

Aus dem
Charité Centrum für Innere Medizin
Medizinische Klinik m. S. Kardiologie
Direktor: Prof. Dr. med. B. Pieske

Habilitationsschrift

„Möglichkeiten der modernen kardialen Device-Therapie – von der Diagnose bis über den Tod hinaus“

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Kardiologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Philipp Lacour

Eingereicht: April 2021

Dekan: Prof. Dr. Axel R. Pries

1. Gutachter*in: Prof. Dr. Stephan Rosenkranz, Köln
2. Gutachter*in: Prof. Dr. Uta C. Hoppe, Salzburg

Inhalt

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	3
EINLEITUNG	5
Ereignisrekorder	5
Herzschrittmacher	8
Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator (ICD)	10
Kardiale Resynchronisationstherapie (CRT)	11
Limitationen und Komplikationen der kardialen Gerätetherapie	13
CRT Non-Response	13
Sondendysfunktionen	15
Artefakte	19
Post-mortem Diagnostik mit CIED	21
HYPOTHESEN	23
EIGENE ARBEITEN	24
DISKUSSION	85
Primäre Diagnostik von Herzrhythmusstörungen	85
Interaktion des Eisenmetabolismus mit der kardialen Resynchronisation	90
Procedere bei Sondendysfunktionen	94
CIED im Zeitalter der mobilen Endgeräte	97
Relevanz der Gerätemedizin in der Forensik	102
ZUSAMMENFASSUNG	111
LITERATURVERZEICHNIS	113
DANKSAGUNG	123
ERKLÄRUNG	124

Abkürzungsverzeichnis

ADVANCE III	Avoid DeliVering TherApies for Non-sustained Arrhythmias in ICD PatiEnts III
ARVC	Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie
AV	Atrioventrikulär
CARE-HF	Cardiac Resynchronization-Heart Failure
CCM	Kardiale Kontraktilitätsmodulation
CIED	Cardiac implantable electronic devices / kardiale implantierbare elektronische Geräte
COMPANION	The Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure
CRT	Kardiale Resynchronisationstherapie
CS	Sinus coronarius
EHRA	European Heart Rhythm Association
EMI	Elektromagnetischen Interferenz
EMS	Elektrische Muskelstimulation
ESC	European Society of Cardiology
ETFE	Ethylentetrafluoroethylen
HFrEF	Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion
HRS	Heart Rhythm Society
HV	Hochspannung
ICD	Kardioverter-Defibrillator
IN-TIME	Influence of Home Monitoring on the Clinical Status of Heart Failure Patients With an Impaired Left Ventricular Function
IRON-CRT	Effect of Intravenous FerRic carbOxymaltose oN Reverse Remodeling Following Cardiac Resynchronization Therapy
LSB	Linksschenkelblock
LV	Linker Ventrikel
LVEDV	Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVESV	Linksventrikuläres endsystolisches Volumen
MADIT-CRT	Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy
MIRACLE	Multicenter InSync ICD Randomized Clinical Evaluation
MRT	Magnetresonanztomographie
NYHA	New York Heart Association
P/S	Pace-Sense
PICM	Pacing induced cardiomyopathy
PTFE	Polytetrafluoroethylen
RA	Rechtes Atrium

RAFT	Resynchronization–Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial
REVERSE	REsynchronization reVERses Remodeling in Systolic Left vEntricular Dysfunction
ROS	Reactive oxygen species
RSB	Rechtsschenkelblock
RV	Rechter Ventrikel
SA	Sinuatrial
S-ICD	Subkutaner ICD
SVES	Supraventrikulären Extrasystole
TENS	Transkutane elektrische Nervenstimulation
VES	Ventrikuläre Extrasystole

Einleitung

Kardiale implantierbare elektronische Geräte (cardiac implantable electronic devices, CIED) stellen einen unersetzbaren Bestandteil der modernen Medizin dar. Manche CIED wie der Ereignisrekorder werden rein zur Diagnostik von Herzrhythmusstörungen eingesetzt. Herzschrittmacher dienen zur Therapie bradykarder Herzrhythmusstörungen. Zur Behandlung der Herzinsuffizienz werden Kardioverter-Defibrillatoren (ICD), Systeme zur kardialen Resynchronisation (CRT) und Kontraktilitätsmodulation (CCM) eingesetzt. Aktuelle Schätzungen gehen von Neuimplantationen von mehr als einer Million Herzschrittmachern und über 300.000 ICD-Systemen jährlich aus [1]. Die Entwicklung der CIED geht mit dem stetigen technischen Fortschritt und neuen Möglichkeiten einher. Während Grundfunktionen erhalten bleiben, verändern Miniaturisierung und verbesserte Software das Aussehen und Funktionen der Systeme.

Ereignisrekorder

Ein relativ junges Mitglied der CIED-Familie und gutes Beispiel für eine rasche technische Entwicklung ist der implantierbare Ereignisrekorder. Implantierbare Ereignisrekorder sind Geräte, die ausschließlich der Rhythmusdiagnostik dienen. Sie ermöglichen die dauerhafte Erfassung eines 1-Kanal-Elektrokardiogramms. Ihre Algorithmen zur Erkennung von Herzrhythmusstörungen haben sich in den letzten Jahren bedeutend weiterentwickelt und liefern weitestgehend sichere Diagnosen für die meisten Formen der Bradykardie oder Tachykardie. Wichtigste Indikationen zur Implantation eines Ereignisrekorders sind die ungeklärte Synkope, die Dokumentation von symptomatischen Herzrhythmusstörungen, der kryptogene Schlaganfall und die Risikostratifizierung bei bestimmten Herzerkrankungen [2] [3] [4] [5]. Auch unklare Palpitationen als klinisches Korrelat zu atrialen oder ventrikulären Tachykardien sowie Diagnose und Monitoring von Vorhofflimmern z.B. nach Ablation oder Herzchirurgie gehören zu den Gründen für eine Implantation [6] [7]. Für die Synkope und unerklärte Stürze sehen die Leitlinien der europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) den Ereignisrekorder als zentrales Diagnostikum vor [8]. Als Risikostratifizierung kommt der Ereignisrekorder nicht nur nach einem schweren Myokardinfarkt, sondern auch bei genetischen Erkrankungen wie der hypertrophen Kardiomyopathie oder

Kanalopathien wie dem Long QT-Syndrom, der arrhythmogenen rechtsventrikulären Kardiomyopathie (ARVC) und dem Brugada-Syndrom zum Einsatz. Ereignisrekorder wurden neben den erwähnten Indikationen auch bei verschiedenen anderen klinischen Konstellationen evaluiert. In Studien über Patienten mit Schenkelblock und elektrophysiologischer Untersuchung ohne pathologisches Ergebnis wurden im Ereignisrekorder bei 41% der Patienten Arrhythmien festgestellt, von denen wiederum 70% atrioventrikuläre (AV-) Blöcke darstellten [9] [10] [11]. Eine andere Metaanalyse widmete sich Patienten mit vermuteter Epilepsie, die nach pharmakologischer Therapie derselben weiterhin symptomatisch blieben. Bei 62% der Patienten kam es zu einem Rezidiv eines epileptischen Anfalls. Im Speicher der implantierten Ereignisrekorder konnten 26% der Anfälle einer arrhythmogenen Genese zugeschrieben werden [12] [13] [14] [15]. Haupteinsatzgebiet des Ereignisrekorders ist jedoch weiterhin die ungeklärte Synkope. Verschiedene randomisiert-kontrollierte Studien zu diesem Thema [4] [9] [16] [17] [18] zeigten, dass die Implantation eines Ereignisrekorders die Wahrscheinlichkeit der Diagnosefindung gegenüber einer konventionellen Diagnostik steigerte. Der Ereignisrekorder war außerdem kosteneffizienter als die konventionelle Strategie [19] [20].

Die aktuell verfügbaren Systeme werden von den Firmen Medtronic, Abbott und Biotronik hergestellt. Sie umfassen Geräte mit sehr ähnlichen Funktionen und Leistung. Die Batteriekapazität reicht je nach Modell im Mittel von etwa zwei Jahren (Confirm Rx, Firma Abbott, früher St. Jude Medical) bis 8 Jahre (BioMonitor 1, Firma Biotronik). Die einzelnen Systeme unterscheiden sich auch hinsichtlich ihrer Größen. Die Maße Länge mal Breite mal Höhe beginnen mit dem Reveal LINQ (Medtronic) bei 45 mm x 7 mm x 4 mm und reichen beim BioMonitor 2 (Biotronik) bis hin zu 88 mm x 15 mm x 6 mm.

Die Implantation erfolgt normalerweise links-thorakal subkutan, in der Regel mit speziellem Insertionsbesteck, und dauert nur wenige Minuten. Bei älteren Modellen (Medtronic: Reveal XT/DX; Abbott: Confirm; Biotronik: BioMonitor 1) wurde die Aggregattasche noch manuell präpariert und die Geräte an der Muskelfaszie fixiert. Die Dokumentation von Arrhythmie-Episoden erfolgt primär durch programmierbare Algorithmen. Patienten können auch selbst sogenannte „Symptom-Episoden“ auslösen. Durch diese Funktion kann eine direkte Symptom-Rhythmus-Korrelation hergestellt werden, was insbesondere für den Ausschluss kardialer Ursachen sehr

hilfreich ist. Dafür werden von den Herstellern Aktivatoren bereitgestellt. Die Auslösung führt zu einer Speicherung einer Episode, bei der ein Ereignisrekorder-EKG mehrere Minuten vor und nach dem Zeitpunkt der Auslösung aufgezeichnet werden. Aufgrund des limitierten Speicherplatzes der Ereignisrekorder lässt sich nur eine begrenzte Anzahl an Episoden dokumentieren. Werden mehr Symptom-Episoden durch den Patienten ausgelöst, als der Speicher zulässt, kommt es zur automatischen Löschung der zuerst aufgezeichneten EKGs. Die aktuell auf dem Markt erhältlichen Systeme verfügen alle über Schnittstellen zum Telemedizinssystem des entsprechenden Herstellers. Die Daten werden auf einem vom Hersteller bereitgestellten Server gespeichert und sind mit entsprechender Anmeldung für das behandelnde medizinische Team abrufbar. Die Übertragung erfolgt automatisch und abhängig vom Hersteller entweder nur zu einem bestimmten Zeitpunkt (meist nachts) oder sobald sich das implantierte System in der Nähe des Transmitters befindet. Eine manuelle Übertragung durch den Patienten ist mit zusätzlichen Aktivatoren ebenfalls möglich.

Die telemetrische Nachsorge eines CIED ist vom technischen Aspekt her einer manuellen Nachsorge sehr ähnlich. Beim Ereignisrekorder besteht diagnostisch kein Unterschied, da ausschließlich gespeicherte Episoden von Relevanz sind. Bei Systemen mit Therapiefunktion (Herzschrittmacher, ICD) sind bestimmte Fragestellungen, die telemetrisch unklar bleiben, nur durch die manuelle Abfrage lösbar. Hier sind unter anderem unschlüssige Ergebnisse von Reizschwellentests oder Versagen der automatischen Reizschwellenprüfung zu nennen. Änderungen an der Programmierung sind rein telemetrisch aktuell bei keinem System möglich, was hauptsächlich auf Sicherheitsbedenken und nicht auf die fehlende Technologie zurückzuführen ist.

Die telemetrisch abfragbaren Daten umfassen aktuelle Gerätedaten, wie z.B. automatische Impedanz-, Wahrnehmungs- und Reizschwellenwerte; Warnhinweise bei Batterieerschöpfung oder Fehlfunktionen des Systems; aufgezeichnete Herzrhythmusstörungen und den klinischen Status wie die prozentuale Tagesaktivität, das Frequenzprofil oder bei manchen Geräten Veränderungen der Thoraximpedanz als Hinweis auf Flüssigkeitsansammlungen im Körper bei kardialer Dekompensation. Auf dem Telemetrie-Server sind in der Regel zusätzlich persönliche Patientendaten und eventuell Bestandteile der Krankenakte hinterlegt.

Telemedizinische Nachsorgen bieten die Möglichkeit Herzrhythmusstörungen oder Systemfehler früher zu erkennen und entsprechend zu therapieren. Zudem wurden in einigen randomisierten Studien die Anzahl notwendiger Präsenznachsorgen reduziert und in der IN-TIME-Studie sogar die Gesamtmortalität von Patienten mit Herzinsuffizienz signifikant gesenkt [21] [22].

Ereignisrekorder haben verschiedene Limitationen bezüglich der Detektion und korrekten Interpretation von Herzrhythmusstörungen. Beteiligte Faktoren sind sowohl patientenspezifisch als auch von der Technologie und der Implantation des Devices abhängig. Häufige Probleme sind Artefakte, die zu Oversensing führen können und meist durch Myopotenziale entstehen [23]. Oversensing wird vom System meist als Tachykardie oder Vorhofflimmern registriert. Oft ist es mit einer geringen Wahrnehmungsamplitude assoziiert.

Die Erkennung von bestimmten Herzrhythmusstörungen wird von der Programmierung und den hinterlegten Detektionsalgorithmen beeinflusst. Die Geschwindigkeitsgrenzen für die Detektion einer Tachykardie oder Bradykardie sind programmierbar, das heißt, dass unterhalb der Tachykardiezone oder oberhalb der Bradykardiezone keine Episoden gespeichert werden. Die Rhythmus-Symptom-Korrelation wird dadurch deutlich erschwert und erfordert in vielen Fällen den durch den Patienten bedienbaren Aktivator. Ein Algorithmus zur Erkennung von Extrasystolen ist aktuell in der Regel nicht vorhanden, ebenso wird die P-Welle nicht in die Berechnungen mit einbezogen, da sie nur unsicher detektiert wird. Die Folge sind Episoden von supraventrikulären Extrasystolen, die als Vorhofflimmern fehldetektiert werden. Eine weitere Limitation ist die ausschließliche 1-Kanal-EKG-Detektion. Die Lokalisation des anatomischen Ursprungs von ventrikulären Tachykardien oder Extrasystolen ist genauso wenig möglich wie die einer ektopen atrialen Erregung. Die begrenzten Speicherkapazitäten werden durch regelmäßige telemedizinische Nachsorgen teilweise relativiert. Implantationsassoziierte Infektionen und Blutungen sind insgesamt sehr selten.

Herzschrittmacher

Die Implantation von Herzschrittmachern zur Therapie von bradykarden Herzrhythmusstörungen wurde im Menschen erstmalig 1956 von Elmqvist und Senning mittels Thorakotomie durchgeführt [24]. Über die letzten Jahre kam es zur

stetigen Funktionsverbesserung und Miniaturisierung. Die Grundfunktionen der Stimulation sind jedoch seit Jahrzehnten gleichgeblieben. Indikationen zur Implantation sind AV-Block, Sick Sinus Syndrom inklusive sinuatrialem (SA-) Block, chronotrope Inkompetenz, Bradykardie-Tachykardie-Syndrom, bradykard übergeleitetes Vorhofflimmern, sogenannte Pace-and-ablate-Konzepte und Synkopen mit wahrscheinlich bradykarder Ursache ohne EKG-Dokumentation [25]. Herzschrittmacher werden mit unterschiedlicher Anzahl an Sonden verwendet. Je nach Sondenzahl und -Lage werden Einkammer- und Zweikammer-Herzschrittmacher oder Systeme mit biventrikulärer Stimulation unterschieden. Beim Einkammer-Schrittmacher befindet sich die Sonde entweder im rechten Vorhof (RA) oder eine im rechten Ventrikel (RV), Zweikammer-Schrittmacher haben in der Regel sowohl eine RA- als auch eine RV-Sonde. Schrittmacher mit biventrikulärer Stimulation werden auch Systeme zur kardialen Resynchronisation genannt. Sie haben eine zusätzliche Sonde im Sinus coronarius (CS), die auch als linksventrikuläre (LV-) Sonde bezeichnet wird. Details hierzu folgen im Kapitel zur CRT. Schrittmacher ohne Sonden (Leadless Pacer) werden per Katheter transfemoral direkt in den RV implantiert und haben aktuell die Funktion eines Einkammer-Systems (Micra, Medtronic) beziehungsweise eines Einkammer-Systems mit atrialer Detektion (Micra AV, Medtronic).

