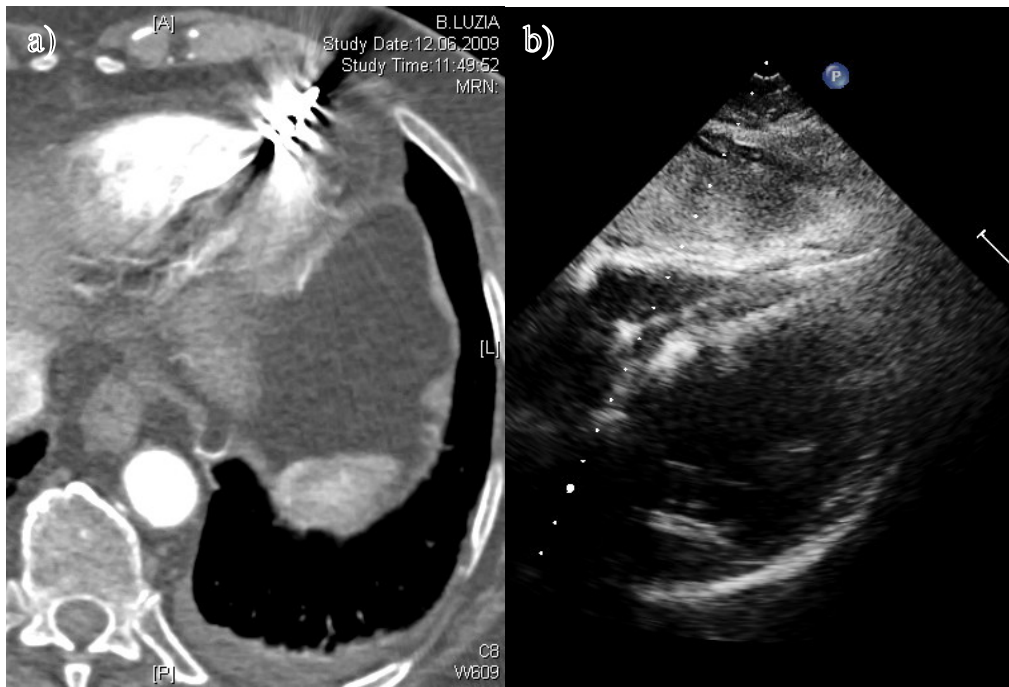


Abbildung 3. Beispiel für eine Sondenperforation im CT a) im TTE b) (Quelle: eigene Abbildung)

Darüber hinaus kann es nach Anlage der Elektroden zur Dislokation der Elektroden im peri- bzw. postoperativen Verlauf kommen, was dann eine Reoperation mit entsprechenden erneuten Komplikationsmöglichkeiten erforderlich macht. Die Sondendislokation ist mit ca. 1,2 % bei Schrittmacherimplantationen und mit ca. 0,7 % bei ICD/CRT-Implantationen eine häufige Komplikation (10, 11, 17).

Im Rahmen des postoperativen Verlaufs kann es auch zur Infektion des implantierten Aggregates und der Elektroden kommen. Diese Fremdkörperinfektion muss in der Regel durch Explantation des Aggregates und der Elektroden in Ergänzung zur antibiotischen Therapie behandelt werden (18). Im Rahmen von Neuimplantationen von Schrittmachern kommen Infektionen bei ca. 0,5 % bis 1 % der Eingriffe in den ersten 6 bis 12 Monaten, bei Neuimplantationen von ICD-Aggregaten bei ca. 1,7 % und bei CRT-Implantationen bei ca. 9,5 % über 2 Jahre vor (19–23). Bei Neuimplantationen ist eine Explantation in der Regel ohne größere Schwierigkeiten möglich, da es noch nicht zu Verwachsungen gekommen ist. Nach Revisionsoperationen und einem Aggregatwechsel ist nicht nur die Rate der postoperativen Infektionen um das 2- bis 4-Fache erhöht, sondern auch eine Explantation ungleich schwieriger (19–21, 24). Im Laufe der Jahre nach primärer Implantation eines Devices kommt es zu vermehrten Verwachsungen der

Elektroden nicht nur am Herzen direkt, sondern auch im Verlauf der Elektrode, z. B. in der Vena cava superior. Diese Verwachsungen machen eine komplette Entfernung des infizierten Aggregates und der Elektroden häufig schwierig und führen zu einer operativen Mortalität von 0,3 bis 0,8 % (25). Man unterscheidet bei dieser Endoplastitis zwischen einer lokalen Infektion der Schrittmachertasche und einer Infektion der Elektroden (Abbildung 4).

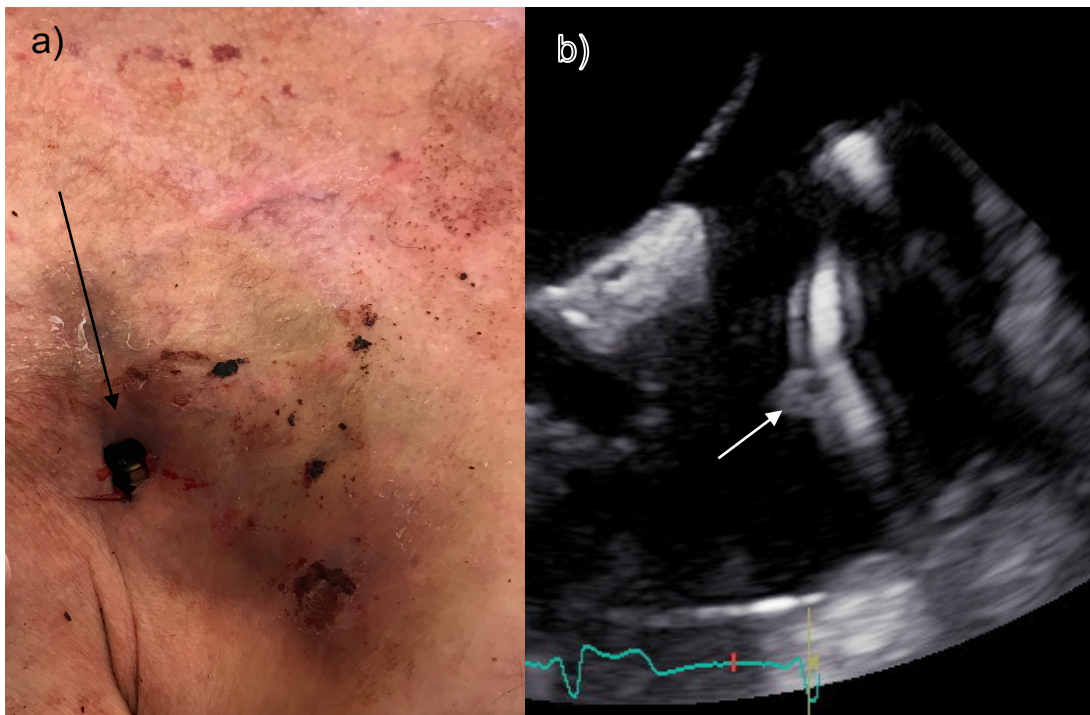


Abbildung 4. a) Beispiel Tascheninfektion mit Hautperforation; b) Beispiel Elektrodeninfektion mit Vegetation (Quelle: eigene Abbildung)

1.3. Optimierung von aktiven Herzrhythmusimplantaten

Nach der erfolgreichen Implantation eines aktiven Herzrhythmusimplantates erfolgt die Programmierung des Aggregates. Je nach Typ des Aggregates gibt es verschiedene Punkte, die für eine möglichst optimalen Programmierung zu beachten sind. Das primäre Ziel eines Schrittmacheraggregates ist es, eine relevante Bradykardie zu verhindern. Dies geschieht durch Stimulation des Myokards über die Schrittmacherelektrode. Allerdings sollten unnötige Stimulationen vermieden werden, da diese zu einem asynchronen Kontraktionsmuster der Myokards und im schlimmsten Fall zur schrittmacherinduzierten Kardiomyopathie (SMiKM) führen können (26–29). Neben der Verhinderung von Bradykardien und Vermeidung unnötiger rechtsventrikulärer Stimulationen spielen noch weitere hämodynamische Gesichtspunkte bei der Programmierung von Herzschrittmachern eine Rolle. Bei DDD-Schrittmachern kann mit der Programmierung der AV-Zeit eine Optimierung der Hämodynamik sowie eine Reduzierung des Auftretens von Schrittmachersyndromen erreicht werden (30, 31). Verschiedene Methoden sind zur Optimierung der AV-Zeit entwickelt worden (32–34), in den letzten Jahren wurden hauptsächlich in CRT-Aggregate integrierte automatische Mechanismen verwendet. Bei DDD-Schrittmachern ist diese Funktion zum jetzigen Zeitpunkt nicht verfügbar. Die PQ-Zeit ist ein Teil der diastolischen Füllungsphase des Herzens. Die diastolische Füllung besteht aus einem passiven und einem aktiven Anteil. Diese können echokardiographisch mittels Dopplersonographie beurteilt werden. Echokardiographisch zeigt sich die passive Phase als E-Welle und der aktive Anteil als A-Welle. Bei zu langer PQ-Zeit kann es zu einer Fusion der E- und A-Welle kommen, bei zu kurzer PQ-Zeit besteht die Gefahr, dass sich abgeschnittene, vorzeitig beendete A-Welle bilden. Die Fusion sowie die abgeschnittene A-Welle gehen mit einer schlechteren Hämodynamik einher.