Der Stimulationsmodus wird entsprechend an das System und die Position der Sonden angepasst. Einkammer-Schrittmacher sind auf einen VVI- oder AAI-Modus bzw. deren Varianten programmiert. Der standardmäßig verwendete Programmiermodus für 2-Kammer-Systeme ist DDD, es können allerdings auch Einkammer-Modi und sogenannte AV-asynchrone Modi programmiert werden. Mit den 2018 und 2020 publizierten Daten der MARVEL-Studien [26] [27] gibt es von Medtronic auch ein kabelloses Schrittmachersystem mit atrialer Detektion (Micra AV). Damit besteht die Möglichkeit zur Programmierung eines VDD-Modus mit entsprechender AV-synchroner Stimulation

Die Implantation von Herzschrittmachern und ICD-Systemen ist bei den meisten Systemen ähnlich. Ausnahmen sind der kabellose Schrittmacher und der subkutane ICD.

In der Regel wird links oder rechts unterhalb der Clavicula ein ca. 5 bis 6 cm langer Schnitt gemacht. Es folgt die Präparation einer subkutanen, subfaszialen oder intra-

bzw. subpectoralen Aggregattasche. Als Gefäßzugang kann entweder die Vena cephalica präpariert oder die Vena subclavia beziehungsweise Vena axillaris punktiert werden. Die Schrittmacher-Sonden werden über Schleusen zum Herzen vorgeschoben und dort im RV beziehungsweise RA positioniert. Die Sondenspitze wird entweder aktiv mit einer Schraube oder passiv mit Ankern in den Trabekeln fixiert. Die RV-Sonde kann entweder septal oder apikal positioniert werden. Die RA-Sonde wird üblicherweise an das Vorhofdach gelegt, septale Positionierungen sind ebenfalls möglich.

Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator (ICD)

Der ICD stellt seit der Erstimplantation im Menschen im Jahr 1980 eine nicht-medikamentöse Therapie von ventrikulären Tachykardien und Kammerflimmern dar [28]. Diese Form der kardialen Gerätetherapie ist fester Bestandteil in der Behandlung der Herzinsuffizienz und anderen Herzerkrankungen mit arrhythmogenem Risiko. Die Funktion eines ICD beruht auf der Detektion und Therapie von ventrikulären tachykarden Herzrhythmusstörungen. Die ICD-Sonde liegt im RV und hat Anschluss an den Hochspannungs-Stromkreis des Geräts und zusätzlich Stimulations- und Wahrnehmungsfunktion. Über die Wahrnehmungsfunktion werden Tachykardien vom normofrequenten Rhythmus unterschieden. Die Grenzen für die Detektion einer Tachykardie sind individuell programmierbar und somit patientenspezifisch anpassbar. Die Implantation erfolgt transvenös analog zum Herzschrittmacher. Die Anzahl der Sonden kann wie beim Herzschrittmacher der aktuellen Krankheitssituation angepasst werden. Bei erkranktem Sinusknoten kann zusätzlich eine RA-Sonde implantiert werden und bei Schenkelblock und eingeschränkter LV-Funktion kann eine LV-Sonde implantiert werden (kardiale Resynchronisationstherapie, CRT-D, siehe unten). Der subkutane ICD (S-ICD) wird extrathorakal subkutan beziehungsweise intermuskulär implantiert. Hier besteht keine direkte Verbindung zum Herzen. Das Aggregat wird in einer Tasche zwischen dem M. pectoralis und dem M. serratus anterior positioniert. Die Sonde verläuft vom Aggregat entlang der Rippen in Richtung Xiphoid, von wo aus sie lateral auf dem Sternum nach kranial gelegt wird, so dass sie am Ende etwa einen rechten Winkel formt.

Kardiale Resynchronisationstherapie (CRT)

Die kardiale Resynchronisation ist eine etablierte Therapie für die Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) und elektromechanischer Asynchronie der ventrikulären Kontraktion [25]. Die Herzinsuffizienz geht auf zellulärer Ebene mit einem adversen myokardialen Remodeling einher. Dies ist ein sowohl ein akuter als auch ein chronischer Prozess. Wichtigste Komponente des Remodelings ist eine übermäßige Fibrose durch Entzündungsprozesse im Myokard [29]. Die Fibrose führt langfristig zur Versteifung des Ventrikels und verringert so die Kontraktilität [25]. Die Pathophysiologie des Remodelings ist komplex, insbesondere bei Vorliegen einer Asynchronie. Ein asynchroner Kontraktionsablauf entsteht durch Veränderungen der physiologischen intraventrikulären Erregungsausbreitung, beispielsweise durch Auftreten eines Schenkelblocks. Besonders der Linksschenkelblock (LSB) hat eine verzögerte elektrische Aktivierung des linken Ventrikels zur Folge. Die späteste ventrikuläre Aktivierung ist bei einem typischen LSB in der Regel im Bereich der posterolateralen LV-Wand. Die Leitungsverzögerungen haben eine asynchrone Kontraktion der LV-Wände (ventrikuläre Dyssynchronie) zur Folge, was die frühdiaastolische Füllung sowie die kardiale Kontraktionsleistung verringert. Es resultieren ein reduziertes Schlagvolumen und ein niedrigerer arterieller Blutdruck [30]. Die asynchrone Papillarmuskelkontraktion verstärkt eine bei dilatiertem LV ohnehin häufige sekundäre Mitralklappeninsuffizienz. Die verringerte kardiale Leistung führt auf Dauer zu weiteren zellulären Umbauprozessen des Myokards. Fetale Expressionsmuster der Myozyten bilden dabei einen wichtigen Bestandteil des adversen myokardialen Remodelings [31].

Die kardiale Resynchronisation erfolgt über eine LV-Sonde, die in einen in der Regel posterolateralen Seitenast des Sinus coronarius implantiert wird. Da beim LSB die späteste ventrikuläre Erregung posterolateral erfolgt, ist gemäß der TARGET-Studie hier die optimale anatomische Lage der Sonde lokalisiert [32]. Posterior oder lateral gelegene LV-Sonden werden ebenfalls akzeptiert, wenn kein geeigneter posterolateraler Seitenast zur Verfügung steht. Bei anterioren LV-Sonden hat sich nicht nur ein fehlender positiver Effekt gezeigt, sondern es konnte sogar eine erhöhte Mortalität nachgewiesen werden [33]. CRT-Systeme können eine reine Schrittmacherfunktion haben oder mit ICD-Funktion ausgestattet sein. Standardmäßig wird eine RA-Sonde implantiert. Die Implantation der RA-Sonde ist

optional, wenn persistierendes Vorhofflimmern vorliegt, da AV-Intervalle und deren Optimierung in diesem Fall keine Rolle spielen. Für die Wahl der LV-Sonde spielt es keine Rolle, ob ein Schrittmacher oder ICD als Grundsystem dient. LV-Sonden sind unipolar, bipolar oder quadripolar, wobei unipolare Sonden nur noch sehr selten zur Anwendung kommen und quadripolare Sonden mehr und mehr zum Standard werden.

Der positive Einfluss der CRT auf die LV-Funktion beruht auf zwei grundsätzlichen Prinzipien – einem Akuteffekt und einer chronischen Komponente:

1. Nach Aktivierung des Systems kommt es umgehend zur elektromechanischen Resynchronisation. Dabei werden die negativen Effekte einer verspäteten posterolateralen Aktivierung und asynchrone Papillarmuskelkontraktionen verringert oder aufgehoben. Eine mögliche sekundäre Mitralklappeninsuffizienz verringert sich und das Schlagvolumen steigt.
2. Innerhalb von Wochen bis Monate entsteht infolge der Resynchronisation ein reverses myokardiales Remodeling. Die Myozyten strukturieren sich bezüglich ihrer Genexpression um, was wiederum zu einer erhöhten Kontraktilität führt.

Patienten mit ICD-Indikation, LSB und QRS-Dauer über 150ms sollten nach aktuellen Leitlinien der ESC ein CRT-D-System erhalten (Empfehlungsgrad I A) [34]. Bei LSB und QRS-Dauer größer 130ms sollte ein CRT-D-System erwogen werden (I B). Für eine Nicht-LSB-Morphologie gilt die gleiche Abstufung der QRS-Dauer mit dem Empfehlungsgrad II statt I.

In mehreren großen randomisierten Multicenter-Studien wurde gezeigt, dass die CRT eine Asynchronie verringert und dadurch ein reverses Remodeling induzieren kann. Dies führt bei Patienten mit HFrEF zu einer gebesserten linksventrikulären Funktion, geringeren LV-Größe, Besserung einer Mitralklappeninsuffizienz und dadurch zu gebesserter Leistungsfähigkeit und Lebensqualität [35] [36] [37] [38]. Zudem reduziert die kardiale Resynchronisationstherapie die Anzahl der Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz und senkt sogar die Mortalität [39] [40] [41].

Die großen Studien zur kardialen Resynchronisation verglichen dabei hauptsächlich die CRT-D mit der ICD-Therapie. Aktuell gibt es nur wenige Studien zu Herzschrittmachern mit biventrikulärer Stimulation (CRT-P) gegen eine reine Backup-Stimulation. COMPANION [42] und die CARE-HF Studien [39] [43] haben den CRT Effekt mit einer leitliniengerechten optimalen medikamentösen Therapie verglichen.

Der Effekt einer antibradykarden Therapie ist somit nicht komplett erforscht. Die Prävention relevanter Bradykardien könnte ein wesentlicher Mechanismus des positiven CRT-Effekts sein, den bekanntermaßen alle Geräte mit Stimulationsfunktion teilen. Sollte die Prävention von Bradykardien in den CRT-Studien tatsächlich relevant sein, erscheint der Nutzen der Resynchronisation in Studien ohne Schrittmacherfunktion wie COMPANION oder CARE-HF in der Kontrollgruppe besonders groß. Allerdings hat die kardiale Resynchronisation auch im Bereich der Schrittmachertherapie einen wichtigen Stellenwert. Die Stimulation via RV-Sonde verursacht eine iatrogene Asynchronie der kardialen Kontraktion, die EKG-morphologisch dem LSB ähnelt. Eine bereits bestehende Herzinsuffizienz kann sich dadurch relevant verschlechtern [44]. Aber auch bei Patienten mit normaler Herzfunktion kann sich eine stimulations-induzierte Herzinsuffizienz (pacing induced cardiomyopathy, PICM) entwickeln. Der ventrikuläre Stimulationsanteil ist dabei wesentlich für die Entwicklung einer PICM verantwortlich [45] [46]. Je höher, desto größer die Wahrscheinlichkeit für eine Verschlechterung der LV-Funktion. Die CRT kann bei rechtzeitigem Therapiebeginn eine PICM bessern oder sogar aufheben [44] [47] [48] [49].

Limitationen und Komplikationen der kardialen Gerätetherapie

Besonders in den Industriestaaten wird die Bevölkerung immer älter. Eine Konsequenz daraus ist der verlängerte Bedarf an Therapien mit kardialen implantierten CIED. Dies führt zu erhöhtem Anspruch an Material und Technik und birgt über die Zeit ein größeres Risiko für Gerätefehlfunktionen und Komplikationen durch das System.

CRT Non-Response

Ein gutes Beispiel für eine Herausforderung der modernen Gerätetherapie stellt die kardiale Resynchronisationstherapie dar, da ein relevanter Anteil der Patienten mit CRT-System nicht auf die Therapie anspricht (sog. CRT-Non-Responder) [50] [51]. Die klinische Non-Response wird in einer fehlenden Verbesserung der Leistungsfähigkeit gemessen, das heißt die NYHA Klasse verbessert sich nicht um mindestens einen Punkt. Dies betrifft etwa 30% der Patienten. Je nach Definition werden bis zu 45% echokardiografische Non-Responder beschrieben. Hier wird

meist eine fehlende Verminderung des end-systolischen Volumens um mindestens 10% als Kriterium herangezogen [52]. Die Non-Response auf eine kardiale Resynchronisation ist klinisch und wirtschaftlich ein relevantes Problem. Die Gründe können multipler Art sein. Wesentliche Faktoren sind im Folgenden systematisch aufgelistet [53]:

1. Patienten-spezifische Ursachen sind meist nicht behebbar, aber häufig vor der Implantation sichtbar. Ein Rechtsschenkelblock (RSB), ein schmaler QRS-Komplex, ischämische Narben oder eine Herzinsuffizienz im Endstadium sind in der Regel nicht beeinflussbare Faktoren für eine Non-Response. In einigen CRT-Studien hatte auch männliches Geschlecht einen signifikanten negativen Einfluss auf die CRT-Ansprechrage [25] [34].
2. Implantationsbedingte Gründe für ein fehlendes Ansprechen hängen hauptsächlich mit der anatomischen Sondenposition zusammen. Eine anteriore Lage wirkt sich negativ aus, genauso wie eine nicht beherrschbare Phrenicus-Innervation oder hohe Stimulationsreizschwellen. Sollte sich keine adäquate Position erreichen lassen, kann epikardial implantiert werden. Die aktuell auf dem Markt erhältlichen epikardialen Sonden bipolar, was beispielsweise eine Stimulation an mehreren Polen der LV-Sonde (MultiPoint/MultiPole/MultiSite Pacing etc.) ausschließt. Systeme mit epikardialen Sonden sind aktuell nicht für Untersuchungen mittels Magnetresonanztomographie (MRT) geeignet.
3. Die Programmierung von CRT-Systemen birgt verschiedene Fehlerquellen, die zu einer Non-Response führen können, darunter am häufigsten zu lang programmierte AV-Zeiten [54], fehlende VV-Intervall-Optimierung, unpassende Stimulationsmodalitäten und viele mehr. Die meisten Programmierungen sind so optimierbar, dass ein Ansprechen gewährleistet werden kann.
4. Herzrhythmusstörungen gehören zu den häufigsten Gründen für eine CRT-Non-Response. Am wichtigsten sind Vorhofflimmern mit tachykarder Überleitung und gehäufte ventrikuläre Extrasystolen. Fällt der biventrikuläre bzw. der linksventrikuläre Stimulationsanteil unter die Grenze von 98% der gesamten Zeit, ist bereits mit einem relevanten Anteil an Non-Respondern zu rechnen [55].

Eisenmangel ist bei Patienten mit HFrEF mit einer Prävalenz bis 50% eine häufige Komorbidität [56] und ist der häufigste Grund für eine Anämie in diesem Patientenkollektiv. Hier ist direkt anzumerken, dass etwa 45% der HFrEF-Patienten ohne Anämie ebenfalls einen Eisenmangel haben [57]. Ein absoluter Eisenmangel bedeutet, dass die Eisenspeicher leer sind, das heißt es besteht insgesamt ein reduziertes Körpereisen. Ein funktioneller Eisenmangel stellt eher eine Fehlverteilung des Eisens dar. Eisen ist im Körper für verschiedene überlebenswichtige Aufgaben verantwortlich: Sauerstofftransport, Sauerstofflagerung, oxidative Phosphorylierung und viele andere. Es gehört zu den Schlüsselkomponenten im Citratzyklus und in Enzymen der Atmungskette in der Zelle sowie in Enzymen zum Einfangen freier Radikale (ROS) [58]. Eisenmangel mit oder ohne Anämie vermindert die Leistungsfähigkeit und die Lebensqualität, während Mortalität und Hospitalisierungsrate bei HFrEF erhöht sind [59] [60] [61] [62]. Ein absoluter Eisenmangel ist zudem mit frühen Rehospitalisierungen nach Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz assoziiert [63].

Mehrere Studien konnten einen positiven Effekt der intravenösen Eisen-Substitution auf die Leistungsfähigkeit und die Lebensqualität von Patienten mit HFrEF nachweisen [64] [65] [66] [67]. Zum Einfluss von Eisenmangel auf die CRT-Response ist die Datenlage limitiert, bisherige Daten weisen auf einen negativen Effekt eines Eisenmangels hin [68] [69].

Sondendysfunktionen

Sondendysfunktionen stellen eine der wichtigsten Komplikationen in der CIED-Therapie dar. Trotz kontinuierlichen Verbesserungen des Designs ist insbesondere die ICD-Sonde aufgrund ihres komplexen Aufbaus häufig betroffen [70] [71]). In der ICD-Sonde sind sowohl die Kanäle für die Schrittmacherfunktion (Pace-Sense-Anteil, P/S) als auch die Defibrillator-Funktion (ICD- oder Hochspannungs- bzw. high voltage-, HV-Anteil) vereint. Sie hat deshalb einen größeren Durchmesser als eine Schrittmachersonde. Der Konnektor zum Aggregat ist aktuell in zwei verschiedenen Formen auf dem Markt erhältlich. Der ältere DF-1 Anschluss hat getrennte Konnektoren für den P/S-Anteil und jeden HV-Kanal, die in einer Weiche konvergieren. Beim DF-4 Anschluss sind alle Kanäle in einem Konnektor kombiniert. Die ICD- oder CRT-D-Aggregate müssen entsprechend unterschiedliche Anschlüsse haben, damit die ICD-Sonde korrekt konnektiert werden kann.