Die CRT-Implantation ist eine effektive Therapie der Herzinsuffizienz bei Linksschenkelblock. Allerdings bleibt der Anteil der Patienten, welche nicht von der CRT-Implantation profitieren, mit ca. 30 % hoch (35, 36). Zur Erhöhung dieser Rate gibt es verschiedene Ansätze. Während der Implantation ist eine optimale Positionierung der linksventrikulären Elektrode entscheidend (37). Im Allgemeinen wird eine posterolaterale Position unter

Vermeidung einer zu apikalen Position angestrebt (38). Wie für Schrittmacher dargelegt, kann auch bei CRT-Patienten eine Optimierung der AV-Zeit durchgeführt werden. In Ergänzung zu dieser Optimierung kann bei CRT-Patienten eine Optimierung der Koordinierung der beiden Ventrikel Elektroden als VV-Verzögerung durchgeführt werden. Der Vorteil dieser VV-Optimierung ist unklar (39).

1.4. Schrittmacherinduzierte Kardiomyopathie (SMiKM)

Rechtsventrikuläre Stimulation führt wie oben beschrieben zu einem asynchronen Kontraktionsmuster und dadurch in einigen Fällen zur sogenannten SMiKM. Angaben zur Prävalenz der SMiKM variieren zwischen 3,3 % und 20 % (27, 40–44). Für Patienten mit vorbekannter eingeschränkter LV-EF und einem vermuteten hohen rechtsventrikulären Stimulationsbedarf empfehlen die aktuellen Leitlinien eine primäre CRT-Implantation (39). Die CRT wird als effektive Therapie der SMiKM angesehen. Studiendaten zur CRT bei SMiKM sind allerdings rar und Studiendaten zur medikamentösen Therapie bei SMiKM fehlen. Auch prädiktive Faktoren für die Entwicklung einer SMiKM sind unzureichend untersucht. Als Prädiktoren vor der Implantation eines Schrittmachers gelten QRS-Breite sowie LVEF vor Implantation (45, 46), als Prädiktoren nach der Implantation gelten der prozentuale Anteil der RV-Stimulation sowie die Breite des stimulierten QRS-Komplexes (46, 47). In den letzten Jahren rückten die negativen Folgen der rechteventrikulären Stimulation aufgrund des Aufkommens alternativer Stimulationsorte vermehrt in den Fokus. Als Alternative zur normalen RV-Stimulation oder zur CRT wird eine Stimulation am HIS diskutiert. Diese Stimulation über das normale Erregungsleitungssystem soll eine verminderte Asynchronie zur Folge haben und so das Auftreten der negativen Effekte der RV-Stimulation verhindern (48, 49).

2. Ergebnisse

2.1. Alternative Behandlungsstrategie der Schrittmachertascheninfektion

Wolfram C. Poller, **Marius Schwerg**, Christoph Melzer.

Therapy of Cardiac Device Pocket Infections with Vacuum-Assisted Wound Closure—Long-Term Follow-Up

Pacing Clin Electrophysiol. 2012 Oct;35(10):1217-21.

doi: 10.1111/j.1540-8159.2012.03479.x.

Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Infektion eines kardialen Aggregates, wie oben dargelegt, ist eine seltene, aber oft schwerwiegende Komplikation nach Implantation, Revision oder Wechsel eines Aggregates. Auch getrennt von einer Manipulation am Aggregat kann es über Blutstrominfektionen zur Infektion des Aggregates kommen. Die Entfernung des Aggregates samt den Elektroden ist mit einer relevanten Mortalität verbunden, gilt aber als Standardtherapie der Infektion. Daher interessierte uns in diesem Projekt, ob eine begrenzte lokale Tascheninfektion durch eine weniger aggressive Therapie mittels Entfernung des Aggregates, Kürzung der Elektroden und lokaler vakuumassistierter Wundbehandlung erfolgreich therapiert werden kann. Es erfolgte eine Vakuum-Behandlung von $34,4 \pm 17,9$ d mit einem mittleren Krankenhausaufenthalt von $38,6 \pm 19,2$ d von 5 Patienten. Die Patienten wurden für eine Periode von $34,6 \pm 19,2$ Monaten nachverfolgt. Es zeigte sich lediglich bei einem Patienten 69 d nach Entfernung des Aggregates wieder eine Infektion. Bei den anderen 4 Patienten traten keine erneuten Infektionen auf.

<https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2012.03479.x>

<https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2012.03479.x>

<https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2012.03479.x>.

<https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2012.03479.x>

<https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2012.03479.x>

2.2. Verhinderung der Sondenperforation

Marius Schwerg, Martin Stockburger, Christoph Schulze, Hansjörg Bondke, Wolfram C. Poller, Alexander Lembcke, Chritsoph Melzer.

Clinical, Anatomical, and Technical Risk Factors for Postoperative Pacemaker or Defibrillator Lead Perforation with Particular Focus on Myocardial Thickness.

PACE 2014; 37:1291–1296

doi: 10.1111/pace.12431.

Zusammenfassung der Ergebnisse

Eine weitere schwerwiegende Komplikation bei der Implantation von aktiven Herzrhythmusimplantaten ist die Perforation der Elektrode durch das Myokard. Diese potentiell letale Komplikation geschieht glücklicherweise selten. Ziel dieser Arbeit war es, mögliche anatomische oder technische Aspekte der Implantation mit erhöhter Wahrscheinlichkeit für eine Perforation zu identifizieren. Insgesamt wurden 26 Patienten mit einer Sondenperforation in die Untersuchung eingeschlossen. Von diesen waren 19 Patienten mit einem Schrittmacher und 7 Patienten mit einem ICD versorgt worden. In der Mehrzahl waren die Patienten weiblich. Die meisten Elektroden, die durch eine Perforation auffielen, waren aktiv fixierende Elektroden. Eine Perforation zeigte sich bei 72 % mit Symptomen (58 % perikarditische Beschwerden, 23 % Zwerchfellzucken, 4 % Palpitationen, 4 % Schwindel). Die mediane Zeit zwischen Implantation und Diagnose der Perforation lag bei 3,5 d. Die meisten Perforationen betrafen rechtsventrikuläre Elektroden (85 %) und nur in einer Minderheit rechtsatriale Elektroden (15 %). Mittels CT verglichen wir die Wanddicke im Apex der freien rechtsventrikulären Wand und dem rechtsventrikulären Ausflusstrakt (RVOT). Dabei zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit Perforation und einer Kontrollgruppe. 38 % der Patienten entwickelten einen Perikarderguss, bei 19 % bis zur Perikardtampnade. In der Abfrage des Aggregates zeigte sich in 65 % der Fälle eine Verschlechterung der Wahrnehmung. Bei 92 % war eine erhöhte Reizschwelle bis zum Exitblock zu erkennen. Bei 96 % der Patienten konnte die Perforation mittels transvenöser Entfernung der Elektroden behandelt werden.

<https://doi.org/10.1111/pace.12431>

<https://doi.org/10.1111/pace.12431>

<https://doi.org/10.1111/pace.12431>

<https://doi.org/10.1111/pace.12431>

<https://doi.org/10.1111/pace.12431>

<https://doi.org/10.1111/pace.12431>

2.3. Komplikationen der Schrittmacherimplantation nach TAVI

2.3.1. Prävention von Blutungen nach Schrittmacherimplantation nach TAVI

Marius Schwerg, Gerd Baldenhofer, Henryk Dreger, Hansjörg Bondke, Karl Stangl, Michael Laule, Christoph Melzer

Complete atrioventricular Block after TAVI: When is pacemaker implantation safe?

Pacing Clin Electrophysiol. 2013 Jul;36(7):898-903

doi: 10.1111/pace.12150.