Sondendysfunktionen entstehen typischerweise entweder durch Defekte der Isolation oder durch Bruch von einem oder mehreren Leitern [72] [73]. Mit einer Standardnachsorge eines CIED können alle elektrisch relevanten Dysfunktionen erkannt werden. Subklinische Defekte einer Sonde wie beispielsweise ein inkompletter Verlust der Isolation werden jedoch in der Nachsorge nicht unbedingt offensichtlich und sind manchmal intraoperative Zufallsbefunde. Messbare Veränderungen der Sonde sind für die unterschiedlichen elektrischen Kanäle ähnlich, jedoch nicht identisch. Ein Abfall der wahrgenommenen Amplitude oder ein Reizschwellenanstieg im P/S-Kanal sind häufig und können sowohl Hinweis auf einen Sondendefekt als auch auf eine Fibrose des Myokards an der Sondenspitze sein. Impedanzveränderungen im P/S-Kanal sind wiederum eher selten, da der P/S-Anteil weniger als 15% des Gesamtwiderstands ausmacht [1]. Mögliche Ursachen umfassen Sondenbruch, Konnektionsfehler und ebenfalls die Myokardfibrose. In der Regel treten die Veränderungen beim Sondenbruch je nach Ausprägung eher plötzlich auf. Isolationsdefekte führen typischerweise zu Fehlwahrnehmungen durch das System und können im Episodenspeicher als Artefaktsensing (Oversensing) identifiziert werden. Allerdings kommt Artefaktsensing auch bei Sondenbrüchen und Konnektionsfehlern vor und ist somit kein spezifisches Diagnostikum. Artefakte präsentieren sich beim Sondenbruch in der Regel durch sehr schnelle unphysiologische Signale und bei Isolationsdefekten je nach Lokalisation des Defekts häufig durch klassische Muskelpotenziale. Anhaltendes Oversensing hat beim Herzschrittmacher einen Stimulationsverlust und beim ICD zusätzlich inadäquate Schockabgaben zur Folge. In der Vergangenheit fiel ein Sondenbruch vorwiegend durch inadäquate Schockabgaben auf [74]. Alle Fehlfunktionen können isoliert oder kombiniert vorkommen. Impedanzveränderungen im HV-Kanal der ICD-Sonde sprechen bei abruptem Anstieg für einen Leiterbruch. Ein plötzlicher Abfall weist meistens auf einen Isolationsdefekt hin. Ein langsamer Anstieg ist eher Ausdruck einer Myokardfibrose.

Die Rate an ICD-Sondendefekten steigt mit dem Alter der Sonde und erreicht bis 20% nach 10 Jahren, abhängig vom Typ der Sonde und Patientenfaktoren [75] [76]. Meistens ist der P/S-Anteil der ICD-Sonde betroffen. Als Ursachen für Sondendefekte sind neben der Materialalterung vor allem Interaktionen zwischen dem Körper und der Sonde verantwortlich, die teilweise Prozedur-abhängig sind [73] [77]. Wichtigste

Faktoren sind dabei der venöse Zugang, die Art der Fixierung und die Lage der Sonden in der Aggregattasche. Als venöser Zugang sind standardmäßig zwei verschiedene Techniken etabliert. Einerseits ist die Punktion der Vena subclavia oder Vena axillaris möglich und andererseits die Präparation der Vena cephalica. Selten wird auch gezielt die Vena cephalica punktiert. Eine sehr mediale und kraniale Punktion der V. subclavia kann zu einer ausgeprägten mechanischen Interaktion zwischen Sonde und Klavikula führen. Ein Sondendefekt an dieser Stelle wird „Subclavian crush“ genannt. Je mehr die Schulter und der Arm bewegt werden, desto mehr Scherstress wirkt auf die Sonde. Weitere Prädilektionsstellen für Sondendefekte entstehen durch enge Schleifenbildung in oder vor der Aggregattasche und durch überkreuzende Sonden, nicht-resorbierbare Fäden oder Kanten des Aggregats. In der Vergangenheit wurden mehrere Sonden mit Design-abhängigen Defekten zurückgerufen. Besonders bekannt sind hier die Sprint fidelis ICD-Sonde (Medtronic) und die Riata ICD-Sonde (St. Jude Medical; jetzt Abbott) [78] [79]. Bei der Sprint fidelis kam es in 90% der Fälle zu Leiterfrakturen im Bereich des P/S-Kanals, die hauptsächlich durch enge Schleifenbildung oder anderen Stress auf die Metallkomponenten der Sonde entstanden [80]. Bei der Riata-Familie waren Isolationsdefekte das vorherrschende Problem. Bereits im konventionellen Thorax-Röntgenbild wurde der „inside-out“ Defekt mit Externalisierung eines Metall-Leiters durch die Silikonisolation hindurch sichtbar. Die Firmen reagierten durch Verbesserung des Sondendesigns mit einer zusätzlichen äußeren Isolation mit PTFE (Polytetrafluoroethylen) oder ETFE (Ethylentetrafluoroethylen) [73], was die Defektrate der Nachfolgemodelle deutlich verringerte.

Ist eine ICD-Sonde mit DF-4 Anschluss defekt, muss eine komplette neue ICD-Sonde implantiert werden. Der DF-1 Anschluss bietet bei Defekten des P/S-Kanals die Möglichkeit eine zusätzliche P/S-Sonde zu implantieren und den P/S-Kanal der ursprünglichen Sonde stillzulegen. Bei Defekten im Hochspannungssystem muss wiederum eine neue ICD-Sonde implantiert werden. Ist der P/S-Kanal einer ICD-Sonde mit DF1-Anschluss defekt, bestehen grundsätzlich zwei Optionen:

1. Die Implantation einer neuen ICD-Sonde mit oder ohne Extraktion der alten Sonde.
2. Die zusätzliche Implantation einer P/S-Sonde.

Beide Verfahren haben bekannte Vorteile und Risiken. Wird eine neue ICD-Sonde implantiert ohne Extraktion der defekten ICD-Sonde kann es insbesondere bei Isolationsdefekten der defekten Sonde zu elektromagnetischen Interferenzen (EMI) kommen. Wird eine neue P/S-Sonde oder eine ICD-Sonde ohne Extraktion der defekten Sonde implantiert, wird grundsätzlich mehr Platz im akzessorischen Venensystem benötigt, was zu einem thrombotischen Verschluss mit Prädispositionsstellen in der Vena subclavia und bei linksseitiger Aggregatlage im Venenwinkel zwischen Vena innominata und Vena cava superior führen kann. Zudem besteht ein erhöhtes Risiko für eine Trikuspidalklappeninsuffizienz [81] [82]. Wird nur eine neue P/S-Sonde implantiert und der P/S-Kanal der ICD-Sonde stillgelegt, besteht ein erhöhtes Risiko für das Fortschreiten des Defekt-Prozesses mit Beteiligung des Hochvolt-Stromkreises. Die Studienlage dazu ist unklar. In älteren Single Center Studien wurde das Komplikationsrisiko überprüft, wenn ICD-Sonden stillgelegt wurden. Hier zeigte sich weder ein erhöhtes Risiko für System-assoziierte Komplikationen wie Sondendefekte oder ineffektive Schockabgaben noch für Venenthrombosen. In diesen Studien wurden allerdings zurückgerufene Sonden wie die Sprint fidelis (Medtronic) oder Riata (St. Jude Medical) nicht berücksichtigt. Bei einem Defekt des P/S-Anteils der Sprint fidelis Sonde gibt es mehrere Studien, welche ein Voranschreiten des Sondendefekts vermuten lassen. In diesem Fall wird eher die Neuimplantation einer ICD-Sonde anstatt einer P/S-Sonde empfohlen [83] [84].

Eine defekte Sonde kann grundsätzlich entweder in situ belassen, also stillgelegt oder extrahiert werden. Nur bei vollständiger Extraktion defekter Sonden besteht die Option auf ein MRT-fähiges System. Alle defekten oder nicht angeschlossenen Sonden stellen eine absolute Kontraindikation für eine MRT-Untersuchung dar. Wird die defekte ICD-Sonde extrahiert, stehen vor allem Prozedur-assoziierte Komplikationen im Vordergrund. Die Ruptur der Vena cava wird dabei besonders gefürchtet, aber auch die Verletzung der Trikuspidalklappe und zu große nicht extrahierbare Reste der alten Sonde können einen operativen Eingriff mit Thorakotomie notwendig machen [85]. Im Jahr 2017 veröffentlichte die Heart Rhythm Society (HRS) ein Konsensuspapier zum Procedere bei Sondendefekten [1]. Die Europäische Herzrhythmus-Gesellschaft (EHRA) publizierte 2018 ein eigenes Konsensusdokument, das sich an das der HRS anlehnt [86]. Inwieweit sich die Empfehlungen in Europa oder Deutschland durchgesetzt haben ist nicht gänzlich

erfasst. Hier spielen unter anderem die Expertise in Extraktionsverfahren und die Kooperation mit einer Abteilung für Herzchirurgie eine wichtige Rolle.

Artefakte

Bei Artefakten handelt es sich um Fehlfunktionen von implantierbaren kardialen Geräten durch elektromagnetische Interferenzen (EMI) [87, 88] [89]. Der Ursprung von EMI kann vielfältig sein, jede Interferenz hat ihre eigene Störquelle. Störquellen generieren ein elektromagnetisches Feld, das vom CIED wahrgenommen wird. Prinzipiell kann jeder Magnet, Elektromotor oder durch den Körper fließender Strom EMI hervorrufen. Externe Störquellen, die im Alltag potenziell relevant sein könnten, reichen von Hochspannungsleitungen, Mobilfunknetzen, mobilen Endgeräten über andere häufige elektromagnetische Felder wie WLAN, Bluetooth, Induktionsherden bis hin zu Diebstahlsicherungen im Kaufhaus. Auch medizinische Gerätschaften wie transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS), elektrische Muskelstimulation (EMS), Elektrokauterisation und die Magnetresonanztomographie (MRT) können Einfluss auf kardiale Systeme haben [90] [91] [92] [93] [94]. CIED sind grundsätzlich durch verschiedene Filter vor elektromagnetischen Störquellen geschützt. Häufig wird es daher vor allem bei Sondendefekten problematisch, zum Beispiel bei Isolationsdefekten oder Leiterbruch. In diesem Fall kommt es zu EMI durch die am nächsten gelegene natürliche elektrische Störquelle – die elektrische Erregung der thorakalen Skelettmuskulatur.

Die im CIED entstehenden Störungen haben diverse Mechanismen, welche aus den Grundfunktionen der Geräte hervorgehen. Typisch ist die Fehlinterpretation von externen elektromagnetischen Wellen als intrinsische kardiale elektrische Aktivität. Die zusätzlich im CIED wahrgenommenen Signale werden als Oversensing bezeichnet. Das Gegenstück dazu ist die Beeinflussung der Filterfunktionen mit verringerter oder fehlender Wahrnehmung der intrinsischen Aktivität, was zu Undersensing führt. Stärkere Felder mit Magnetwirkung können den Magnetschalter eines CIED aktivieren.

Die genannten Mechanismen haben je nach CIED-System unterschiedliche Auswirkungen [88] [95] [96]. Bei Herzschrittmachern kann Oversensing zur Inhibierung der Schrittmacheraktivität führen, das heißt die Stimulation bleibt aus. Patienten ohne Eigenrhythmus laufen in Gefahr eines Herzkreislaufstillstands. Zudem werden

Artefaktepisoden dokumentiert. Ein Undersensing führt wiederum zu inadäquater Stimulation, was eventuell vom Patienten als unangenehm empfunden werden kann. In diesem Fall ist eine Dokumentation seltener und schwieriger nachvollziehbar.

Je nach Frequenz des Oversensings und der voreingestellten Therapiezonen können beim ICD antitachykarde Therapien initiiert werden, was vor allem bei Schockabgaben nicht nur sehr beeinträchtigend für den Patienten ist, sondern im Falle eines „R-auf-T“ Schocks sogar ventrikuläre Tachykardien und Kammerflimmern auslösen kann. Auch beim ICD führt Undersensing zur inadäquaten Stimulation. Fallen die Störsignale zeitlich mit therapiebedürftigen Tachykardien zusammen, kann die Detektion derselben unterdrückt werden. Bei CRT-Systemen trifft alles zu, was auch für Herzschrittmacher- und ICD-Funktionen gilt. Zusätzlich besteht aber auch die Gefahr eines Verlusts der kardialen Resynchronisation.

Die Aktivierung des Magnetschalters führt bei Herzschrittmachern zur Stimulation mit einer bestimmten herstellerabhängigen Schrittmacherfrequenz und bei ICD-Systemen zur Inaktivierung der Tachykardie-Detektion. Ereignisrekorder sind vor allem durch Oversensing betroffen und speichern entsprechend Artefaktepisoden, die zum Beispiel als ventrikuläre Hochfrequenzepisoden oder Vorhofflimmern fehlinterpretiert werden.

Mobile Endgeräte bestimmen unser tägliches Leben. 2020 verwendeten knapp sieben Milliarden Menschen ein Mobiltelefon und 3,5 Milliarden Menschen weltweit ein Smartphone, während für 2021 bereits 3,8 Milliarden prognostiziert werden [97]. Die Verwendung von Smartwatches entwickelt sich ähnlich. Allein im ersten Quartal 2020 wurden 13,7 Millionen Smartwatches verkauft [98]. Smartphones und Smartwatches gewinnen im Zeitalter der digitalen Aufzeichnung von Gesundheitsparametern zunehmend an Bedeutung. Sie bieten eine digitale Unterstützung im Gesundheitswesen, personalisiert auf den einzelnen Menschen. Die aufgezeichneten Werte umfassen nicht nur basale Körperfunktionen, sondern auch kompliziertere Diagnostik und leiten damit ein neues Zeitalter der Telemedizin ein. Ein Ziel, das zeitnah durch eine Smartwatch erreichbar scheint, ist beispielsweise die Detektion von Herzrhythmusstörungen wie Vorhofflimmern zur frühzeitigen Prävention thrombembolischer Ereignisse [99]. Bei über 1,3 Millionen CIED-Implantationen jährlich wird das Zusammentreffen von CIED mit Smartphone oder Smartwatch immer

wahrscheinlicher. Studien zu EMI zwischen Mobilgeräten und CIED wurden bereits seit den 1990er Jahren durchgeführt. Eine ältere, aber dafür eine der größten Studien war von Hayes et al. [90]. Sie analysierte EMI bei 980 CIED-Patienten mit fünf verschiedenen Typen von Mobiltelefonen. Die Rate an EMI lag immerhin bei etwa 20%. 6,6% der Interaktionen erwiesen sich als klinisch relevant. Es kam zu unterschiedlichen Arten von EMI, unter anderem zu Problemen der AV-sequenziellen Stimulation, zur Inhibition einer ventrikulären Stimulation und zu asynchroner Stimulation.

Der Abstand des Mobiltelefons zum Aggregat hatte entscheidenden Einfluss auf die Häufigkeit von EMI. Interaktionen traten nur dann auf, wenn sich das Telefon direkt auf dem CIED befand. Im Gegensatz dazu kam es zu keinen EMI, wenn damit am Ohr telefoniert wurde. Konsequenz war ein von den Herstellern empfohlener Mindestabstand zwischen CIED und Mobiltelefon von 15 Zentimetern. Die Studie ist zu einer Zeit durchgeführt worden, als Schrittmacher und ICDs noch keine Filter besaßen und die Energieemission durch die Mobiltelefone größer war [100]. Eine Studie von 2005, bei denen diese Faktoren behoben waren, zeigte keine EMI. In dieser Studie wurden maximale Emissionsenergien und unipolare Wahrnehmung getestet. Allerdings wurden nur 100 Patienten, ausschließlich mit Herzschrittmachern eingeschlossen [101].