Zusammenfassung der Ergebnisse

Im Rahmen der Implantation von aktiven Herzrhythmusimplantaten, wie in der Einleitung dargestellt, ist die Häufigkeit von Blutungen abhängig von der perioperativen Blutverdünnung (7). Nach der Implantation von Transkatheter-Aortenklappen (TAVI) kommt es bei einem relevanten Anteil der Patienten zu einem AV-Block III°, welcher eine Schrittmacherimplantation notwendig machen kann (50). Patienten vor TAVI werden in der Regel mit einer dualen Thrombozytenaggregationshemmung behandelt. Perioperativ wird eine Vollantikoagulation mit Heparin mit einer PTT über 200 ms empfohlen. In der dieser Situation ist ein Abwiegen der Risiken einer vermehrten Blutungsneigung unter einer Trippeltherapie (duale Thrombozytenaggregationshemmung + Heparin) während einer Schrittmacherimplantation und dem Risiko einer Dislokation eines passageren Schrittmachers bzw. der verlängerten Immobilisierung durch den passageren Schrittmacher abzuwägen. Ziel dieser Studie war es, das Blutungsrisiko nach Schrittmacherimplantation zwischen einer Strategie mit sofortiger Implantation nach TAVI mit einer verzögerten Strategie, mit Implantation frühestens einen Tag post TAVI zu vergleichen. Es wurden insgesamt 30 Patienten mit Schrittmacherimplantation nach TAVI eingeschlossen. Bei 12 Patienten erfolgte die Implantation unmittelbar nach der TAVI und bei 18 Patienten frühestens einen Tag nach der TAVI. Es zeigte sich kein signifikanter

Unterschied zwischen den zwei Gruppen in Bezug auf die Prozedurdauer,
Blutverlust über eine Drainage und Dauer der Drainage.

<https://doi.org/10.1111/pace.12150>

<https://doi.org/10.1111/pace.12150>

<https://doi.org/10.1111/pace.12150>

<https://doi.org/10.1111/pace.12150>

<https://doi.org/10.1111/pace.12150>

<https://doi.org/10.1111/pace.12150>

2.3.2. Prävention von Schrittmacherimplantationen nach TAVI

Marius Schwerg, Felix Fulde, Henryk Dreger, Wolfram C. Poller, Karl Stangl,
Michael Laule

Optimized Implantation Height of the Edward SAPIEN 3 Valve to Minimize
Pacemaker Implantation after TAVI

J Interv Cardiol. 2016 Aug;29(4):370-4

doi: 10.1111/joic.12302.

Zusammenfassung der Ergebnisse

In einer weiteren Arbeit versuchten wir die Rate neu aufgetretener AV-Blockierungen und damit die Rate der Schrittmacherimplantationen nach TAVI zu minimieren. Die Rate der Schrittmacherimplantationen unterscheidet sich je nach gewähltem Klappentyp (51). Wir analysierten die Prädiktoren für eine Schrittmacherimplantation nach TAVI für die in unserem Center verwendete SAPIEN-3-Klappe mit besonderem Augenmerk auf die Implantationshöhe der Aortenklappe bei 131 Patienten. Der Anteil der Patienten mit Linksschenkelblock stieg von 7 % vor TAVI auf 34 % nach TAVI an. Es zeigte sich eine Rate von 18 % Schrittmacherimplantationen nach TAVI bei den 131 Patienten. Als Risikofaktor für die Notwendigkeit einer Schrittmacherimplantation nach TAVI zeigte sich der präinterventionelle Linksschenkelblock (50 % vs. 2 % $P \leq 0,001$, OR 52,5 (10,5–263,2)). Im Median war der zentrale Marker während der Implantation der Klappe 1,5 mm über der Klappenebene. Die Höhe der Implantation unterscheidet sich signifikant zwischen Patienten mit und ohne Notwendigkeit einer Schrittmacherimplantation.

Mit einer hohen Implantationshöhe der TAVI von über 2mm über der Klappenebene, wie unten dargestellt, konnte die Rate der Schrittmacherimplantationen auf 4,7 % (OR von 0,1(0,03–0,37)) gesenkt werden. Der Anteil der Patienten mit paravalvulärer Insuffizienz, evaluiert mittels transthorakaler Echokardiographie, unterscheidet sich zwischen der hohen und normalen Implantation nicht.

<https://doi.org/10.1111/joic.12302>.

<https://doi.org/10.1111/joic.12302>.

<https://doi.org/10.1111/joic.12302>.

<https://doi.org/10.1111/joic.12302>.

<https://doi.org/10.1111/joic.12302>.

2.4. Optimierung der AV-Zeit bei DDD-Schrittmachersystemen

Wolfram C. Poller, Henryk Dreger, **Marius Schwerg**, Christoph Melzer

Prevalence of E/A Wave Fusion and A Wave Truncation in DDD Pacemaker Patients With Complete AV Block Under Nominal AV Intervals

PLoS One. 2015 Feb 23;10(2):e0116075

doi: 10.1371/journal.pone.0116075

Zusammenfassung der Ergebnisse

Wie oben dargestellt, ist bei einem DDD-Schrittmacher und AV-Block III° die zeitliche Abstimmung zwischen Vorhofaktion bzw. Stimulation und ventrikulärer Stimulation für eine optimale Hämodynamik wichtig. Wir analysierten bei 160 Patienten mit AV-Block III° und DDD-Schrittmacher mittels Dopplerechokardiographie das transmitrale diastolische Einflussprofil unter den Schrittmacherstandardeinstellungen. Ein Großteil der Patienten war im Sinusrhythmus (80,6 %) ohne atriale Stimulation. Bei 19,4 % der Patienten lag sequentielle atriale und ventrikuläre Stimulation vor. Bei Patienten mit sequentieller Stimulation zeigte sich bei 100 % der Patienten ein optimales transmitrales Flussprofil. Die mittlere AV-Zeit lag bei 150 ms für Medtronic-Schrittmacher und bei 180 ms für Biotronik-Schrittmacher. Bei Patienten mit atrialer Wahrnehmung und ventrikulärer Stimulation war bei 19,4 % eine Fusion der E- und A-Welle zu erkennen. Keiner der Patienten hatte eine abgeschnittene A-Welle. Das mittlere wahrgenommene AV-Intervall lag bei $123,9 \pm 5,7$ ms und unterschied sich zwischen Patienten mit und ohne Fusion nicht signifikant. Nach Verringerung des wahrgenommenen AV-Intervalls konnte bei allen Patienten ein normales transmitrales Flussprofil erreicht werden.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116075>

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116075>

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116075>

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116075>

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116075>

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116075>

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116075>

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116075>

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116075>

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116075>

2.5. Optimale Sondenpositionierung bei CRT-Aggregaten

Wolfram Poller, Henryk Dreger, **Marius Schwerg**, Hansjörg Bandke, Christoph Melzer

Not left ventricular lead position, but extent of immediate asynchrony reduction predicts long-term response to cardiac resynchronization therapy

Clin Res Cardiol. 2014 Jun;103(6):457-66

doi: 10.1007/s00392-014-0672-8.

Zusammenfassung der Ergebnisse

Die kardiale CRT als eine der wichtigsten Behandlungen der Herzinsuffizienz hat, wie oben dargestellt, leider eine hohe Rate von Patienten, die nicht davon profitieren. In dieser prospektiven Studie versuchten wir mit 108 Patienten Prädiktoren für ein positives Ansprechen auf die CRT zu identifizieren. Wir analysierten die Patienten in Bezug auf echokardiographische Asynchronieparameter vor und nach CRT-Implantation sowie in Bezug auf die Sondenposition in Bezug auf die Asynchronie. Bei 68 Patienten zeigte sich ein positives Ansprechen auf die CRT mit einer Reduktion der LVESV und Steigerung der LVEF. Die initial starke Reduktion der Asynchronie war der größte Prädiktor für eine möglichst gutes Ansprechen auf die CRT (Reduktion der asynchronen Segmente unter CRT: -1,3 vs. 0,4, $p \leq 0,05$; Verringerung der intraventrikulären LV-Verzögerung). Die präoperativen Asynchronieparameter zeigten keinen prädiktiven Wert für ein Ansprechen auf die CRT. Auch eine Sondenpositionierung am Ort der größten Asynchronie konnte die Rate des positiven Ansprechens im Vergleich zu einer Positionierung bei Segmenten mit weniger Asynchronie nicht verbessern.

<https://doi.org/10.1007/s00392-014-0672-8>.

<https://doi.org/10.1007/s00392-014-0672-8>.

<https://doi.org/10.1007/s00392-014-0672-8>.

<https://doi.org/10.1007/s00392-014-0672-8>.

<https://doi.org/10.1007/s00392-014-0672-8>.

<https://doi.org/10.1007/s00392-014-0672-8>.

<https://doi.org/10.1007/s00392-014-0672-8>.

<https://doi.org/10.1007/s00392-014-0672-8>.

<https://doi.org/10.1007/s00392-014-0672-8>.

<https://doi.org/10.1007/s00392-014-0672-8>.

2.6. Prävalenz von Kardiomyopathien bei Schrittmacherpatienten

Marius Schwerg, Henryk Dreger, Karl Stangl, Volker Leonhardt, Christoph Melzer
Prevalence of left ventricular systolic dysfunction in a typical outpatient pacemaker cohort
Herzschrittmachertherapie + Elektrophysiologie, 2020
doi: 10.1007/s00399-020-00683-x

Zusammenfassung der Ergebnisse

Die RV-Stimulation als Standardtherapie für bradykarde Herzrhythmusstörungen führt zu einer asynchronen Erregungsausbreitung über die Ventrikel. Dies kann zu einer Verschlechterung der LVEF führen. Da zunehmend alternative Stimulationsmöglichkeiten wie die HIS-Bündelstimulation diskutiert werden, analysierten wir in dieser Studie die Prävalenz und die Ursachen einer eingeschränkten LVEF in einer ambulanten Schrittmacherpraxis. Wir untersuchten insgesamt 1869 Patienten mittels transthorakaler Echokardiographie und Schrittmacherabfrage auf den Anteil der RV-Stimulation und auf den Stimulationsmodus. Wir befragten die Patienten auf Symptome einer Herzinsuffizienz, Vorerkrankungen und weitere kardiologische Betreuung.

Es zeigte sich eine eingeschränkte LVEF unter 45 % bei 11,1 % der Patienten. Nur 45,2 % der Patienten sahen regelmäßig einen Kardiologen neben der Schrittmachersprechstunde. Prädiktive Faktoren für eine eingeschränkte LVEF waren VVI-Schrittmacher ($p = 0.004$), erhöhte RV-Stimulationsrate über 30 %, die Zeit seit der Schrittmacherimplantation sowie das männliche Geschlecht. Bei 37,2 % der Patienten war eine eingeschränkte LVEF nicht vorbekannt und wurde erst im Rahmen der Studie diagnostiziert. Die häufigste Ursache der eingeschränkten LVEF war eine koronare Herzerkrankung (34 %). Die zweithäufigste Ursache für eine eingeschränkte LVEF war SMiKM (31 %). Andere Ursachen für eine eingeschränkte LVEF waren arterieller Hypertonus (12 %), Klappenerkrankungen (9 %), dilatative Kardiomyopathie (6 %) sowie eine Tachykardiomyopathie (1 %). Interessanterweise war der Prozentsatz der asymptomatischen Patienten mit eingeschränkter LVEF bei Patienten mit

angenommener SMiKM mit 31,3 % sehr viel höher als für Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung als Grunderkrankung (5,6 %).

<https://doi.org/10.1007/s00399-020-00683-x>

<https://doi.org/10.1007/s00399-020-00683-x>

<https://doi.org/10.1007/s00399-020-00683-x>

<https://doi.org/10.1007/s00399-020-00683-x>

<https://doi.org/10.1007/s00399-020-00683-x>

2.7. Prävalenz, Prädiktoren und Behandlung der schrittmacherinduzierten Kardiomyopathie

Marius Schwerg, Henryk Dreger, Wolfram C. Poller, Benjamin Dust, Christoph Melzer

Efficacy of optimal medical therapy and cardiac resynchronization therapy upgrade in patients with pacemaker-induced cardiomyopathy

J Interv Card Electrophysiol. 2015 Dec;44(3):289-96.

doi: 10.1007/s10840-015-0059-4

Zusammenfassung der Ergebnisse

In dieser Studie war es unser Ziel, die Prävalenz der SMiKM in unserer Schrittmachersprechstunde und die Effektivität medikamentöser Therapie sowohl der CRT bei SMiKM zu analysieren. Die Prävalenz der SMiKM lag für die gesamte Schrittmacherkohorte (n=615) bei 6 %. Die QRS-Zeit unterschied sich signifikant zwischen Patienten mit SMiKM und Patienten ohne SMiKM (152 ± 20 ms vs. 124 ± 23 ms). Bei 20 Patienten mit SMiKM wurde eine CRT-Aufrüstung durchgeführt. Bei diesen Patienten stieg die LVEF über 6 Monate von $33,3 \pm 5,2$ % auf $47,6 \pm 9,3$ % ($p \leq 0,001$). Die NYHA-Klasse verbesserte sich im Durchschnitt um 1 Grad nach Aufrüstung. Kein Patient erlitt eine adäquate oder inadäquate Therapie durch ein implantiertes CRT-D (10 Patienten) über die Nachsorgeperiode von 36 ± 18 Monaten. Der Anteil der Patienten mit positivem Ansprechen auf die CRT-Aufrüstung lag bei 85 %. Unter optimaler medikamentöser Therapie kam es über ein Jahr zu keiner signifikanten Veränderung der LVEF von $40,5 \pm 5$ %.

<https://doi.org/10.1007/s10840-015-0059-4>.

<https://doi.org/10.1007/s10840-015-0059-4>.

<https://doi.org/10.1007/s10840-015-0059-4>.

<https://doi.org/10.1007/s10840-015-0059-4>.

<https://doi.org/10.1007/s10840-015-0059-4>.

<https://doi.org/10.1007/s10840-015-0059-4>.

<https://doi.org/10.1007/s10840-015-0059-4>.

<https://doi.org/10.1007/s10840-015-0059-4>.

3. Diskussion

3.1. Behandlung und Verhinderung von Komplikationen in der Implantation von aktiven Herzrhythmusimplantaten

Wie in der Einleitung bereits dargestellt, ist die Implantation von aktiven Herzrhythmusimplantaten eine häufige Operation in Deutschland. Im Rahmen der Implantation kann es zu verschiedenen Komplikationen kommen. In mehreren Arbeiten untersuchten wir Komplikationen auf Prädiktoren ihres Auftretens, um diese zu verhindern. Ferner untersuchten wir Konzepte zur Behandlung der Komplikationen. Die Infektion eines aktiven Herzrhythmusimplantates kann mit der Implantation selbst, einer Revision oder einem Aggregatwechsel assoziiert sein, aber auch getrennt davon als Blutstrominfektion auftreten (52). Im Allgemeinen ist die Therapie der Wahl die komplette Entfernung allen Fremdmaterials (Aggregat und Sonden). Eine konservative antibiotische Therapie einer Infektion hat eine nahezu doppelt so hohe Mortalität (38,2 %) im ersten Jahr wie die operative Sanierung (19,9 %) (53). Sonden, die weniger als 1 Jahr implantiert sind, können in der Regel durch einfachen Rückzug der Sonde entfernt werden. Ältere Sonden müssen mittels Sondenextraktion herausgenommen werden. Diese Operation hat eine perioperative Mortalität von ungefähr 0,5 % (54). Ein großes Problem sind Verwachsungen an der Vena cava superior, welche zu Verletzungen derselben führen können und mit einer hohen Mortalität einhergehen. Die von uns in 2.1 vorgeschlagene alternative Behandlungsstrategie mit ausschließlicher Entfernung des Aggregates, Kürzung der Sonden und vakuumassistierter Wundbehandlung zeigte gute Resultate ohne Reinfektion mit geringer Mortalität. Insbesondere für multimorbide Patienten und Patienten mit hoher Wahrscheinlichkeit für Verwachsungen an den Elektroden ist dieses Behandlungskonzept eine gute Möglichkeit, eine lokale Tascheninfektion ohne große Operation unter Kontrolle zu bringen. Inzwischen wurde dieses Konzept von anderen Arbeitsgruppen mit ähnlichen Resultaten bestätigt (55). Die Hoffnung besteht, dass neue Möglichkeiten wie antibiotikabeschichtete Netze die Inzidenz von Infektionen primär senken können (56). Auch die Implantation von sondenfreien Schrittmachern (*leadless*) scheint das Endoplastitisrisiko zu senken und ist eine gute Alternative nach Endoplastitis (57, 58).