Post-mortem Diagnostik mit CIED

CIED können auch noch nach dem Tod des Patienten zur diagnostischen Informationsgewinnung beitragen. Die bereits im Kapitel der Sondendysfunktionen abgehandelten Parameter wie der Verlauf von Impedanz, Wahrnehmung und Reizschwellen sowie der klinischen Aufzeichnungen inklusive des Episodenspeichers verändern sich während des Sterbeprozesses. In der Pathologie werden Abfragen von CIED schon seit längerem regelmäßig eingesetzt, um nähere Informationen über die eventuelle Todesursache herauszufinden [102]. Im Rahmen der Aufarbeitung des plötzlichen Herztodes wurden ICDs bereits systematisch abgefragt und die Ergebnisse von Pathologen und Kardiologen in Kontext gebracht [103]. Die automatische Aufzeichnung von Systemfunktionen, Herzrhythmusstörungen sowie klinischer Diagnostik variiert stark von Gerät zu Gerät. Insbesondere der Fortschritt im Bereich der Datenverarbeitung und Speicherung veränderte Präzision und Umfang

der Dokumentation in den einzelnen Systemen. Grundsätzliche Daten zur Systemintegrität wie beispielsweise der zeitliche Verlauf von Sondenimpedanzen gehören schon seit vielen Jahren zum Standard von Herzschrittmachern und ICDs. Ein Hersteller-spezifisches programmierbares Alarmsystem gibt bei der Abfrage darüber Informationen, welche Probleme aufgefallen sind. Bei einigen ICD-Systemen von Herstellern wie Medtronic und Abbott werden auch Signaltöne oder Vibrationsalarme abgegeben, so dass der Patient selbst einen Hinweis auf eine Fehlfunktion oder ein besonderes klinisches Ereignis hingewiesen wird. Klinische Parameter wie die Patientenaktivität oder Thoraximpedanz wurden später entwickelt und werden auch nicht in allen Systemen integriert [104]. Prinzipiell werden Daten zur Systemintegrität, klinische Parameter und Herzrhythmusstörungen in allen aktuell auf dem Markt erhältlichen Systemen gespeichert.

In der forensischen Medizin ist die Identifikation des Verstorbenen, der Todeszeitpunkt und die Todesart von zentralem Interesse. Durch eine post-mortem Abfrage von CIED können prinzipiell aus einem Großteil der dokumentierten Parameter wertvolle Informationen gewonnen werden [105]. Gemäß einzelner Fallberichte aus der Forensik wurde dies bereits genutzt, vor allem zur Beurteilung von Herzrhythmusstörungen vor dem Tod [106]. Trotzdem wird eine Routine-Abfrage in der Rechtsmedizin selten durchgeführt [107] [108].

Hypothesen

Folgende wesentliche Hypothesen wurden im Rahmen dieser Arbeit untersucht:

1. Der BioMonitor 2 hat eine gute Leistung im klinischen Alltag, ist jedoch nicht frei von Fehlwahrnehmungen.
2. Eisenmangel führt zu einer verminderten Ansprechrate auf die kardiale Resynchronisationstherapie.
3. Bei Defekten des Pace-/Sense-Anteils einer ICD-Sonde variiert das Procedere in Deutschland, Österreich und der Schweiz deutlich.
4. Elektromagnetische Interferenzen zwischen CIED und Smartwatches wie der Apple Watch sind selten und die Benutzung von mobilen Endgeräten ist unter den meisten Umständen sicher für Patienten mit CIED.
5. Die post-mortem Abfrage von CIED trägt wesentlich zur Lösung unklarer Fälle in der Forensik bei und kann lebensbedrohliche Systemdefekte aufdecken.

Eigene Arbeiten

“Performance of the New BioMonitor 2-AF Insertable Cardiac Monitoring System: Can Better be Worse?”

<https://doi.org/10.1111/pace.13059>

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der Arbeit von Lacour P, Dang PL, Huemer M, Parwani AS, Attanasio P, Pieske B, Boldt LH, Haverkamp W, Blaschke F mit dem Titel „Performance of the New BioMonitor 2-AF Insertable Cardiac Monitoring System: Can Better be Worse?“, erschienen in Pacing and Clinical Electrophysiology am 21. Februar 2017 [109]:

“BACKGROUND: Implantable loop recorders (ILR) are valuable tools for the investigation of patients with suspected arrhythmias. The BioMonitor 2-AF is a novel insertable ILR with enhanced atrial fibrillation (AF) detection algorithm and remote monitoring capability.

OBJECTIVE: The objective of this first-in-human study with the BioMonitor 2-AF was to analyze course of P-wave sensing performance and R-wave amplitude, prevalence of false and correctly sensed and classified episodes, and effectiveness of remote monitoring.

METHODS: All 19 patients who underwent ILR insertion were included in the BIOTRONIK Home Monitoring® system (BIOTRONIK GmbH, Berlin, Germany). Daily changes in P-wave and R-wave sensing were analyzed over 6 weeks. A breathing test (in- and expiration) was performed in two different body positions at baseline and during a 6-week in-house follow-up to investigate alterations of P-wave and R-wave sensing.

RESULTS: R-wave amplitude and the high P-wave visibility (94.4%) remained unchanged during the follow-up period. In most patients both an increase and decrease of R-wave amplitude, and in some cases a complete R-wave vector change (31.6%), was documented during the "breathing test." Change of body position did not alter R-wave sensing amplitude mostly. "Breathing test" and change of body position had no effect on P-wave sensing performance. In 15.8% of the patients, misclassification of episodes as AF or high ventricular rates due to P-wave oversensing

occurred. No ILR-related complication occurred. Automatic transmission via BIOTRONIK Home Monitoring® was successful 100% of the time.

CONCLUSION: This study demonstrates that the BioMonitor 2-AF is a safe and effective tool for continuous cardiac monitoring.”

Die Studie widmete sich dem BioMonitor 2-AF der Firma Biotronik und untersuchte Stärken und Schwächen bei der Arrhythmiediagnostik im klinischen Alltag. Insgesamt konnte eine gute Leistung attestiert werden. Wie bei jedem anderen aktuell verfügbaren Ereignisrekorder kam es jedoch auch bei diesem Modell zu häufigen Episoden von Fehlwahrnehmungen (Artefakten). Artefaktsensing ist ein häufiges Problem und wird in dieser Arbeit noch von unterschiedlichen Blickwinkeln beleuchtet werden.

Während die Arrhythmiedetektion die wichtigste Säule der Diagnostik darstellt, untersucht die folgende Studie Aspekte der Therapieoptimierung in der Gerätemedizin.

“The effect of iron deficiency on cardiac resynchronization therapy: results from the RIDE-CRT Study.”

<https://doi.org/10.1002/ehf2.12675>

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der Arbeit von Lacour P, Dang PL, Morris DA, Parwani AS, Doehner W, Schuessler F, Hohendanner F, Heinzl FR, Stroux A, Tschoepe C, Haverkamp W, Boldt LH, Pieske B, Blaschke F mit dem Titel “The effect of iron deficiency on cardiac resynchronization therapy: results from the RIDE-CRT Study.”, erschienen in ESC Heart Failure am 18. März 2020 [110]:

“AIMS: Cardiac resynchronization therapy (CRT) improves functional status, induces reverse left ventricular remodeling, and reduces hospitalization and mortality in patients with symptomatic heart failure, left ventricular systolic dysfunction, and QRS prolongation. However, the impact of iron deficiency on CRT response remains largely unclear. The purpose of the study was to assess the effect of functional and absolute iron deficiency on reverse cardiac remodeling, clinical response, and outcome after CRT implantation.

METHODS AND RESULTS: The relation of iron deficiency and cardiac resynchronization therapy response (RIDE-CRT) study is a prospective observational study. We enrolled 77 consecutive CRT recipients (mean age 71.3 ± 10.2 years) with short-term follow-up of 3.3 ± 1.9 months and long-term follow-up of 13.0 ± 3.2 months. Primary endpoints were reverse cardiac remodeling on echocardiography and clinical CRT response, assessed by change in New York Heart Association classification. Echocardiographic CRT response was defined as relative improvement of left ventricular ejection fraction $\geq 20\%$ or left ventricular global longitudinal strain $\geq 20\%$. Secondary endpoints were hospitalization for heart failure and all-cause mortality (mean follow-up of 29.0 ± 8.4 months). At multivariate analysis, iron deficiency was identified as independent predictor of echocardiographic (hazard ratio 4.97; 95% confidence interval 1.15–21.51; $P = 0.03$) and clinical non-response to CRT (hazard ratio 4.79; 95% confidence interval 1.30–17.72, $P = 0.02$). We found a significant linear-by-linear association between CRT response and type of iron deficiency ($P = 0.004$ for left ventricular ejection fraction improvement, $P = 0.02$ for left ventricular global longitudinal strain improvement, and $P = 0.003$ for New York

Heart Association response). Iron deficiency was also significantly associated with an increase in all-cause mortality ($P = 0.045$) but not with heart failure hospitalization.

CONCLUSIONS: Iron deficiency is a negative predictor of effective CRT therapy as assessed by reverse cardiac remodeling and clinical response. Assessment of iron substitution might be a relevant treatment target to increase CRT response and outcome in chronic heart failure patients.”

Die Studie zeigte, dass ein Eisenmangel einen unabhängigen Risikofaktor für die CRT-Non-Response darstellt und somit relevanten Einfluss auf die Herzinsuffizienztherapie hat. Doch nicht nur die Optimierung der Gerätetherapie, auch CIED-assoziierte Komplikationen stellen große Herausforderungen im klinischen Alltag der Gerätemedizin dar. Die beiden folgenden Studien befassen sich daher mit diesem Themenkomplex.

“What physicians do in case of a failure of the pace-sense part of a defibrillation lead: Survey in Germany, Austria and Switzerland.”

<https://doi.org/10.1007/s00059-018-4736-9>

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der Arbeit von Lacour P, Parwani A, Huemer M, Attanasio P, Dang PL, Luebcke J, Schleussner L, Blaschke D, Boldt LH, Pieske B, Haverkamp W, Blaschke F mit dem Titel “What physicians do in case of a failure of the pace-sense part of a defibrillation lead: Survey in Germany, Austria and Switzerland.”, erschienen in Herz am 27. Juli 2018 [111]:

“BACKGROUND: The possible treatment strategies for defects of the pace-sense (P/S) part of a defibrillation lead are either implantation of a new high-voltage (HV)-P/S lead, with or without extraction of the malfunctioning lead, or implantation of a P/S lead.

METHODS: We conducted a Web-based survey across cardiac implantable electronic device (CIED) centers to investigate their procedural practice and decision-making process in cases of failure of the P/S portion of defibrillation leads. In particular, we focused on the question of whether the integrity of the HV circuit is confirmed by a test shock before decision-making. The questionnaire included 14 questions and was sent to 951 German, 341 Austrian, and 120 Swiss centers.

RESULTS: The survey was completed by 183 of the 1412 centers surveyed (12.7% response rate). Most centers (90.2%) do not conduct a test shock to confirm the integrity of the HV circuit before decision-making. Procedural practice in lead management varies depending on the presentation of lead failure and whether the center applies a test shock. In centers that do not conduct a test shock, the majority (69.9%) implant a new HV-P/S lead. Most centers (61.7%) that test the integrity of the HV system implant a P/S lead. The majority of centers favor DF-4 connectors (74.1%) over DF-1 connectors (25.9%) at first CIED implantation.

CONCLUSION: Either implanting a new HV-P/S lead or placing an additional P/S lead are selected strategies if the implantable cardioverter-defibrillator lead failure is localized to the P/S portion. However, conducting a test shock to confirm the integrity of the HV component is rarely performed.”

Die Studie analysierte eine Umfrage zum Procedere bei einem Defekt des Pace-/Sense- (P/S) Anteils einer ICD-Sonde. Sondendefekte machen einen relevanten Anteil aller Revisionsoperationen von CIED aus und stellen eine der wichtigsten Komplikationen der Gerätemedizin dar. Nach Analysen dieser Studie ist das Procedere innerhalb der DACH-Region, aber auch regional in Deutschland sehr unterschiedlich.

Artefaktsensing ist eine der Hauptindikationen zur Sondenrevision. Bei einem Isolationsdefekt entstehen ähnliche Artefakte wie bei externen Störsignalen, die beispielhaft in der im Folgenden dargestellten Studie zu elektromagnetischen Interferenzen durch die Apple Watch und das iPhone 6 untersucht werden.

“Are contemporary smartwatches and mobile phones safe for patients with cardiovascular implantable electronic devices?”

<https://doi.org/10.1016/j.jacep.2020.04.033>

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der Arbeit von Lacour P, Parwani AS, Schuessler F, Hohendanner F, Heinzl F, Trippel TD, Boldt LH, Pieske P, Blaschke F, mit dem Titel „ Are contemporary smartwatches and mobile phones safe for patients with cardiovascular implantable electronic devices?“, erschienen in JACC Clinical Electrophysiology am 06.09.2020 [112]:

“OBJECTIVES: Given the increasing prevalence of mobile phone and smartwatch use, this study tested patients with cardiovascular implantable electronic devices (CIEDs) for the incidence and consequence of contemporary mobile phone and smartwatch-produced electromagnetic interferences.

BACKGROUND: Electromagnetic interferences can be hazardous for patients with CIEDs.

METHODS: In total, 148 patients with CIEDs and leads from 4 different manufacturers were subjected to 1,352 tests. Analyzed CIEDs included 51 pacemakers, 5 cardiac resynchronization therapy pacemakers, 46 implantable cardioverter- defibrillators, 43 cardiac resynchronization therapy defibrillators, and 3 implantable loop recorders. To analyze a possible influence of certain distances between the mobile phone (iPhone 6) and the smartwatch (Apple Watch A1553) to the CIED, both were placed either directly above implanted devices or at the right wrist. All possible activations of the iPhone and the Apple Watch, including the standby, dialing, and connecting modes (telephone connection and Internet access) were tested. In addition, we studied incidence and characteristics of interferences with interrogation telemetry.

RESULTS: In this study, only a single case of mobile phone–induced electromagnetic interference on a dual-chamber pacemaker was observed. Utilizing wanded telemetry, iPhone induced interferences were found in 14% of the patients. However, none of the patients showed any interference with the Apple Watch.

CONCLUSIONS: The risk of electromagnetic interferences of the iPhone 6 and the Apple Watch with CIEDs is low. However, close proximity of the iPhone 6 to implanted devices can cause telemetry interferences.”

In dieser Studie ging es um ein weiteres alltagsrelevantes Problemfeld der CIED. Untersucht wurden elektromagnetische Interferenzen zwischen dem iPhone 6 bzw. der Apple Watch und verschiedenen implantierbaren kardialen Systemen. Während die Apple Watch keine Interaktionen verursachte, kam es einmalig zu einer klinisch relevanten EMI zwischen dem iPhone und einem Herzschrittmacher durch Artefaktsensing im atrialen Kanal. Wie in der davor abgehandelten Studie zu ICD-Sondendefekten bereits berichtet stellt die Aufzeichnung von Artefaktepisoden ein wichtiges Mittel zur Beurteilung der Sondenintegrität dar. Sondendefekte können jedoch auch schon vor der Entdeckung von Artefaktepisoden oder anderen Parameterveränderungen lebensbedrohliche Situationen wie Stimulationsverlust oder inadäquate Therapieabgaben von ICD-Systemen hervorrufen. Die letzte Arbeit dieser Schrift analysiert daher die Relevanz der CIED-Nachsorge nach dem Tod und ihren diagnostischen Wert in der Rechtsmedizin.

“Cardiac Implantable Electronic Device Interrogation at Forensic Autopsy: An Underestimated Resource?”

<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032367>

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der Arbeit von Lacour P, Buschmann C, Storm C, Nee J, Parwani AS, Huemer M, Attanasio P, Boldt LH, Rauch G, Kucher A, Pieske B, Haverkamp W, Blaschke F mit dem Titel „Cardiac Implantable Electronic Device Interrogation at Forensic Autopsy: An Underestimated Resource?“, erschienen in Circulation am 19. Juni 2018 [113]:

“BACKGROUND: Postmortem interrogations of cardiac implantable electronic devices (CIEDs), recommended at autopsy in suspected cases of sudden cardiac death, are rarely performed, and data on systematic postmortem CIED analysis in the forensic pathology are missing. The aim of the study was to determine whether nonselective postmortem CIED interrogations and data analysis are useful to the forensic pathologist to determine the cause, mechanism, and time of death and to detect potential CIED-related safety issues.

METHODS: From February 2012 to April 2017, all autopsy subjects in the department of forensic medicine at the University Hospital Charité who had a CIED underwent device removal and interrogation. Over the study period, 5368 autopsies were performed. One hundred fifty subjects had in total 151 CIEDs, including 109 pacemakers, 35 defibrillators, and 7 implantable loop recorders.