Eine der wohl schwerwiegendsten Komplikationen ist die Sondenperforation als potentiell akut letale Komplikation. In unserer Studie in 2.2 haben wir Prädiktoren und Anzeichen einer Sondenperforation untersucht. Klassische Zeichen wie perikarditischer Schmerz und Perikardergüsse waren häufig, aber nicht bei allen Patienten zu finden und können damit nicht als Ausschlusskriterium herangezogen werden. Bei den elektrischen Auffälligkeiten zeigte sich, die Verschlechterung der Reizschwelle, nicht die der Wahrnehmung, als sensibler Parameter für eine Perforation. Die Studie 2.2 ist die einzige Untersuchung der myokardialen Dicke des rechten Ventrikels als Prädiktor für eine Perforation. Diese zeigte sich nicht als Prädiktor für eine Perforation. Allerdings wurde die Dicke am RV-Apex mit $1,5 \pm 0,5$ mm bestimmt, bei einer durchschnittlichen Helixlänge der Elektrodenspitze von 1,8 mm. Daher sind perikarditische Beschwerden und Perikardergüsse auch ohne Perforation in manchen Fällen lediglich durch die Reizung zu erklären. Wir würden deshalb ohne bildgebenden Nachweis einer Perforation und bei normalen elektrischen Parametern erst bei persistierenden perikarditischen Beschwerden eine Reoperation empfehlen. Allein im Jahr 2017 wurden in Deutschland ca. 20 000 TAVIs implantiert (59). Nahezu bei jedem fünften Patient wird zusätzlich ein Schrittmacher aufgrund von akut auftretenden bradykarden Rhythmusstörungen implantiert (51). In unserer Studie 2.3.1 konnten wir zeigen, dass eine Implantation eines Schrittmachers akut nach der TAVI-Prozedur sicher ist. Es zeigten sich trotz der vermehrten Antikoagulation keine vermehrten Blutungen. Dies ist ein wichtiger Beitrag zur optimalen Versorgung dieser Patienten. Eine abwartende Haltung mit passageren Schrittmachern ist mit einer verlängerten Immobilisation verbunden und bei älteren, oft multimorbiden TAVI-Patienten nicht empfehlenswert. In Ergänzung zeigte sich bis jetzt kein negativer prognostische Einfluss einer Schrittmacherimplantation nach TAVI (60). Daher wird in vielen Zentren inzwischen die Implantation eines Schrittmachers, wenn notwendig, direkt nach der TAVI-Prozedur, durchgeführt. Allerdings sollte dieses Vorgehen bei den zunehmend jüngeren und gesünderen Patienten, die mit TAVIs versorgt werden, hinterfragt werden – insbesondere da sich zeigte, dass höhergradige AV-Blockierungen nach TAVI oft regredient waren. Ein interessanter Ansatz ist die Implantation einer

aktiv fixierenden Sonde mit außen liegendem Schrittmacher für die peri- und postinterventionelle Periode. Dadurch ist eine frühe Mobilisation und gleichzeitig ein abwartendes Verhalten in Bezug auf eine permanente Implantation möglich (51). Welchen Einfluss dies am Ende auf die Prognose der TAVI-Patienten hat, muss in weiteren Studien geklärt werden.

Die generelle Verhinderung von höhergradigen AV-Blockierungen ist selbstverständlich die ideale Lösung. Zunächst wurde beim Design neuer Klappen größerer Wert auf die Verhinderung paravalvulärer Insuffizienzen gelegt. Dies konnte bei der SAPIEN-3-Klappe durch die Ergänzung einer äußeren Dichtmanschette erreicht werden. Allerdings führte diese Maßnahme jedoch wegen eines vermehrten Trauma am AV-Knoten zu vermehrten AV-Blockierungen und Schrittmacherimplantationen (61). So konnten wir in der Studie 2.3.2 zeigen, dass eine Anpassung der empfohlenen Implantationstechnik mit einer höheren Implantation der Klappe die Implantationsrate für Schrittmacher senken kann, was inzwischen von einer weiteren Arbeitsgruppe bestätigt werden konnte (62). Andere Klappentypen wie die ACURATE NEO üben weniger radiale Kräfte auf den Aortenannulus und den LVOT aus und führen so zu deutlich weniger Schrittmacherimplantationen, auch ohne hohe Implantationstechnik (63).

3.2. Optimierung von aktiven Herzrhythmusimplantaten

Bei DDD-Schrittmachern sind vom Hersteller AV-Zeiten für stimulierte und wahrgenommene atriale Aktionen hinterlegt. In der Regel werden die Patienten mit diesen Einstellungen zunächst entlassen. In unserer Studie 2.4 konnten wir in Ruhe zeigen, dass die stimulierten AV-Intervalle eine optimale Füllung erreichen. Allerdings zeigt sich bei wahrgenommenem AV-Intervall in 19,4 % ein zu langes AV-Intervall. In allen Fällen ließ sich das AV-Intervall dopplerechokardiographisch optimieren. Studien konnten zwar zeigen, dass eine AV-Optimierung zu einer verbesserten Hämodynamik führen kann, allerdings hatte dies keinen Effekt auf Mortalität und Morbidität (31, 64). Daher wird eine AV-Optimierung in den aktuellen Leitlinien nicht als Standard vorgeschrieben (39). Bei unseren Daten handelt es sich um eine Untersuchung in Ruhe in der Ruhfrequenz. Es lassen sich daraus allerdings keine sicheren Aussagen über die AV-Zeit unter Belastung ableiten. Moderne

Schrittmacher können das AV-Intervall bei Belastung anpassen.

Untersuchungen von anderen Gruppen bestätigen zwar den positiven Effekt der AV-Optimierung in Ruhe. Dieser konnte sich unter Belastung allerdings nicht fortsetzen (65). Ein weiterer wichtiger Punkt ist, dass in unserer Studie lediglich Patienten mit einem AV-Block III° untersucht wurden. Bei diesen Patienten wird jede ventrikuläre Kontraktion durch einen ventrikulären Stimulus ausgelöst. Komplexer werden die Überlegungen bei Patienten mit AV-Block I° und Indikation für einen Schrittmacher, z. B. bei einem Sick-Sinus-Syndrom (SSS). Bei Patienten mit AV-Block I° ist die eigene AV-Zeit auf Werte von über 200 ms verlängert. Dies kann wie bei zu langen AV-Zeiten von Schrittmachern zu einer Fusion von A- und E-Welle führen und so zu einer verschlechterten Hämodynamik. Die Alternative ist die Programmierung einer kürzeren AV-Zeit des Schrittmachers und so eine vorzeitige ventrikuläre Stimulation über den Schrittmacher. Dadurch lässt sich wieder ein optimales transmitrales Füllungsprofil erreichen. Allerdings kommt es durch die ventrikuläre Stimulation des Schrittmachers zu einem asynchronen Kontraktionsmuster und ggf. einer SMiKM im Verlauf. Zum jetzigen Zeitpunkt fehlen Studien zu dieser Problematik und sollten daher individuell an den Symptomen des Patienten orientiert gelöst werden. Bei Patienten mit AV-Block I° sollte bei der Implantation eines DDD-Schrittmachers wegen dieser Problematik die Möglichkeit eines HIS-Schrittmachers oder einer CRT erwogen werden.

In der CRT sprechen im Durchschnitt nur ca. 70 % der Patienten auf die Therapie mit einer Verbesserung der LVEF und sinkendem LVESV an (66). Die Ursachen für dieses Problem sind multifaktoriell, weshalb auch die Lösungsansätze verschiedene Aspekte adressieren. Ein Faktor ist die adäquate Patientenauswahl für die CRT. Einer der besten Prädiktoren für das positive Ansprechen auf eine CRT ist die Breite des QRS mit der Morphologie eines Linksschenkelblocks (39). Neben der elektrischen Ausbreitungsverzögerung im EKG gibt es zahlreiche Versuche, mittels echokardiographischen Asynchronieparametern Patienten zu identifizieren, welche eine hohe Wahrscheinlichkeit auf ein positives Ansprechen haben. In unserer Studie 2.5 konnten wir keinen prädiktiven Faktor für eine präoperativ gemessene Asynchronie nachweisen. Dies stimmt mit Daten größerer

Multizenterstudien überein (35). Ein weiterer Punkt zur Verbesserung der CRT ist die richtige Positionierung der linksventrikulären Elektrode. In unserer Studie konnten wir leider nicht zeigen, dass eine Positionierung der Elektrode an den echokardiographischen Ort der größten Asynchronie zu einem bessern Ansprechen führt. Dies steht allerdings im Kontrast zu den Ergebnissen der TARGET- und STARTER-Studien mit größerem randomisierten, prospektiven Design (67, 68). Zusätzlich wurde in diesen Studien die Asynchronie mittels Speckle-Tracking gemessen, welches ggf. eine bessere Reproduzierbarkeit aufweist. Insgesamt hat sich trotz der Studienergebnisse eine echokardiographische gelenkte Positionierung der LV-Elektrode nach der mechanischen Verzögerung nicht durchgesetzt. Dafür gibt es verschiedene Gründe. Zum einen haben nicht alle Patienten ein adäquates Schallfenster, um eine verlässliche Messung mittels Speckle-Tracking zu ermöglichen. Zum anderen lassen die anatomischen Gegebenheiten nicht immer eine Positionierung am Ort der größten Verzögerung zu oder nur mit hohen Reizschwellen, instabiler Sondenposition oder Zwerchfellzucken. In den meisten Fällen lag die größte mechanische Verzögerung in dem Standardzielgefäß posterolateral. Daher verfolgt man heutzutage mit modernen quadripolaren Elektroden eher eine posterolaterale Positionierung und elektrische Optimierung über die quadripolare Elektrode mit Stimulation am Ort der größten elektrischen Verzögerung. Dieses Vorgehen wird aktuell in zwei größeren Studien evaluiert (DANISH-CRT NCT03280862, Enhance CRT NCT01983293)(69).