RESULTS: In 40 cases (26.7%) time of death and in 51 cases (34.0%) cause of death could not be determined by forensic autopsy. Of these, CIED interrogation facilitated the determination of time of death in 70.0% of the cases and clarified the cause of death in 60.8%. Device concerns were identified in 9 cases (6.0%), including 3 hardware, 4 programming, and 2 algorithm issues. One CIED was submitted to the manufacturer for a detailed technical analysis.

CONCLUSIONS: Our data demonstrate the necessity of systematic postmortem CIED interrogation in forensic medicine to determine the cause and timing of death more accurately. In addition, CIED analysis is an important tool to detect potential CIED-related safety issues.”

Diese Arbeit widmete sich der Bedeutung der post mortem Abfrage von CIED für die Spezifizierung von Todeszeitpunkt und Todesursache in der Rechtsmedizin. Besonders bei unklaren forensischen Fällen trug die Analyse der kardialen Devices wesentlich zur Klärung pathologischer Kausalketten bei. Dabei waren verschiedene Parameter im Fokus der Analyse. Besonders alle automatisch registrierten Werte zur Systemintegrität, aber auch Herzrhythmusstörungen konnten mit unterschiedlicher Präzision zur Bestimmung des Todeszeitpunkts herangezogen werden. Die post mortem Nachsorge deckte für den Sterbeprozess relevante Probleme der CIED auf, wie beispielsweise Artefaktsensing im Rahmen von Sondendefekten.

Diskussion

Mit den diversen Funktionen der CIED erschließt sich ein weites Spektrum an Diagnostik und Therapie in der Kardiologie und assoziierten Disziplinen. Die folgende Diskussion soll diagnostische und therapeutische Optionen aber auch die Limitationen und Komplikationen der modernen Gerätemedizin beleuchten.

Primäre Diagnostik von Herzrhythmusstörungen

Ereignisrekorder gehören in den aktuellen Leitlinien zur zentralen Diagnostik bei unerklärten Synkopen [8]. Zudem werden sie bei Verdacht auf Herzrhythmusstörungen eingesetzt. Der BioMonitor 2-AF ist ein moderner Ereignisrekorder der Firma Biotronik. Unsere Studie [109] zeigte eine solide Leistung bei der Detektion von bradykarden und tachykarden Herzrhythmusstörungen sowie Vorhofflimmern im klinischen Alltag. Trotz der relativ geringen Patientenzahl (n=19) konnte in der Arbeit eine Vielzahl verschiedener Herzrhythmusstörungen analysiert werden.

Wie bei allen diagnostischen Methoden in der Medizin muss auch beim Ereignisrekorder ein Kompromiss zwischen Sensitivität und Spezifität geschlossen werden. Je geringer beispielsweise die Sensitivität der zugrunde liegenden Algorithmen zur Arrhythmiediagnostik ist desto weniger Herzrhythmusstörungen werden erkannt. Eine erhöhte Sensitivität geht momentan jedoch mit einer eingeschränkten Spezifität einher. Es werden vermehrt Herzrhythmusstörungen und Artefakte aufgezeichnet. Typische Beispiele für klinisch weniger relevante Herzrhythmusstörungen sind asymptomatische Bradykardien und Sinustachykardien. Bei Artefakten handelt es sich um eine Vielfalt elektromagnetischer Interferenzen, häufig sind beispielsweise Artefakte durch Muskelkontraktionen, da Ereignisrekorder in der Regel in direkter Nähe zum M. pectoralis implantiert werden.

Der BioMonitor 2-AF ist wie zu erwarten nicht frei von Fehldetektionen. In dieser Studie kam es bei etwa 16% der Patienten zur Detektion von Artefakten oder zur Fehlklassifikation von normalen oder klinisch nicht relevant pathologischen Rhythmen. Unter diesen Fehlinterpretationen war die Diagnose von Vorhofflimmern am häufigsten. Vorhofflimmern wird typischerweise wegen irregulärer Abstände der QRS-Komplexe detektiert, was vor allem bei supraventrikulären Extrasystolen (SVES)

oder Sinusarrhythmien vorkommt. Auch Artefakte, beispielsweise durch Muskelpotenziale, werden teilweise als Vorhofflimmern interpretiert. Bradykardien wurden zu 7 % erkannt, ohne dass eine echte Bradykardie vorlag. Die Rate an Fehlklassifikationen ist im Vergleich zu vorherigen Publikationen relativ gering [114]. Ein direkter Vergleich der Ergebnisse dieser Studie mit anderen Ereignisrekorder-Modellen ist bei geringer Patientenzahl aus rein statistischer Sicht allerdings nicht sinnvoll. Studien zur Bestimmung der Effektivität von Arrhythmiediagnosen wie z.B. die LINQ Usability Study [115] umfassten ein deutlich größeres Kollektiv mit entsprechender Referenzdiagnostik wie Langzeit-EKG und Telemetrie.

Wichtigster Mechanismus bei der Fehlererkennung von Bradykardien und Pausen ist typischerweise ein Undersensing der QRS-Komplexe. Das Risiko für ein Undersensing steigt durch sehr niedrige R- bzw. S-Amplituden, durch ausgeprägte Schwankungen der Amplituden oder durch gehäufte ventrikuläre Extrasystolen (VES). Die in Ereignisrekordern von Biotronik programmierten Algorithmen bedingen eine schrittweise prozentuale Absenkung der Detektionsamplitude in Abhängigkeit der Amplitude des vorangehenden QRS-Komplexes. VES können im Vergleich zum normalen QRS-Komplex deutlich höhere Amplituden aufweisen. Undersensing tritt auf, wenn die prozentuale Absenkung der Detektionsgrenze nicht ausreicht, um den auf die VES folgenden Komplex zu detektieren. Derselbe Mechanismus ist auch für das Undersensing bei starken Amplitudenschwankungen verantwortlich.

Je nach System, Implantation und Patientenfaktoren sind P-Wellen im EKG eines Ereignisrekorders sehr gut bis gar nicht sichtbar. P-Wellen werden von den aktuell auf dem Markt erhältlichen Ereignisrekordern nicht annotiert. Bei Arrhythmien mit AV-Dissoziation können P-Wellen auch mit geübtem Auge manchmal nicht von QRS-Komplex oder T-Welle getrennt werden. Der BioMonitor 2-AF zeigte in dieser Studie eine sehr gute Sichtbarkeit der P-Wellen. Bei 94,4% der Patienten mit Sinusrhythmus konnten P-Wellen klar erkannt werden. Die Qualität der Detektion war dabei unabhängig von der Körperposition und der Atmung. In dieser Studie interpretierte der BioMonitor 2-AF allerdings wegen eines Oversensings der P-Welle einen normalen Sinusrhythmus als Arrhythmie-Episode. Dies ist ein bisher nicht beschriebenes Phänomen. Tatsächlich kam es jedoch aufgrund eines Oversensings der P-Welle in drei Fällen zur Fehldetektion von einer ventrikuläre Hochfrequenzepisode, einer atrialen Tachykardie und von Vorhofflimmern. Eine

Validierung der Vorhofflimmern-Detektion durch den BioMonitor 2-AF ist bisher noch nicht erfolgt. Der Algorithmus zur Vorhofflimmern-Detektion basiert bei allen auf dem Markt erhältlichen Ereignisrekordern grundsätzlich auf der R-R Varianz. Mit zunehmender Präzision der P-Wellen-Detektion wurden Algorithmen entwickelt, bei denen eine Abwesenheit der P-Welle im Rahmen einer Episode von unregelmäßigen R-R Abständen eine Vorhofflimmern-Episode triggert und das Vorhandensein einer P-Welle die Episode als Sinusrhythmus detektiert. Dies wurde bereits in mehreren Studien zum Medtronic Reveal LINQ mit TrueRhythm Technologie (seit 2017) getestet [115] [116]. Analog ist seit 2019 die SharpeSense Technologie für den Confirm Rx von Abbott (ehemals St. Jude Medical) auf dem Markt. Ergebnis war eine bessere Diskriminierung zwischen Episoden von Vorhofflimmern und Sinusarrhythmien oder häufigen SVES. Im klinischen Alltag besteht trotz der Integration entsprechender Algorithmen weiterhin das Problem einer unzureichenden P-Wellen-Detektion, sodass eine Fehlklassifikation auch mit diesen Algorithmen bei weitem keine 100-prozentige Spezifität ergibt. Dies trifft insbesondere bei insgesamt niedrigen Amplituden im Elektrogramm des Ereignisrekorders zu. In einer prospektiven Vergleichsstudie zwischen dem Reveal LINQ und dem Confirm Rx lagen die Detektionsraten wahrer Herzrhythmusstörungen je nach Typ zwischen 24 bis 80% für den LINQ und zwischen 20 bis 94% für den Confirm Rx [114]. In unserer Studie zum BioMonitor 2-AF, dessen Detektionsalgorithmen ohne die Inklusion von P-Wellen-Detektion arbeiten, lag die Rate an Fehldetektionen im Durchschnitt bei circa 40 % aller Episoden. Eine andere Studie zum BioMonitor 2 zeigte etwa 15 % Fehldetektionen [117]. In beiden Studien war Vorhofflimmern der häufigste fehldetektierte Episodentyp. Eine Herausforderung stellen weiterhin regelmäßige atriale Tachykardien wie beispielsweise Vorhofflattern dar, vor allem bei regelmäßiger und tachykarder Überleitung in die Ventrikel (z.B. 2:1). Die klinische Relevanz der Erkennung atrialer Tachykardien ist aufgrund des Schlaganfall-Risikos nicht zu unterschätzen [118]. Bei atrialen Tachykardien greift weder das Tachykardie-Kriterium, weil bei 2:1-Überleitungen die ventrikulären Frequenzen typischerweise unterhalb der Tachykardie-Detektionsgrenze liegen, noch das Irregularitätskriterium, wenn die atriale Tachykardie regelmäßig in die Ventrikel übergeleitet wird. In Zukunft könnte die Verbesserung der Detektionsalgorithmen unter Einbeziehung der P-Welle die Spezifität der Differenzialdiagnosen weiterhin verbessern. Eine Lösung zur Unterscheidung von P-Wellen zu Artefakten oder

Anteilen der ventrikulären Erregung und Erregungsrückbildung könnte die Erstellung einer atemabhängigen Referenz-Morphologie sein, die vom Spezialisten bei Implantation oder im Rahmen der ersten Nachsorge validiert werden müsste. Die Erstellung der P-Wellen-Referenzmorphologie wäre entsprechend in Atemmittellage, maximaler Inspiration und Expiration erfolgen, um potenzielle Amplitudenveränderungen und Vektorwechsel der P-Welle zu erkennen.

Die Wahrnehmung der Amplitude von R-Zacke bzw. QRS-Komplex gehört zur zentralen technischen Anforderung an einen Ereignisrekorder. Ohne verlässliche Wahrnehmung sind die Algorithmen zur Arrhythmie-Detektion unwirksam. Prinzipiell registrieren Ereignisrekorder über zwei Pole ein Einkanal-EKG. Wie auch im Oberflächen-EKG kann der QRS-Komplex dabei je nach Vektor der intraventrikulären Leitung sehr unterschiedliche Amplituden aufweisen. Der Algorithmus zur Ermittlung der wahrgenommenen Amplitude ist beim BioMonitor 2-AF beinhaltet eine Gleichrichtung von positiven und negativen Amplituden. Die höchste gleichgerichtete Amplitude wird dann als wahrgenommenes Signal annotiert. Bei Leitungsstörungen wie beispielsweise einem Schenkelblock treten häufig fraktionierte Signale auf, welche zu einer Absenkung der Gesamtamplitude führen.

Die Lage der Pole des Ereignisrekorders im Verhältnis zur elektrischen Herzachse und damit zur größten Wahrnehmungsamplitude sind unterschiedlich je nach Implantationsort, Implantationsrichtung, Körperposition und Atmung. Veränderungen von einer dieser Einflussgrößen können auch die Amplitude des wahrgenommenen Signals verändern. Bei älteren Ereignisrekorder-Modellen wie dem Reveal XT/DX von Medtronic oder dem Confirm von St. Jude Medical ist eine Fixierung des Aggregats an der Faszie des M. pectoralis mit nicht-resorbierbarer Naht. Neuere Modelle wie der BioMonitor 2-AF werden mit Insertionsbesteck subkutan implantiert und in der Regel nicht mehr angenäht. Veränderungen der Position oder Dislokation im Subkutangewebe sind daher eher möglich. In unserer Studie konnte nach 6 Wochen keine relevante Positionsänderung des BioMonitor 2-AFs im Vergleich zur Implantation festgestellt werden. In einer Studie zur Wahrnehmung der QRS-Komplexe durch Ereignisrekorder wurde von Kawashima et al. [119] die Körperposition als wichtiger Faktor für die Höhe der Amplitude gefunden. Die hier beschriebene Studie konnte teilweise sichtbare, aber nicht signifikante Änderungen der Amplituden zwischen Sitzen und Liegen zeigen. Möglicherweise ist die Amplitude

von der Implantationsstelle abhängig. Diese lag hier in der Regel parasternal mit geringen Abweichungen des kaudalen Pols bis ca. 45° nach lateral. Kawashima zeigte, dass bei einer Implantation parasternal und midklavikulär die geringsten Amplitudenveränderungen bei Positionswechsel auftraten. Der genaue Winkel des Aggregats und das Verhältnis zur elektrischen Herzachse waren dort allerdings nicht nachvollziehbar.

Es gibt wenige Daten zu atemabhängigen Veränderungen der Wahrnehmung. In der hier diskutierten Studie waren die atemabhängigen Amplitudenveränderungen deutlich ausgeprägter als beispielsweise Veränderungen durch die Körperposition. Atemabhängige Amplitudenänderungen entstehen durch Veränderung der anatomischen und damit elektrischen Herzachse im Verhältnis zum Thorax aufgrund von Zwerchfellkontraktion und Lungenfüllung. Das Herz steht in Inspiration in einer eher kraniokaudalen Achse, während sich die Herzspitze in Expiration mehr nach anterolateral bewegt.

Bei einem Drittel der Patienten wurde in dieser Studie im Rahmen des Atmungszyklus ein Vektorwechsel der wahrgenommenen R-Zacke registriert. Zu einem Undersensing kam es im Zuge dessen eher seltener. Allerdings werden einzelne nicht wahrgenommene QRS-Komplexe in der Regel nicht als Arrhythmie detektiert, sodass keine genaue Aussage über die Häufigkeit von atemabhängigen Fehldetektionen getroffen werden kann.

In dieser Studie wurden keine perioperativen Infektionen registriert. Operationsassoziierte Infektionen von Ereignisrekordern werden in der Literatur insgesamt erstaunlich häufig beschrieben [120]. Allerdings sind viele Daten noch zur Generation von Ereignisrekordern, bei denen die Aggregattasche manuell und nicht mit einem Insertionsbesteck präpariert wurde. Diese Technik bedingt einen größeren Schnitt und somit eine potenziell größere Eintrittspforte für Erreger. Zudem wird die periinterventionelle Gabe von Antibiotika sehr uneinheitlich gehandhabt. In einer multizentrischen Studie zum BioMonitor 2 mit insgesamt 90 Patienten wurde nur eine Infektion gesehen [117]. In einer anderen prospektiven Kohorte mit 77 Patienten war es zu einer Protrusion des Systems mit sekundärer Infektion gekommen [121].

Telemedizin war mit dem BioMonitor 2-AF in dieser Arbeit auf hohem Standard durchführbar. Es kam weder zu Problemen bei der Hardware noch bei der Übertragungssoftware im Home Monitoring® von Biotronik. Telemedizin ist ein stark

expandierender Bereich in der Kardiologie. Besonders Patienten mit Ereignisrekordern profitieren von einer frühzeitigen Diagnose potenziell therapiebedürftiger Herzrhythmusstörungen. Aber auch andere implantierbare kardiale Systeme werden zunehmend telemedizinisch beobachtet. Gesammelte Daten können rein technischer Natur sein wie Batteriestatus und elektrischen Sondenwerten oder klinische Parameter wie Arrhythmien, Flüssigkeitsansammlung oder Aktivität des Patienten umfassen. Fehldetektionen von Arrhythmieepisoden, verursachen allerdings gerade bei Ereignisrekordern einen immensen Zeitaufwand für Mediziner und Fachpersonal [122].