3.3. Kardiomyopathie bei Schrittmacherpatienten

Alternative Stimulationsmöglichkeiten wie die HIS-Stimulation haben in den letzten Jahren das Interesse für Schrittmacherpatienten mit eingeschränkter LVEF verstärkt. Die HIS-Stimulation verspricht eine physiologischere Erregungsausbreitung und so ein synchrones Kontraktionsmuster nach ventrikulärer Schrittmacherstimulation (70). Unklar ist, wie häufig diese Problematik in der Praxis besteht. In unserer Studie 2.6 konnten wir in einer typischen Herzschrittmacherpraxis alle Patienten echokardiographisch untersuchen und befragen. In Gegensatz zu unserer Annahme vor der Studie war schon bei Patienten mit einer RV-Stimulationsrate von 30 % eine

schlechtere LVEF zu beobachten. Dies unterstreicht noch einmal die Notwendigkeit, bei der Programmierung der Schrittmacher unnötige RV-Stimulation zu verhindern. Moderne Schrittmacher haben oft Stimulationsmodi zur Verhinderung von RV-Stimulation durch Verlängerung der AV-Zeit hinterlegt (71). Diese sollten, wenn möglich, auch genutzt werden. Bei einer relevanten Anzahl von Patienten war die in der Studie aufgefallene eingeschränkte LVEF nicht vorbekannt und der Patient war neben der Schrittmachersprechstunde in keiner weiteren Betreuung. Patienten mit Schrittmacher und erhöhtem RV-Stimulationsanteil sollten daher aus unserer Sicht jährlich auch echokardiographisch untersucht werden – insbesondere da die eingeschränkte LVEF aufgrund von RV-Stimulation in unserer Studie wenig symptomatisch war und daher anamnestisch schwer zu diagnostizieren ist.

Eine besondere Form der Kardiomyopathie bei Schrittmacherpatienten ist die SMiKM. In unserer Studie 2.7 haben wir uns primär auf die Untersuchung dieser Form der Kardiomyopathie fokussiert. Die Prävalenz der SMiKM mit 6 % lag ähnlich wie bei anderen Studien (27, 43). Insgesamt variieren die Angaben aufgrund einer nicht einheitlichen Definition der SMiKM aber stark. Als wichtiger Prädiktor für die Entwicklung einer SMiKM zeigte sich ein breiter stimulierter QRS-Komplex. Dies unterstützt mögliche positive Effekte einer Stimulation am HIS, um die Entwicklung einer SMiKM zu verhindern. Abdelrahman et al. konnten einen positiven Effekt auf einen kombinierten Endpunkt aus Tod, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz und CRT-Upgrade nachweisen (48). Eine medikamentöse Herzinsuffizienztherapie konnte keine Verbesserung der LVEF bei SMiKM bewirken. Allerdings kam es auch zu keiner weiteren Verschlechterung. Diese Studie ist, soweit wir wissen, bis jetzt die einzige, die eine medikamentöse Therapie bei SMiKM beschreibt. Die Standardtherapie der SMiKM ist die CRT. Auch in unserer Studie war das Ansprechen auf eine CRT mit 85 % sehr gut, was über die vermutete Pathophysiologie der SMiKM erklärt werden kann. Es wird davon ausgegangen, dass die SMiKM über die Asynchronie, bei primär intaktem Myokard, verursacht wird und somit gut kausal mittels Resynchronisation zu behandeln ist.

4. Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit ist es, einen Beitrag zur optimalen Behandlung von Patienten mit aktiven Herzrhythmusimplantaten zu leisten. Der Fokus liegt dabei Komplikationen möglichst zu verhindern, auftretende Komplikationen optimal zu behandeln die Nachsorge zu optimieren.

In dieser Arbeit wird die Machbarkeit einer alternativen Behandlungsstrategie der Tascheninfektion gezeigt. Dies ist insbesondere für Patienten mit einem hohen operativen Risiko bei der Sondentfernung eine wichtige Behandlungsoption. Bei Patienten nach TAVI wird gezeigt, dass eine Schrittmacherimplantation auch am Tag der TAVI sicher durchgeführt werden kann. Damit wird eine frühe Mobilisation, welche insbesondere für ältere Patienten wichtig ist, ermöglicht. Außerdem wird in dieser Arbeit nachgewiesen, dass durch eine höhere Implantation der SAPIEN-3-Klappe die generelle Notwendigkeit einer Schrittmacherimplantation gesenkt werden kann. Im Bereich der Optimierung der aktiven Herzrhythmusimplantate zeigt diese Arbeit, dass bei einem relevanten Anteil der Patienten die nominalen Werte der AV-Zeit nicht die optimalen Werte sind und ggf. eine echokardiographische Optimierung durchgeführt werden sollte. Da die AV-Zeit-Optimierung keinen Einfluss auf Morbidität und Mortalität zeigte, gehört dieses Vorgehen nicht zu den Standardempfehlungen der Nachsorge. Allerdings sollte dies bei symptomatischen Patienten als mögliche Ursache in Betracht gezogen werden. Auch in dieser Arbeit konnten wir keinen echokardiographischen Prädiktor für ein positives Ansprechen auf eine CRT finden. Im Gegensatz zu größeren Studien konnten wir auch keinen Effekt einer echokardiographisch gelenkten Positionierung der LV-Elektrode am Ort der spätesten Kontraktion nachweisen. Allerdings hat sich diese Technik aus verschiedenen Gründen nicht durchgesetzt und ist oft durch moderne quadripolare Elektroden mit einer Messung der elektrischen Verzögerung über die Elektrode ersetzt worden. Ein weiterer Fokus dieser Arbeit ist die linksventrikuläre Dysfunktion bei Schrittmacherpatienten. Wir konnten einen relevanten Anteil von Patienten mit unerkannter eingeschränkter LVEF nachweisen. Daher sehen wir, insbesondere bei Patienten mit größerem Anteil einer rechtsventrikulären Stimulation als Risikofaktor für eine eingeschränkte LVEF, eine jährliche echokardiographische Kontrolle als

indiziert. Bereits bei einer Stimulationsrate von über 30 % zeigte sich ein negativer Effekt auf die LVEF. Bei Patienten mit eingeschränkter LVEF durch rechtsventrikuläre Stimulation als SMiKM war keine Verbesserung der LVEF durch medikamentöse Herzinsuffizienztherapie erkennbar, was bis jetzt nicht beschrieben war. Im Gegensatz dazu zeigte sich ein sehr gutes Ansprechen der SMiKM auf die CRT.

5. Literaturverzeichnis

1. Markewitz A, Bundesfachgruppe H. [Annual report 2015 of the German cardiac pacemaker and defibrillator register-Part 2: implantable cardioverter-defibrillators : Cardiac pacemaker working group at the IQTIG - Institute for quality assurance and transparency in health care]. *Herzschrittmachertherapie & Elektrophysiologie*. 2018;29(1):100-15.
2. Markewitz A, Bundesfachgruppe H. [Annual report 2015 of the German cardiac pacemaker and defibrillator register-Part 1: pace makers]. *Herzschrittmachertherapie & Elektrophysiologie*. 2018;29(1):84-99.
3. Chauhan A, Grace AA, Newell SA, Stone DL, Shapiro LM, Schofield PM, et al. Early complications after dual chamber versus single chamber pacemaker implantation. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 1994;17(11 Pt 2):2012-5.
4. Korantzopoulos P, Letsas KP, Liu T, Fragakis N, Efremidis M, Goudevenos JA. Anticoagulation and antiplatelet therapy in implantation of electrophysiological devices. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2011;13(12):1669-80.
5. Dreger H, Grohmann A, Bondke H, Gast B, Baumann G, Melzer C. Is antiarrhythmia device implantation safe under dual antiplatelet therapy? *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 2010;33(4):394-9.
6. Thal S, Moukabary T, Boyella R, Shanmugasundaram M, Pierce MK, Thai H, et al. The relationship between warfarin, aspirin, and clopidogrel continuation in the peri-procedural period and the incidence of hematoma formation after device implantation. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 2010;33(4):385-8.
7. Ferretto S, Mattesi G, Migliore F, Susana A, De Lazzari M, Illiceto S, et al. Clinical predictors of pocket hematoma after cardiac device implantation and replacement. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2020;21(2):123-7.
8. Essebag V, Verma A, Healey JS, Krahn AD, Kalfon E, Coutu B, et al. Clinically Significant Pocket Hematoma Increases Long-Term Risk of Device Infection: BRUISE CONTROL INFECTION Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;67(11):1300-8.