Zusammenfassend sind Ereignisrekorder aktuell zentraler Bestandteil der Diagnostik von Herzrhythmusstörungen bei unklaren Synkopen und anderer typischer oder atypischer Arrhythmie-Symptomatik. Sie werden es vermutlich in absehbarer Zukunft auch bleiben. Momentan besitzen sie noch zwei Vorteile gegenüber aktuell auf dem Markt verfügbaren mobilen Endgeräten wie Smartwatches oder anderen. Sie sind dauerhaft aktiviert, während mobile Endgeräte in der Regel noch regelmäßig geladen werden müssen. Zudem erlauben Ereignisrekorder eine durchgehende Aufzeichnung. Zur Registrierung eines für die Differenzialdiagnose von Herzrhythmusstörungen notwendigen EKGs muss eine Apple Watch beispielsweise speziell bedient werden, was unter anderem bei Synkopen nicht möglich ist. Wie auch in anderen Bereichen der medizinischen Diagnostik eignet sich die Interpretation von EKG-Aufzeichnungen besonders gut zur Anwendung künstlicher Intelligenz. Die nächsten Jahre werden zeigen inwiefern sich der technische Fortschritt in diesem Bereich auf die EKG-Diagnostik auswirken wird und ob Ereignisrekorder weiterhin implantiert werden müssen oder ob sie nicht doch irgendwann von einem externen System abgelöst werden, das möglicherweise in technischen Alltagsgeräten („Wearables“) integrierbar ist.

Interaktion des Eisenmetabolismus mit der kardialen Resynchronisation

Die Ergebnisse der hier analysierten Studie zum Einfluss des Eisenmetabolismus auf die kardiale Resynchronisation [110] zeigten, dass Eisenmangel ein Prädiktor für ein Nicht-Ansprechen auf die CRT ist. Sowohl ein absoluter als auch ein funktioneller Eisenmangel scheinen das reverse kardiale Remodeling zu vermindern und verschlechtern damit klinisches Ansprechen und Prognose nach CRT-Implantation.

Eisenmangel war mit einer erhöhten Gesamtmortalität bei CRT-Patienten assoziiert. Die Studie war für diesen Endpunkt allerdings nicht konzipiert und die Fallzahlen zu gering, um das statistische Ergebnis verallgemeinern zu können.

Trotz langer Erfahrung mit der kardialen Resynchronisationstherapie gab es bisher noch keine Einigung bezüglich einer einheitlichen Definition des Therapieansprechens. Je nach angelegten Kriterien für das CRT-Ansprechen variieren die Non-Responder von 20 bis 40 % [51] [53]. Grundsätzlich muss sowohl die klinische als auch die strukturelle, bzw. in der Bildgebung nachweisbare Non-Response beleuchtet werden. Klinisch steht neben Endpunkten wie Mortalität und Hospitalisierung aufgrund von kardialer Dekompensation die NYHA-Klasse im Vordergrund, aber auch der 6-Minuten-Gehtest, die Spiroergometrie sowie validierte Fragebögen zur Lebensqualität und Herzinsuffizienz haben ihren Platz in der Beurteilung der Herzinsuffizienztherapie. Als Bildgebung ist bei Studien zur CRT die Echokardiografie zentrales Verfahren, wobei Parameter wie die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) und enddiastolisches bzw. endsystolisches LV-Volumen (LVEDV, LVESV) genutzt werden. In unserer hier diskutierten Studie war die fehlende Verbesserung der NYHA-Klasse um mindestens einen Punkt das klinische Hauptkriterium für eine CRT Non-Response. Echokardiografisch wurde sowohl eine fehlende relative Verbesserung der LVEF als auch des globalen longitudinalen Strains (GLS) jeweils um 20% als Kriterium der Non-Response verwendet. In den großen CRT-Studien MIRACLE [35], MIRACLE-ICD [123], CARE-HF [39], REVERSE [124]), RAFT [40] und MADIT-CRT [125] wurden multiple klinische und echokardiografische Parameter als Endpunkte berichtet. Ein klarer Cut-Off zur Non-Response wurde jedoch nicht definiert. Eine Metaanalyse zur Rate der CRT-Responder mit insgesamt 15 angelegten Kriterien ergab eine geringe Übereinstimmung der jeweiligen Parameter in den untersuchten Studien [126].

Patienten, bei denen ohne CRT die Herzinsuffizienz progredient wäre, werden zudem in der Regel nicht eingerechnet [127]. Dies führt vermutlich zu einer Darstellung einer erhöhten Non-Response. Es ist unklar ob die Patienten mit in etwa unveränderten Response-Kriterien besonders krank sind und ansonsten eine rasche Verschlechterung der Herzinsuffizienz erleiden würden oder ob andere Faktoren vorliegen, die eine „echte Response“ verhindern.

In unserer Studie wurden Eisenmangel, ein Rechtsschenkelblock und eine LVEF größer oder gleich 25% bei Einschluss als unabhängige Prädiktoren für eine Non-Response nach den angelegten echokardiografischen Kriterien einer fehlenden Verbesserung von LVEF oder GLS größer als 20% identifiziert. Bis auf den Eisenmangel spiegeln sich diese Ergebnisse auch in der Literatur wider [53]. Der Eisenmangel war in der multivariaten Analyse wiederum der einzige Prädiktor für eine fehlende Verbesserung der NYHA-Klasse. Dies ist insofern ein interessantes Ergebnis, da für den Patienten die Verbesserung der Leistungsfähigkeit eine wichtige Rolle beim subjektiv empfundenen Therapieerfolg darstellt. Ältere Studien konnten bereits zeigen, dass das klinische Ansprechen nicht unbedingt mit einem reversen Remodeling in der Echokardiografie assoziiert war [128]. Allerdings wurde in diesen Studien der GLS nicht als Kriterium der CRT-Response angelegt. Der GLS ist ein sensibles Analyseverfahren für die myokardiale Kontraktilität und Remodeling [129]. Eine Metaanalyse von Kalam et al. zeigte eine gute Korrelation zwischen dem GLS und dem klinischen Verlauf bei Patienten mit HFrEF [130]. Der GLS scheint sogar sensibler zu sein als die LVEF. In unserer Studie war die Korrelation zwischen Patienten mit Verbesserung von NYHA-Klasse im Vergleich mit LVEF und GLS hoch (82%). 55,8% der Patienten hatten einen Eisenmangel. Das Ergebnis ist vergleichbar mit anderen Studien zu Eisenmangel bei Herzinsuffizienz unabhängig von der kardialen Resynchronisation [56]. Eisenmangel ist per se schon ein Faktor für eine schlechtere Prognose bei Patienten mit Herzinsuffizienz, auch ohne das Vorliegen einer Anämie. Tatsächlich wurde die Anämie in unserer Studie nicht als Risikofaktor für eine CRT Non-Response identifiziert. In einer älteren Metaanalyse wurde die Anämie hingegen als dritthäufigster Grund einer ausbleibenden CRT-Response gewertet [53]. Bei der Unterteilung in absoluten und funktionellen Eisenmangel war der absolute Eisenmangel ein signifikanter Prädiktor für die CRT Non-Response, während der relative Eisenmangel nur in der linear-by-linear association statistisch signifikant war. Eisenmangel generell und absoluter Eisenmangel im Speziellen waren mit einer erhöhten Gesamtmortalität assoziiert, allerdings nicht mit vermehrten Hospitalisierungen aufgrund von dekompensierter Herzinsuffizienz. Letzteres Ergebnis steht im Gegensatz zu Analysen von Martens et al. [68]. Grund könnte die limitierte Patientenzahl und damit fehlende Power unserer Studie bezüglich der sekundären Endpunkte sein.

Unsere Studie ergab, dass Eisenmangel vor allem das Ansprechen im Langzeitverlauf reduzierte, während bei der 4-Monats-Kontrolle kaum ein Unterschied zwischen den Gruppen sichtbar wurde. Die Non-Response war hauptsächlich in der Gruppe mit absolutem Eisenmangel sichtbar, während der funktionelle Eisenmangel im Langzeitverlauf keinen signifikanten Einfluss auf die Non-Response zur Folge hatte. Sowohl der GLS als auch die LVEF zeigten in der Gruppe der Patienten mit absolutem Eisenmangel eine komplette Stagnation nach 13 Monaten im Vergleich zu der Kontrolle nach 4 Monaten. Eine Erklärung für den verspäteten Effekt des Eisenmangels auf die Non-Response könnte sein, dass die mechanische Resynchronisation durch Eisenmangel nicht relevant beeinträchtigt wird, das reverse Remodeling auf zellulärer Ebene allerdings sehr wohl. Reverses Remodeling stellt den zeitlich gesehen zweiten Teil des Therapieeffekts einer kardialen Resynchronisation dar. Es folgt auf den rein mechanischen Effekt, der auftritt sobald durch die posterolaterale Stimulation die LSB-bedingte Asynchronie aufgehoben wird. Eine anhaltend verbesserte Kontraktilität der Myokardzellen ist nur durch positive Veränderungen des Energiemetabolismus in der Zelle möglich. Einige der Schlüsselproteine der Mitochondrien, des Redox Status und der oxidativen Phosphorylierung sind abhängig von der Bereitstellung von Eisenmolekülen [131] [132]. Kardiomyozyten sind metabolisch stark aktiv und daher besonders auf eine funktionierende Energiegewinnung angewiesen [133]. Ein ausgeprägter Eisenmangel scheint die Produktion dieser Schlüsselproteine zu behindern, sodass der positive Langzeiteffekt der CRT möglicherweise nicht oder nur eingeschränkt eintreten kann [134]. Die diskutierte Studie liefert allerdings nur Assoziationen, keine Kausalketten. Ob ein Eisenmangel tatsächlich aufgrund einer Verhinderung des reversen Remodelings zur CRT-Non-Response führt, muss in weiterführenden Studien belegt werden.

Die Ergebnisse der hier diskutierten Studie lassen vermuten, dass eine Eisensubstitution bei Patienten mit Eisenmangel die CRT-Ansprechraten verbessern könnte. Eine Eisensubstitution verbessert bei Patienten mit Herzinsuffizienz und Eisenmangel die Leistungsfähigkeit, NYHA Klasse und Lebensqualität [64] [65] [66]. Zudem zeigte sich eine verringerte Mortalität und Hospitalisierungen durch Eisensubstitution [135]. Im Jahr 2019 wurde die Rationale der IRON-CRT Studie

publiziert [136]). Geplant ist Patienten mit CRT-Indikation einer intravenösen Therapie mit Carboxymaltose-Eisen in einer 1:1 Randomisierung mit Placebo zuzuführen.

Procedere bei Sondendysfunktionen

Die hier diskutierte Studie [111] hatte die Hauptfragestellung welches Procedere ÄrztInnen in der DACH-Region bei einem Defekt des Pace/Sense-Anteils einer ICD-Sonde bevorzugen. Die Umfrage ergab ausgeprägte Unterschiede der Vorgehensweisen sowohl zwischen den Ländern als auch innerhalb eines Landes. Warum sollte man überhaupt über die Anlage einer P/S-Sonde nachdenken, wenn doch bei einer neuen ICD-Sonde alle Kanäle erneuert werden und die Haltbarkeit dadurch um viele Jahre verlängert wird?

Voraussetzung für die Implantation einer zusätzlichen P/S-Sonde ist der Defekt einer ICD-Sonde mit DF-1-Anschluss, da es keinen Adapter für ICD-Sonden mit DF-4-Konnektor auf einen zusätzlichen IS-1-Kanal gibt. Die Vorteile einer P/S-Sonde gegenüber einer ICD-Sonde sind vor allem durch ihren Aufbau begründet. ICD-Sonden haben aufgrund des komplexeren Aufbaus insgesamt eine kürzere Lebensdauer [1]. Der Durchmesser von P/S-Sonden ist etwas geringer, nämlich 6 bis 7 French (2,0 bis 2,3 Millimeter) gegenüber 8 bis 9 French der ICD-Sonde. Somit verbrauchen sie weniger Platz in den Venen und im Herzen selbst. Bei engen Zugangswegen durch die bereits liegenden Sonden ist die Implantation daher möglicherweise eher erfolgreich als die einer ICD-Sonde. Auch in der Aggregattasche brauchen P/S-Sonden weniger Platz, da der Konnektor keine Weiche wie die DF-1-Sonde hat. Im Vergleich zu einer neuen ICD-Sonde ist der Platzverbrauch auch aufgrund der im Durchschnitt etwas kürzeren Gesamtlänge etwas niedriger.

Bei allen revisionsbedürftigen Sondendefekten stellt sich die Frage, ob die defekte Sonde stillgelegt oder extrahiert werden soll. Die Datenlage zum direkten Vergleich zwischen einer neuen P/S-Sonde und einer neuen ICD-Sonde ist auf wenige retrospektive Studien mit kleinen Patientenzahlen beschränkt und ergab hier keine signifikanten Nachteile einer bestimmten Prozedur. Es zeigten sich in beiden Gruppen erstaunlich hohe Raten an Sondendysfunktionen (7 bis 29% nach 3 Jahren bzw. 40% nach 5 Jahren), sowohl im Hochvoltstromkreis der belassenen ICD-Sonde als auch bei den neu implantierten P/S-Sonden oder ICD-Sonden [83] [84] [137] [138]. HV-Defekte traten interessanterweise nur in 4% auf. Wie bei vielen Studien zur

Lebensdauer von ICD-Sonden hatten auch diese nur relativ kurze Nachverfolgungszeiten von maximal 5 Jahren, sodass die kritische Phase ab 7 bis 10 Jahren nach Implantation nicht mit inbegriffen war. Die limitierte Datenlage zu dieser speziellen Fragestellung erfordert weiterhin eine kritische Evaluation jedes individuellen Falls. Die folgenden Szenarien sollten in die Überlegungen einfließen. Erstens: Wird eine Sonde stillgelegt, hat das im Alltag den nicht irrelevanten Nachteil zur Folge, dass das gesamte System den Status der „MRT-Fähigkeit“ (englisch „MRI conditional“) verliert. Eine MRT-Anlage emittiert bereits im Ruhezustand ein sehr starkes Magnetfeld und die stillgelegte Sonde stellt einen Induktionsleiter dar, der das Magnetfeld in elektrische Energie umwandelt. Experimentelle Studien konnten eine starke Hitzeentwicklung stillgelegter Sonden durch MRT-Untersuchungen nachweisen [139] [140] [141]. Der Erhalt der MRT-Fähigkeit eines ICD-Systems ist selbstverständlich nur dann relevant, wenn das funktionierende System ansonsten MRT-tauglich wäre und bei dem individuellen Patienten keine weiteren Kontraindikationen für eine Magnetresonanztomographie bestehen. Zweitens: Eine seltene Komplikation einer stillgelegten Sonde ist die potenzielle Interaktion mit anderen Sonden. Berühren sich die Sonden, können Scherkräfte zu Isolationsdefekten führen. Drittens: Je länger eine Sonde liegt, desto schwieriger und komplikationsreicher ist eine Extraktion [1]. Vorteile, Risiken und Zeitpunkt einer Extraktion sollten daher regelmäßig kritisch abgewogen werden. Eine Perforation des Myokards kann einen Perikarderguss, eventuell mit akut lebensbedrohlicher Tamponade verursachen. Der Übergangsbereich der Vena innominata in die Vena cava superior, auch Venenwinkel genannt, stellt bei linksseitig implantierten Systemen eine Prädilektionsstelle für Verletzungen dar. Kommt es zum Einriss der Vena cava, ist eine Blutung in das Mediastinum oder gar den interpleuralen Raum möglich. Diese seltene, aber schwerwiegende Komplikation kann nur durch notfallmäßige operative Versorgung via Thorakotomie therapiert werden. Die Mortalität ist hoch. Der wichtigste Risikofaktor für eine Komplikation bei der Extraktion ist das Alter der zu extrahierenden Sonde. Weitere Risikofaktoren sind hohes Patientenalter oder chronische Niereninsuffizienz beziehungsweise Hämodialyse [1]. Auch die Beschädigung noch funktionierender Sonden durch eine Extraktion ist nicht zu vernachlässigen. Wird zum Beispiel die LV-Sonde eines CRT-Systems beschädigt, führt dies zum Verlust der kardialen Resynchronisation, was für den Patienten

deletären Einfluss auf die Herzleistung haben kann. Eine erneute Anlage kann je nach Anatomie problematisch bis unmöglich sein. Zusammengefasst ist eine Extraktion bei jüngeren und gesünderen Patienten zu bevorzugen.