9. Kronski D, Haas H. [Subclavian vein puncture as a primary approach for pacemaker lead implantation]. *Herzschrittmachertherapie & Elektrophysiologie*. 2001;12(4):204-7.
10. Markewitz A, Bundesfachgruppe Herzschrittmacher und D. [Annual Report 2017 of the German Pacemaker and Defibrillator-Register. Part 1: Cardiac Pacemaker : Working Group on Pacemaker and Defibrillators at the IQTIG-Institute for Quality Assurance and Transparency in Healthcare]. *Herzschrittmachertherapie & Elektrophysiologie*. 2019;30(4):377-88.
11. Markewitz A, Bundesfachgruppe Herzschrittmacher und D. [Annual report 2017 of the German pacemaker- and defibrillator register - Part 2: implantable cardioverter defibrillators (ICD). : Working group on Cardiac pacemaker and implantable cardioverter-defibrillators at the IQTIG - Institute of Quality Assurance and Transparency in Healthcare]. *Herzschrittmachertherapie & Elektrophysiologie*. 2019;30(4):389-403.
12. Link MS, Estes NA, 3rd, Griffin JJ, Wang PJ, Maloney JD, Kirchhoffer JB, et al. Complications of dual chamber pacemaker implantation in the elderly. *Pacemaker Selection in the Elderly (PASE) Investigators. Journal of interventional cardiac electrophysiology : an international journal of arrhythmias and pacing*. 1998;2(2):175-9.
13. Aggarwal RK, Connelly DT, Ray SG, Ball J, Charles RG. Early complications of permanent pacemaker implantation: no difference between dual and single chamber systems. *Br Heart J*. 1995;73(6):571-5.
14. Tobin K, Stewart J, Westveer D, Frumin H. Acute complications of permanent pacemaker implantation: their financial implication and relation to volume and operator experience. *The American journal of cardiology*. 2000;85(6):774-6, A9.
15. Carlson MD, Freedman RA, Levine PA. Lead perforation: incidence in registries. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 2008;31(1):13-5.
16. Geyfman V, Storm RH, Lico SC, Oren JWt. Cardiac tamponade as complication of active-fixation atrial lead perforations: proposed mechanism and management algorithm. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 2007;30(4):498-501.
17. Ghani A, Delnoy PP, Ramdat Misier AR, Smit JJ, Adiyaman A, Ottervanger JP, et al. Incidence of lead dislodgement, malfunction and perforation during the first year following device implantation. *Neth Heart J*. 2014;22(6):286-91.

18. Nielsen JC, Gerdes JC, Varma N. Infected cardiac-implantable electronic devices: prevention, diagnosis, and treatment. *European heart journal*. 2015;36(37):2484-90.
19. Johansen JB, Jorgensen OD, Moller M, Arnsbo P, Mortensen PT, Nielsen JC. Infection after pacemaker implantation: infection rates and risk factors associated with infection in a population-based cohort study of 46299 consecutive patients. *European heart journal*. 2011;32(8):991-8.
20. Klug D, Balde M, Pavin D, Hidden-Lucet F, Clementy J, Sadoul N, et al. Risk factors related to infections of implanted pacemakers and cardioverter-defibrillators: results of a large prospective study. *Circulation*. 2007;116(12):1349-55.
21. Kirkfeldt RE, Johansen JB, Nohr EA, Jorgensen OD, Nielsen JC. Complications after cardiac implantable electronic device implantations: an analysis of a complete, nationwide cohort in Denmark. *European heart journal*. 2014;35(18):1186-94.
22. Uslan DZ, Sohail MR, St Sauver JL, Friedman PA, Hayes DL, Stoner SM, et al. Permanent pacemaker and implantable cardioverter defibrillator infection: a population-based study. *Archives of internal medicine*. 2007;167(7):669-75.
23. Palmisano P, Accogli M, Zaccaria M, Luzzi G, Nacci F, Anaclerio M, et al. Rate, causes, and impact on patient outcome of implantable device complications requiring surgical revision: large population survey from two centres in Italy. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2013;15(4):531-40.
24. Nery PB, Fernandes R, Nair GM, Sumner GL, Ribas CS, Menon SM, et al. Device-related infection among patients with pacemakers and implantable defibrillators: incidence, risk factors, and consequences. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2010;21(7):786-90.
25. Wazni O, Epstein LM, Carrillo RG, Love C, Adler SW, Riggio DW, et al. Lead extraction in the contemporary setting: the LEXIcon study: an observational retrospective study of consecutive laser lead extractions. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(6):579-86.
26. Delgado V, Tops LF, Trines SA, Zeppenfeld K, Marsan NA, Bertini M, et al. Acute effects of right ventricular apical pacing on left ventricular synchrony and mechanics. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2009;2(2):135-45.

27. Khurshid S, Epstein AE, Verdino RJ, Lin D, Goldberg LR, Marchlinski FE, et al. Incidence and predictors of right ventricular pacing-induced cardiomyopathy. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society*. 2014;11(9):1619-25.
28. Nahlawi M, Waligora M, Spies SM, Bonow RO, Kadish AH, Goldberger JJ. Left ventricular function during and after right ventricular pacing. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;44(9):1883-8.
29. Sweeney MO, Hellkamp AS. Heart failure during cardiac pacing. *Circulation*. 2006;113(17):2082-8.
30. Nielsen JC, Thomsen PE, Hojberg S, Moller M, Riahi S, Dalsgaard D, et al. Atrial fibrillation in patients with sick sinus syndrome: the association with PQ-interval and percentage of ventricular pacing. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2012;14(5):682-9.
31. Abraham WT, Leon AR, St John Sutton MG, Keteyian SJ, Fieberg AM, Chinchoy E, et al. Randomized controlled trial comparing simultaneous versus optimized sequential interventricular stimulation during cardiac resynchronization therapy. *American heart journal*. 2012;164(5):735-41.
32. Ritter P, Padeletti L, Gillio-Meina L, Gaggini G. Determination of the optimal atrioventricular delay in DDD pacing. Comparison between echo and peak endocardial acceleration measurements. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 1999;1(2):126-30.
33. 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. *European heart journal*. 1989;10(3):250-5.
34. Ellenbogen KA, Gold MR, Meyer TE, Fernandez Lozano I, Mittal S, Waggoner AD, et al. Primary results from the SmartDelay determined AV optimization: a comparison to other AV delay methods used in cardiac resynchronization therapy (SMART-AV) trial: a randomized trial comparing empirical, echocardiography-guided, and algorithmic atrioventricular delay programming in cardiac resynchronization therapy. *Circulation*. 2010;122(25):2660-8.

35. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, Sun JP, Nihoyannopoulos P, Merlino J, et al. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation*. 2008;117(20):2608-16.
36. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *The New England journal of medicine*. 2002;346(24):1845-53.
37. Kydd AC, Khan FZ, Watson WD, Pugh PJ, Virdee MS, Dutka DP. Prognostic benefit of optimum left ventricular lead position in cardiac resynchronization therapy: follow-up of the TARGET Study Cohort (Targeted Left Ventricular Lead Placement to guide Cardiac Resynchronization Therapy). *JACC Heart failure*. 2014;2(3):205-12.
38. Saxon LA, Olshansky B, Volosin K, Steinberg JS, Lee BK, Tomassoni G, et al. Influence of left ventricular lead location on outcomes in the COMPANION study. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2009;20(7):764-8.
39. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt OA, et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *European heart journal*. 2013;34(29):2281-329.
40. Chan JY, Fang F, Zhang Q, Fung JW, Razali O, Azlan H, et al. Biventricular pacing is superior to right ventricular pacing in bradycardia patients with preserved systolic function: 2-year results of the PACE trial. *European heart journal*. 2011;32(20):2533-40.
41. Dreger H, Maethner K, Bondke H, Baumann G, Melzer C. Pacing-induced cardiomyopathy in patients with right ventricular stimulation for >15 years. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2012;14(2):238-42.
42. Toff WD, Camm AJ, Skehan JD, United Kingdom P, Cardiovascular Events Trial I. Single-chamber versus dual-chamber pacing for high-grade atrioventricular block. *The New England journal of medicine*. 2005;353(2):145-55.
43. Yu CM, Chan JY, Zhang Q, Omar R, Yip GW, Hussin A, et al. Biventricular pacing in patients with bradycardia and normal ejection fraction. *The New England journal of medicine*. 2009;361(22):2123-34.