Wird eine neue P/S-Sonde implantiert und der HV-Stromkreis der alten ICD-Sonde weiter genutzt, wurde in unserer Studie die Frage gestellt, ob die korrekte Funktion des HV-Stromkreises mittels Testschock geprüft wird. Die Umfrage ergab, dass die Integritäts-Testung des HV-Stromkreises durch Schockabgabe eher selten durchgeführt wird. Nur 10,6% der Zentren gaben an, überhaupt einen Testschock durchzuführen. Die Begründungen hierfür sind nur zu vermuten, direkte Antworten auf diese Frage wurden von keinem der Teilnehmer erbracht. Ein Grund könnte die geringe Evidenz dazu sein. Wie zur Anlage einer zusätzlichen P/S-Sonde ist auch die Literatur zum Testschock sehr limitiert. Tests mit niedrigen Spannungen beziehungsweise Energien scheinen bezüglich Fehlfunktionen im HV-Stromkreis nicht ausreichend aussagekräftig zu sein [142] [143] [144], sodass ein Testschock nur mit Maximalenergie sinnvoll erscheint [145]. In Einzelfällen kam es durch einen Testschock bei der Riata ICD-Sonde zum Kurzschluss mit fatalen Folgen. Die Schockabgaben waren einerseits ineffektiv und verursachten zudem irreversible Schäden am Aggregat [146]. Ein anderer Grund für den Verzicht auf einen Testschock könnte der nicht zu unterschätzende Mehraufwand im klinischen Alltag sein. Ein Testschock sollte zum Beispiel bei Patienten mit Vorhofflimmern nur erfolgen, wenn ein intrakardialer Thrombus ausgeschlossen wurde, um keine Embolie zu provozieren. Außerdem sollte der Patient zum Zeitpunkt der Schockabgabe sediert sein. Nicht alle Kliniken machen standardmäßig eine Sedierung oder Anästhesie bei Eingriffen dieser Art, sodass dadurch eine zusätzliche logistische Herausforderung entsteht.

Die Studie zeigte zudem, dass die Art beziehungsweise die Präsentation des Sondendefekts Einfluss auf das intraoperative Procedere hat. Zentren, die einen Testschock machen, entscheiden sich eher für eine zusätzliche P/S-Sonde, wenn ein isolierter Reizschwellenanstieg oder Sensing-Abfall vorliegt und bevorzugen eine neue ICD-Sonde bei Artefakt-Sensing oder Impedanzveränderungen. Zentren, die keinen Testschock machen, entscheiden sich tendenziell eher für eine neue ICD-Sonde. Eine Erklärung für die Entscheidung zur Anlage einer P/S-Sonde bei isoliertem Reizschwellenanstieg oder Sensing-Abfall wäre, dass Veränderungen der elektrischen Werte auch ohne Sondendefekt durch eine Myokardfibrosierung an der

distalen Sondenspitze auftreten können. Hier kommt die zusätzliche Diagnostik durch den Testschock ins Spiel. Die Ergebnisse der Studie lassen vermuten, dass bei unauffälligem Testschock die verantwortlichen ÄrztInnen an eine erhaltene Integrität des Hochvoltstromkreises glauben. Ein Belassen der alten ICD-Sonde wäre somit zu rechtfertigen. In diesem Fall gewinnt die Anwendung der telemedizinischen Geräteüberwachung an Bedeutung. Spezielle Algorithmen zur Erkennung von ventrikulärem Oversensing konnten durch Anzeige einer Integritäts-Warnung die Häufigkeit inadäquater Schockabgaben oder eines kompletten Stimulationsverlusts in den letzten Jahren deutlich reduzieren [147].

CIED im Zeitalter der mobilen Endgeräte

Elektromagnetische Interferenzen (EMI) zwischen CIED und der Apple Watch waren in der hier analysierten Studie nicht nachweisbar [112]. Es wurde eine klinisch apparente Interaktion zwischen einem Herzschrittmacher der älteren Generation (Medtronic Relia REDR01) und dem iPhone 6 nachgewiesen. Die EMI traten auf, während das iPhone direkt über dem Aggregat lag. EMI wurden nur beim Telefonieren oder bei Zugriff auf das Internet (activation mode) dokumentiert. Der Netzempfang war eingeschränkt (ein bis zwei von fünf Balken Empfangsstärke). Der Patient hatte Vorhofflimmern und der Herzschrittmacher befand sich vor der Studie im Mode Switch (DDIR) mit Frequenzen um 60 bis 70/min. Nach Aktivierung des iPhones kam es zu atrialem Undersensing mit konsekutiver Deaktivierung des Mode Switchs. Der Schrittmacher fiel zurück in den DDD-Modus. Die AV-sequenzielle Stimulation erfolgte mit Frequenzen im Bereich der oberen Grenzfrequenz. Der Patient verspürte daraufhin Schwindel und Palpitationen. Im Alltag ist diese Studiensituation nur unter speziellen Bedingungen reproduzierbar. Ein Beispiel wäre, wenn der Patient das iPhone in einer Brusttasche trüge und via Headset telefonierte. Die Provokation maximaler Energieemission des iPhones erfolgte in der Studie durch bewusste Wahl eines Untersuchungsortes mit eingeschränktem Netzempfang. Es waren maximal 2 von 5 Balken auf dem iPhone sichtbar. EMI zwischen CIED und dem iPhone 6 sind daher insgesamt als potenziell möglich, aber selten zu werten.

Der Abstand zwischen Störquelle und CIED scheint eine zentrale Bedeutung zu haben. Analog zu früheren Studien [90] trat auch in der von uns durchgeführten Studie die einzige klinisch relevante Interaktion nur bei sehr geringem Abstand zwischen

Störquelle und CIED auf. Seit der 90er-Jahre empfehlen die Geräteherstellern einen Mindestabstand von 15 Zentimetern zwischen CIED und potenziell EMI-produzierendem Gerät. Ein Mindestabstand macht aus physikalischer Sicht Sinn, denn das Abstands-Quadrat-Gesetz besagt, dass sich jede Feldstärke im Quadrat zum Abstand der Quelle verringert. Das gilt entsprechend auch für elektromagnetische Felder und potenzielle Interaktionen mit CIED.

Der älteste Schrittmacher in der Studie war ein Medtronic Kappa, der seit 1998 auf dem Markt erhältlich ist. Seither wurden die Techniken zur Minimierung von EMI stark verbessert. In dieser Studie trat die einzige Interaktion mit einem älteren Schrittmachermodell auf. Moderne Systeme sind einerseits durch eine bessere Isolierung wie Silikon und Polyurethanhüllen der Sonden sowie einem Titangehäuse des Aggregats geschützt. Andererseits gibt es Wahrnehmungsverstärker ausschließlich im Bereich der physiologischen Herzfrequenzen (minus 20 Hz bis 100Hz), während sie gleichzeitig über keramische Filter für Frequenzen von 30 Hz bis 10 GHz verfügen, sogenannte „noise protection“. Diese technischen Neuerungen haben erheblichen Einfluss auf die Abschirmung gegenüber elektromagnetischen Interferenzen, insbesondere aus dem Bereich der Myopotenziale.

Die in unserer Studie dokumentierte Interaktion zwischen Herzschrittmacher und iPhone 6 wirft weitere technische Fragestellungen auf:

1. Ist die eingestellte Sensitivität eines Kanals relevant für die Empfänglichkeit für Artefakte durch EMI?

Prinzipiell gibt es drei verschiedene Wahrnehmungs-Alternativen bei CIED. Für Herzschrittmacher stehen die ältere unipolare Wahrnehmung und die neuere bipolare Wahrnehmung zur Verfügung. Die unipolare Wahrnehmung verarbeitet alle Signale in einem elektrischen Feld zwischen der Sondenspitze und des Aggregats. Das Feld ist entsprechend groß und schließt unter anderem den M. pectoralis mit ein, was trotz aller Filter zu Artefaktsensing durch Muskelpotenziale führen kann [148]. Die bipolare Wahrnehmung ist nur bei Sonden mit zusätzlicher Ringelektrode möglich, die wenige Millimeter von der Sondenspitze liegt. Das elektrische Feld ist deutlich kleiner und daher unempfindlicher gegenüber Muskelpotenzialen in der Umgebung. Für ICD-Systeme kommt unipolare Wahrnehmung nicht in Frage. Muskelpotenziale haben Frequenzen um 30 bis 50 Hz, welche von ICDs als Kammerflimmern interpretiert werden und dadurch inadäquate Therapien initiieren können. Daher ist beim ICD

standardmäßig eine bipolare Wahrnehmung programmiert. Alternativ kann die Wahrnehmung auch integriert bipolar eingestellt werden, was durch Einschluss der RV Schockwendel das elektrische Feld etwas vergrößert.

2. Ist der atriale Kanal aufgrund der niedrigeren Wahrnehmungsschwelle empfänglicher für EMI als der RV-Kanal?

In dieser Studie führte die einzige echte Interaktion des Medtronic Relia REDR01 zu einem Undersensing im RA-Kanal. Der RA-Kanal ist häufig und war auch in diesem Fall sensitiver als der Ventrikel programmiert, da die atriale intrinsische Signal-Amplitude im Vergleich zum Ventrikel wegen der geringeren Muskelmasse niedriger ist. Allerdings zeigten alle anderen Schrittmacher von gleichem Modell (n = 19) keine Interaktionen bei demselben Versuchsaufbau.

3. Haben ICDs aufgrund der feineren Sensitivität im RV-Kanal daher ein höheres Interaktionsrisiko als Schrittmacher?

Moderne Schrittmacher der Firma Medtronic wie beispielsweise der Ensura verwenden dieselbe Plattform wie ICDs. Das Sensing im RV ist daher mit 0,9 mV in der Werkseinstellung ähnlich niedrig wie beim ICD (0,3 mV). In der Studie hier wurden mit modernen Schrittmachern oder ICDs keine Interaktionen gesehen, obwohl das RV-Sensing teilweise so niedrig wie das RA-Sensing eingestellt war. Potenziell stellen niedrige Wahrnehmungsschwellen dennoch ein Risiko für EMI dar, da beispielsweise die Amplituden von Myopotenzialen in Studien zu Herzschrittmachern mit unipolaren Sonden bis zu 3,3 mV beschrieben wurden [149].

In der Vergangenheit wurden noch andere Einflussgrößen bezüglich ihres Interaktionspotenzials untersucht. Beispielsweise wurde die Lage der Sonden im Körper und der Abstand zwischen Sondenspitze und der Ringelektrode analysiert [88] [89] [150] [151]. In unserer Studie wurden diese Aspekte allerdings nicht beleuchtet. Die Variabilität der Sondenpositionen, insbesondere Schleifen unter dem Aggregat aber auch die dreidimensionale Lage im Körper scheint für eine klinische Studie zu groß zu sein. Im Rahmen von EMI-Studien wäre eine Standardisierung vieler Parameter notwendig, was aufgrund der sehr unterschiedlichen Möglichkeiten eher unrealistisch erscheint. Bei der genannten Studie zur Sondenposition [150] handelte es sich dementsprechend auch nur um eine Computersimulation.

In der Studie konnten keine EMI zwischen Apple Watch und einem CIED festgestellt werden. Die in der Studie geprüfte Anzahl an Patienten sowie die Prüfung von

ausschließlich eines Modells einer Smart Watch lässt allerdings weder eine Verallgemeinerung noch eine Übertragbarkeit auf andere Modelle zu. Aufgrund niedriger Energieemissionen der Bluetooth Technik sind EMI zwischen CIED und der Apple Watch oder anderer Bluetooth Geräte eher unwahrscheinlich. Grundsätzlich basieren die Energieemissionen von Smart Watches zwar aktuell alle auf Bluetooth-Technologie, die Apple Watch hat jedoch zusätzlich eine Option zur Interaktion mit dem iPhone via WLAN, die zum Beispiel bei lückenhafter Bluetooth-Verbindung automatisch aktiviert wird. Diese Kommunikationsart könnte aufgrund höherer Emissionsenergien und anderer Frequenzen potenziell auch zu EMI zwischen CIED und der Apple Watch führen. Jeder Hersteller verwendet spezifische Spezifikationen für Smart Watches, sodass EMI zwischen Smart Watches anderer Hersteller und CIED durch die Studie nicht beleuchtet wurden. Frequenzen und Energie der Bluetooth-Technologie sind weltweit einheitlich, um eine Kompatibilität zu gewährleisten. Aktuell ist daher mit keinen weiteren Interferenzen zu rechnen, außer durch eine in seltenen Fällen aktivierte WLAN-Kommunikation.

Das iPhone verursachte häufiger Interaktionen mit dem Programmiergerät, wenn es in der Nähe des Programmierkopfs aktiviert wurde. Die Abstände zum Programmierkopf betragen Millimeter bis wenige Zentimeter. Hier kam es immerhin zu 13,5% aller Patienten zu Störungen des Programmiergeräts. Eine mögliche Erklärung ist das ähnliche Frequenzband der automatischen magnetischen Felder des iPhones und der Telemetrieköpfe. Diese befinden sich im Niedrigfrequenzbereich. Während moderne Systeme für diesen Frequenzbereich effiziente Filter haben, ist das beim Telemetriekopf nicht der Fall.

EMI zwischen CIED und technischen Geräten werden auch in Zukunft immer wieder auftreten können und sollten in weiteren Studien Beachtung finden. Nicht nur die elektronischen Alltagsgeräte wie Smartphones und Smartwatches entwickeln sich technisch weiter, auch in der Medizintechnik ist der Fortschritt ständiger Begleiter. So fand sich in der hier diskutierten Studie kein Patient mit subkutanem ICD (S-ICD), obwohl diese Art von ICD sich inzwischen als wichtige Alternative zum transvenösen System etabliert hat [152]. Während in vorherigen Studien keine EMI zwischen verschiedenen Smartphones der vierten Generation und ICDs festgestellt werden konnten [153], gab es in der hier diskutierten Studie zumindest eine Interaktion zwischen einem älteren Schrittmachermodell und dem iPhone 6. Insgesamt handelt

es sich immer noch um ein niedriges Interaktionsrisiko, da das Studienprotokoll aufgrund eingeschränkter Netzverbindung eher einen Extremfall mit maximalen Energien provozierte. Außerdem befand sich das iPhone in nächstmöglicher Nähe zum Aggregat.

Zwei gegenläufige Entwicklungen könnten Einfluss auf potenzielle EMI nehmen. Auf der einen Seite entwickeln sich elektromagnetische Isolation und Software-Algorithmen der CIED weiter. Auf der anderen Seite entstehen in immer kürzerer Zeit neue Technologien im Anwenderbereich, die potenziell elektromagnetische Interaktionen hervorrufen könnten. Höhere Energien, andere Frequenzen, veränderte Frequenzmodulationen und andere Filter der CIED sind nur einige Parameter, die direkten Einfluss auf EMI haben. Weder das iPhone noch die Apple Watch induzierten beispielsweise in unserer Studie einen Magneteffekt, wenn sie über dem Aggregat aktiviert wurden. Im Januar 2021 wurde allerdings in Heart Rhythm ein „Letter to the editor“ publiziert, in dem die Inaktivierung der Tachykardie-Detektion von ICDs durch die im Apple iPhone 12 vorhandenen Magnete beschrieben wurde [154].

Weitere Studien zu EMI mit häufig im Alltag verwendeten elektronischen Geräten sind notwendig. Diese sollten eigentlich auf regelmäßiger Basis und größerem Umfang als die hier diskutierte Studie durchgeführt werden. Ein Grund für das Fehlen solcher Studien könnte sein, dass Hersteller sowohl im medizintechnischen Bereich als auch im Bereich von elektronischen Alltagsgeräten nicht interessiert an Studien dieser Art sind. Für beide Seiten könnte das unter großem Aufwand erzielte Ergebnis eine potenzielle Anwendungseinschränkung der von ihnen hergestellten Systeme zur Folge haben. Mögliche Profiteinbußen wegen verringerter Verkaufszahlen sollten allerdings diese Studien nicht verhindern dürfen und von nationalen Behörden im Rahmen der Zulassung gefordert und unterstützt werden. Um dieses Dilemma vorerst zu umgehen, sollte es dem Patienten möglich gemacht werden, seine eigenen mobilen Endgeräte auf Interaktionen mit seinem implantierten CIED durch den behandelnden Kardiologen testen zu lassen. Die Erfahrung unserer Studie zeigte, dass eine solche Testung nur wenige Minuten dauert und sich daher problemlos in den Praxisalltag integrieren ließe.