44. Kiehl EL, Makki T, Kumar R, Gumber D, Kwon DH, Rickard JW, et al. Incidence and predictors of right ventricular pacing-induced cardiomyopathy in patients with complete atrioventricular block and preserved left ventricular systolic function. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society*. 2016;13(12):2272-8.
45. Merchant FM, Mittal S. Pacing-Induced Cardiomyopathy. *Card Electrophysiol Clin*. 2018;10(3):437-45.
46. Lee SA, Cha MJ, Cho Y, Oh IY, Choi EK, Oh S. Paced QRS duration and myocardial scar amount: predictors of long-term outcome of right ventricular apical pacing. *Heart Vessels*. 2016;31(7):1131-9.
47. Kim JH, Kang KW, Chin JY, Kim TS, Park JH, Choi YJ. Major determinant of the occurrence of pacing-induced cardiomyopathy in complete atrioventricular block: a multicentre, retrospective analysis over a 15-year period in South Korea. *BMJ Open*. 2018;8(2):e019048.
48. Abdelrahman M, Subzposh FA, Beer D, Durr B, Naperkowski A, Sun H, et al. Clinical Outcomes of His Bundle Pacing Compared to Right Ventricular Pacing. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71(20):2319-30.
49. Vijayaraman P, Naperkowski A, Subzposh FA, Abdelrahman M, Sharma PS, Oren JW, et al. Permanent His-bundle pacing: Long-term lead performance and clinical outcomes. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society*. 2018;15(5):696-702.
50. Schwerg M, Fulde F, Dreger H, Poller WC, Stangl K, Laule M. Optimized Implantation Height of the Edwards SAPIEN 3 Valve to Minimize Pacemaker Implantation After TAVI. *Journal of interventional cardiology*. 2016;29(4):370-4.
51. Gaede L, Kim WK, Liebetrau C, Dorr O, Sperzel J, Blumenstein J, et al. Pacemaker implantation after TAVI: predictors of AV block persistence. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*. 2018;107(1):60-9.
52. Doring M, Richter S, Hindricks G. The Diagnosis and Treatment of Pacemaker-Associated Infection. *Dtsch Arztebl Int*. 2018;115(26):445-52.
53. Athan E, Chu VH, Tattevin P, Selton-Suty C, Jones P, Naber C, et al. Clinical characteristics and outcome of infective endocarditis involving implantable cardiac devices. *Jama*. 2012;307(16):1727-35.

54. Bongiorni MG, Kennergren C, Butter C, Deharo JC, Kutarski A, Rinaldi CA, et al. The European Lead Extraction ConTRolled (ELECTRa) study: a European Heart Rhythm Association (EHRA) Registry of Transvenous Lead Extraction Outcomes. *European heart journal*. 2017;38(40):2995-3005.
55. McGarry TJ, Joshi R, Kawata H, Patel J, Feld G, Birgersdotter-Green UM, et al. Pocket infections of cardiac implantable electronic devices treated by negative pressure wound therapy. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2014;16(3):372-7.
56. Tarakji KG, Mittal S, Kennergren C, Corey R, Poole JE, Schloss E, et al. Antibacterial Envelope to Prevent Cardiac Implantable Device Infection. *The New England journal of medicine*. 2019;380(20):1895-905.
57. El-Chami MF, Soejima K, Piccini JP, Reynolds D, Ritter P, Okabe T, et al. Incidence and outcomes of systemic infections in patients with leadless pacemakers: Data from the Micra IDE study. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 2019;42(8):1105-10.
58. El-Chami MF, Johansen JB, Zaidi A, Faerestrand S, Reynolds D, Garcia-Seara J, et al. Leadless pacemaker implant in patients with pre-existing infections: Results from the Micra postapproval registry. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2019;30(4):569-74.
59. Eggebrecht H, Mehta RH. Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) in Germany: more than 100,000 procedures and now the standard of care for the elderly. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2019;14(15):e1549-e52.
60. Buellfeld L, Stortecky S, Heg D, Hausen S, Mueller R, Wenaweser P, et al. Impact of permanent pacemaker implantation on clinical outcome among patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(6):493-501.
61. Wendler O, Schymik G, Treede H, Baumgartner H, Dumonteil N, Ihlberg L, et al. SOURCE 3 Registry: Design and 30-Day Results of the European Postapproval Registry of the Latest Generation of the SAPIEN 3 Transcatheter Heart Valve. *Circulation*. 2017;135(12):1123-32.

62. Husser O, Pellegrini C, Kessler T, Burgdorf C, Thaller H, Mayr NP, et al. Predictors of Permanent Pacemaker Implantations and New-Onset Conduction Abnormalities With the SAPIEN 3 Balloon-Expandable Transcatheter Heart Valve. *JACC Cardiovascular interventions*. 2016;9(3):244-54.
63. van Rosendael PJ, Delgado V, Bax JJ. Pacemaker implantation rate after transcatheter aortic valve implantation with early and new-generation devices: a systematic review. *European heart journal*. 2018;39(21):2003-13.
64. Auricchio A, Stellbrink C, Block M, Sack S, Vogt J, Bakker P, et al. Effect of pacing chamber and atrioventricular delay on acute systolic function of paced patients with congestive heart failure. The Pacing Therapies for Congestive Heart Failure Study Group. The Guidant Congestive Heart Failure Research Group. *Circulation*. 1999;99(23):2993-3001.
65. Khairy P, Talajic M, Dominguez M, Tardif JC, Juneau M, Lavoie L, et al. Atrioventricular interval optimization and exercise tolerance. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 2001;24(10):1534-40.
66. European Heart Rhythm A, European Society of C, Heart Rhythm S, Heart Failure Society of A, American Society of E, American Heart A, et al. 2012 EHRA/HRS expert consensus statement on cardiac resynchronization therapy in heart failure: implant and follow-up recommendations and management. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society*. 2012;9(9):1524-76.
67. Khan FZ, Virdee MS, Palmer CR, Pugh PJ, O'Halloran D, Elvik M, et al. Targeted left ventricular lead placement to guide cardiac resynchronization therapy: the TARGET study: a randomized, controlled trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;59(17):1509-18.
68. Saba S, Marek J, Schwartzman D, Jain S, Adelstein E, White P, et al. Echocardiography-guided left ventricular lead placement for cardiac resynchronization therapy: results of the Speckle Tracking Assisted Resynchronization Therapy for Electrode Region trial. *Circ Heart Fail*. 2013;6(3):427-34.
69. Singh JP, Berger RD, Doshi RN, Lloyd M, Moore D, Daoud EG, et al. Rationale and design for ENHANCE CRT: QLV implant strategy for non-left bundle branch block patients. *ESC Heart Fail*. 2018;5(6):1184-90.
70. Zanon F, Bacchiega E, Rampin L, Aggio S, Baracca E, Pastore G, et al. Direct His bundle pacing preserves coronary perfusion compared with right ventricular

apical pacing: a prospective, cross-over mid-term study. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2008;10(5):580-7.

71. Sweeney MO, Bank AJ, Nsah E, Koullick M, Zeng QC, Hettrick D, et al. Minimizing ventricular pacing to reduce atrial fibrillation in sinus-node disease. *The New England journal of medicine*. 2007;357(10):1000-8.

6. Danksagung

Herrn Prof. Dr. Stangl, Klinikdirektor der Klinik für Kardiologie und Angiologie, danke ich für die Unterstützung und Förderung meiner wissenschaftlichen Arbeit und Ausbildung. Darüber hinaus danke ich PD Dr. Christoph Melzer, der mich zu Beginn meiner Laufbahn wissenschaftlich und klinisch stark gefördert hat und ohne den diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Besonderer Dank gilt auch Dr. Wolfram Poller für die vielen gemeinsamen Stunden auf Station und im Herzkatheterlabor, bei denen wissenschaftliche Projekte diskutiert, Erfolge gefeiert und Misserfolge analysiert wurden. Nicht zuletzt möchte ich meiner Frau Eva danken, dass sie mich all die Jahre unterstützt und die vielen Stunden, die ich zusätzlich zur normalen Arbeit in der Klinik war, toleriert hat.

7. Erklärung

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

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet 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.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Datum:.....01.11.2020..... Unterschrift.....