Relevanz der Gerätemedizin in der Forensik

Die wichtigsten Fragestellungen in der Forensik, zu denen die Abfrage von CIED beitragen kann, sind die Identifizierung der Verstorbenen, des exakten Todeszeitpunkts und der Todesursache. Die stetig voranschreitende technische Evolution ermöglicht eine detailliertere Aufzeichnung der automatischen Selbstüberwachung der Geräte sowie mehr Speicherplatz und höhere Auflösung von Arrhythmie-Episoden. In der hier besprochenen Studie [113] zeigte sich eine starke Abhängigkeit vom CIED-Typ in Bezug auf den Umfang und die Genauigkeit der gespeicherten Daten. Beispielsweise konnte bei 42 Patienten der terminale Rhythmus nicht angegeben werden. Alle diese Systeme waren Herzschrittmacher älterer Generationen. Der Grund für die fehlenden Episoden lag bei 24 Fällen in einer Inaktivierung der Aufzeichnung. Hier bestehen Unterschiede zwischen den Herstellern, insbesondere bei älteren CIED-Generationen. Bei dem Herzschrittmacher Philos II von Biotronik, der im Februar 2004 auf dem Markt erschien, war beispielsweise der Episodenspeicher in der Werkseinstellung wegen relevant erhöhten Batterieverbrauchs nicht aktiviert. 18 Systeme mit Erscheinungsdaten vor der oder um die Jahrtausendwende hatten gar keine Monitorfunktion für Arrhythmien. Neuere Systeme haben bessere Episodenspeicher mit mehr Speicherplatz, eine höhere grafische Auflösung und eine verbesserte Differenzierung der unterschiedlichen Arten von Arrhythmien. Auch die Algorithmen zur Überwachung der Sondenintegrität und klinischer Parameter haben sich in den letzten 20 Jahren deutlich weiterentwickelt.

Es ist selten, dass die Ermittler bei einem unklaren Todesfall die Identität der Verstorbenen nicht herausfinden. In unserer Studie konnten alle Patienten von der Polizei oder der Rechtsmedizin identifiziert werden. 50 % der Verstorbenen wurden in der Wohnung gefunden und 44,7 % der Todesfälle traten im Krankenhaus auf. In diesen Fällen ist die Identität meistens ohnehin schon bekannt. Trotzdem kommt es vor, dass eine Leiche in der Öffentlichkeit gefunden wird, bei der kein Ausweis oder andere Hinweise auf die Identität vorhanden sind. Hier kann die Abfrage eines CIED helfen. Die Patientendaten sind im besten Fall im Aggregat gespeichert, was eine Identifizierung direkt möglich macht. Indirekt kann der Hersteller über die Seriennummer den Implantationsort zurückverfolgen. Durch die in Deutschland

pflichtgemäß geführten Protokollbücher in den Herzkatheterlaboren ist es wiederum möglich das Aggregat einem Patienten zuzuordnen.

Post mortem Abfragen von CIED können definitiv bei der Identifizierung des Todeszeitpunkts und der Todesursache helfen. Die Genauigkeit der Zeiteinschätzung variiert jedoch stark je nach Aggregat und Hersteller. Jedes Gerät hat unterschiedliche Einstellungen zur automatischen Systemüberprüfung. Die Benutzeroberflächen zur Abfrage dieser Parameter sind wiederum herstellerspezifisch. Bei den neueren Systemen von Biotronik lässt sich beispielsweise der Verlauf von Impedanzen, Reizschwellen, Wahrnehmung und Stimulationsanteil jeder Sonde tagesgenau darstellen. Der angezeigte Wert berechnet sich dabei aus den in der automatischen Systemüberprüfung gemessenen Werten der letzten 24 Stunden. Die Angaben bei Systemen von Boston Scientific sind zwar auch tagesgenau dargestellt, allerdings sind weder der genaue Wert noch das genaue Datum abrufbar. Zudem fehlt bei Boston Scientific die Analyse des Stimulationsanteils. Medtronic und St. Jude Medical zeigen auch in modernen Systemen nur Verlaufskurven, was die Präzision der Todeszeitbestimmung über die Abfrage der automatischen Systemüberprüfung deutlich einschränkt.

Ausschließlich gespeicherte Herzrhythmusstörungen ermöglichen die minutengenaue Bestimmung des Todeszeitpunkts. Hier sind vor allem Kammerflimmern oder anhaltende ventrikuläre Tachykardien wegweisend. Im Ereignisrekorder können auch Asystolien oder agonale Bradykardien dokumentiert werden. Kammerflimmern oder anhaltende Asystolien sind klar mit dem Tod assoziiert. Hier besteht kein Zweifel am Eintritt des Todes zu diesem Zeitpunkt. Bei ventrikulären Tachykardien ist die Beurteilung nicht mehr ganz eindeutig. Jeder Mensch toleriert ventrikuläre Tachykardien sehr unterschiedlich. Wichtige Faktoren zur Letalität einer ventrikulären Tachykardie sind Geschwindigkeit und Morphologie der Tachykardie, aber auch eine vorbestehende oder akute Schädigung des Herzmuskels. In unserer Studie gab es beispielsweise einen Fall mit unklarer Todesursache, bei dem die letzte aufgezeichnete Herzrhythmusstörung eine anhaltende ventrikuläre Tachykardie mit einer Frequenz von 190 Schlägen pro Minute war und zeitnah zum Todeszeitpunkt auftrat. Der Patient hatte eine chronische Herzinsuffizienz, die Grund für die Implantation des ICD war. Hier ist eine geringe Toleranz gegenüber ventrikulären Tachykardien dieser Geschwindigkeit zu erwarten, so dass die letzte aufgezeichnete

ventrikuläre Tachykardie sehr wahrscheinlich letal war. Der Todeszeitpunkt lässt sich mit hoher Wahrscheinlichkeit auf wenige Minuten nach Auftreten dieser Herzrhythmusstörung festlegen.

Ein Abbruch der Aufzeichnungen von Herzrhythmusstörungen kann ein indirektes Zeichen für den Todeszeitpunkt sein. Unabhängig von der Todesursache kann es im Rahmen des Sterbeprozesses zu Herzrhythmusstörungen kommen. Diese müssen nicht primär letal sein. Nicht selten kommt es zum Beispiel als Reaktion auf körperlichen Stress zu tachykard übergeleitetem Vorhofflimmern, was je nach implantiertem System auch dokumentiert wird. In Kombination mit anderen Parametern zur Bestimmung des Todeszeitpunkts kann ein Ausbleiben dieser Herzrhythmusstörungen ein Hinweis auf einen Herzstillstand und damit den Eintritt des Todes sein.

Ein nicht zu unterschätzendes Problem bei der Interpretation vom Auftreten letaler Herzrhythmusstörungen stellt die interne Gerätezeit dar. Diese ist nicht zu 100% akkurat und kann Abweichungen bis etwa siebeneinhalb Minuten pro Monat aufweisen. Zudem stellt sie sich nicht automatisch in Sommer- oder Winterzeit um. Die Anpassung der internen Geräteuhr erfolgt in der Regel automatisch mit jeder Abfrage auf Basis der im Programmiergerät gespeicherten Uhrzeit oder sie muss manuell eingestellt werden. Zur genauen Beurteilung des potenziellen Todeszeitpunkts gehört also die exakte Prüfung der gespeicherten Zeit im Gerät im Vergleich zur echten Zeit. Die Prüfung der Uhrzeit im Programmiergerät sollte vor der Abfrage durchgeführt werden. Die Prüfung der im Gerät gespeicherten Uhrzeit muss dokumentiert werden, um die korrekte Interpretation für die Arrhythmie-Episoden aufgezeichneten Zeiten zu ermöglichen.

In dieser Studie konnte durch die CIED-Nachsorge immerhin bei 35% der Fälle mit unklarem Todeszeitpunkt die exakte Zeit festgestellt oder zumindest einen Zeitrahmen von Tagen ermittelt werden.

Die Klärung der Todesursache ist die zentrale Aufgabe der forensischen Medizin. Prinzipiell ist durch die Obduktion ein Großteil der Todesursachen mit makroskopisch sichtbarem Organschaden aufklärbar. Nicht erkennbar sind allerdings letale Herzrhythmusstörungen, die zum plötzlichen Herztod führen. Die Analyse der zum Tode führenden Herzrhythmusstörungen beinhaltet die letzten aufgezeichneten Arrhythmieepisoden und die Bestimmung des agonalen Rhythmus. Zu den potenziell

tödlichen Herzrhythmusstörungen zählen bekanntermaßen vor allem ventrikuläre Tachykardien, Kammerflimmern oder Asystolien, wobei die Tachykardien mit etwa 80% den deutlich größeren Anteil haben [155]. Der agonale Rhythmus muss nicht unbedingt der Auslöser des Sterbeprozesses sein. Ventrikuläre Tachykardien degenerieren nicht selten zu Kammerflimmern [156]. Die ventrikuläre Tachykardie kann aber schon zu einem starken Abfall oder gar kompletten Verlust des Herzzeitvolumens führen, sodass sie bereits ohne weitere Degeneration tödlich ist. Der agonale Herzrhythmus wird vom CIED nicht immer aufgezeichnet. Die Erkennung des terminalen Rhythmus wird im Falle von Kammerflimmern häufig aufgrund niedriger Amplituden und konsekutiv Undersensing erschwert. Agonale Bradykardien fallen manchmal durch Oversensing der übermäßig verbreiterten QRS-Komplexe auf. Dieses Phänomen konnte auch in unserer Studie mehrfach beobachtet werden. Eine solche Aufzeichnung ist äußerst hilfreich bei der Bestimmung des Todeszeitpunkts, lässt aber keine direkte Schlussfolgerung bezüglich der Todesursache zu. Hierfür wurden die Herzrhythmusstörungen der letzten Stunde vor dem Tod analysiert. Bei Patienten mit ICD oder Schrittmacher kommen bradykarde Herzrhythmusstörungen nur im Falle einer Fehlfunktion im Sinne eines Stimulationsverlusts als Todesursache in Frage. Diese Situation ist insofern nicht komplett unrealistisch, da ein Exitblock einer RV-Sonde in Kombination mit fehlendem Eigenrhythmus durchaus vorkommen kann. In unserem Kollektiv ergaben sich allerdings keine Hinweise auf diese Konstellation.

Ventrikuläre Tachykardien und Kammerflimmern haben sofort nach Beginn eine destruktive Wirkung auf Herzkreislauf und Säure-Base-Haushalt. Selbst bei adäquater Therapie durch einen ICD ist die Tachykardie aufgrund der verzögerten Restitution des normalen Rhythmus potenziell lebensbedrohlich, insbesondere wenn das Herz schwer vorgeschädigt ist. Ventrikuläre Tachykardien können optional durch Überstimulation terminiert werden. Schlägt die Überstimulation fehl, kommt es zur Schockabgabe. Die Anzahl an Versuchen einer Überstimulation ist programmierbar. Jede ineffektive Therapie verlängert die myokardiale Hypoxie-Zeit und führt über anaerobe Glykolyse zur Bildung von Laktat [157]. Zudem sinkt die Effektivität aller Folgetherapien [158]. Die Laktatazidose bedingt durch einen direkten Austausch von Protonen mit intrazellulärem Kalium eine Hyperkaliämie. Diese begünstigt wiederum

die elektromechanische Entkopplung von Herzerregung und Myokardkontraktion und verringert den Erfolg von Schockabgaben [159].

Sind nun ventrikuläre Tachykardien oder Kammerflimmern zum Todeszeitpunkt Ursache oder Folge eines anderen schwerwiegenden Problems? Kardial vorerkrankte Patienten mit struktureller Herzerkrankung haben aufgrund myokardialer Narben ein erhöhtes Risiko unter auslösenden Situationen wie Hypoxie oder Elektrolytentgleisungen ventrikuläre Tachykardien oder Kammerflimmern zu entwickeln. Die Interpretation solcher Arrhythmien im Rahmen forensischer Analysen sollte daher mit Bedacht erfolgen, da beispielsweise Ersticken, gewaltsames Erdrosseln oder auch Verbluten durch ein stark vermindertes Sauerstoffangebot kardiale Hypoxien hervorrufen. Allerdings ist bei völliger Abwesenheit von Fremdeinflüssen oder in der Autopsie nachweisbaren Ursachen wie Myokardinfarkt oder Lungenarterienembolie die Diagnose einer zum Tode führenden Herzrhythmusstörung ein wichtiger Bestandteil zur Komplettierung einer forensischen Analyse. Die Herzrhythmusstörung kann dann als primäre Todesursache gewertet werden. In diesem Fall handelt es sich medizinisch gesehen um einen plötzlichen Herztod, forensisch gesehen liegt ein natürlicher Tod vor. Zusammenfassend kann die Aussage getroffen werden, dass ventrikuläre Tachykardien oder Kammerflimmern nicht grundsätzlich die Todesursache darstellen, da diese Arrhythmien auch im Rahmen anderer Todesursachen terminaler Rhythmus sein können. Sind andere Ursachen jedoch ausgeschlossen, lassen sich ventrikuläre Tachykardien und Kammerflimmern mit hoher Sicherheit als primäre Todesursache werten.

Mithilfe der Geräteabfrage ließen sich 60,8 % der unerklärten Todesursachen näher bestimmen. Die Unterteilung erfolgte in kardiale, nicht-kardiale und System-assoziierte Todesursachen. In drei Fällen, bei denen die Todesursache primär als nicht-kardial definiert war, wurde nach Analyse der CIED-Abfrage die Todesursache zu einer kardialen geändert. Es handelte sich um einen plötzlichen Herztod, der durch das Vorhandensein von ventrikulären Tachykardien oder Kammerflimmern zum Todeszeitpunkt definiert wurde. Insgesamt konnte in der Studie durch die CIED-Abfrage die Klärung der Todesursache von 66 % auf 77,3 %, also um 11,3 % absolut gesteigert werden.

Gerätefehlfunktionen („Device concerns“) stellen einen nicht zu unterschätzenden Anteil der unklaren Todesfälle in dieser Studie dar (n=9 bzw. 6 %), wobei Bedenken

bezüglich der Programmierung, Algorithmen sowie der Hardware eine Rolle spielen. Hardwaredefekte sind dabei die naheliegenden Probleme. Die komplette Batterieerschöpfung eines Herzschrittmachers oder ICD- bzw. CRT-Systems ist klar die primäre Todesursache, wenn der Patient keinen ausreichenden Eigenrhythmus aufweist. Insgesamt ist diese Situation im klinischen Alltag eher selten, da die regelmäßigen Nachsorgen zu großen Teilen wahrgenommen werden und von den Herstellern in der Regel frühzeitige Warnungen vor einer Batterieerschöpfung im System implementiert werden. In unserer Studie fielen viele Systeme mit Batterieerschöpfung auf, allerdings war keines der Systeme komplett erschöpft. Grund ist die Kühlung der Leichen auf 4°C in der Rechtsmedizin und Pathologie. Wichtige Auslöser des ERI-Triggers wie Batteriespannung, maximale Ladezeit des Transformators und Impedanzen sind stark Temperatur-abhängig. Das Durchschneiden der Sonden bei der Autopsie hat wenig Einfluss auf die Batterielaufzeit, da der Widerstand stark ansteigt und nach Ohm'schem Gesetz deutlich weniger Strom fließt. Der Informationsgewinn ist maximal, wenn sich das System noch nicht im ERI befindet, da bei vielen Modellen der ERI-Modus bestimmte Speicherfunktionen ausschaltet. Eine zeitnahe Abfrage noch vor Kühlung der Leiche sollte daher angestrebt werden.

In unserer Studie war ein Einzelfall Folge eines ICD-Sondendefekts. Varianten der Hardwaredefekte von ICD-Sonden wurden bereits im Detail besprochen. Mehrere Monate vor dem Tod zeigte sich bereits ein Anstieg der Schockimpedanz der ICD-Sonde. Am Todestag kam es zudem zu Artefaktsensing mit multiplen Schockabgaben. Vermutlich muss einer der Schocks durch einen „R auf T-Mechanismus“ Kammerflimmern induziert haben, welches wiederum nicht mehr adäquat terminiert wurde. Tatsächlich wurde die Todesursache in diesem Fall von „natürlichem Tod“ zu „unnatürlichem Tod“ geändert. Der Patient war noch im von den Leitlinien empfohlenen Nachsorgefenster, sodass keine Versäumnisse anzunehmen sind. Wäre er in der telemedizinischen Fernüberwachung gewesen, hätte man den Tod vermutlich verhindern können, weil der Impedanzanstieg mehrere Wochen vorher erkennbar war und eine Sondenrevision rechtzeitig hätte erfolgen können.

Programmierung und Algorithmen der Arrhythmiedetektion hängen häufig zusammen. Entsprechend ist die Einteilung nicht ganz einfach. Prolongierte Episoden von ventrikulären Tachykardien, die nach Degeneration in Kammerflimmern niedrige

Amplituden mit Undersensing zeigen [160], sind vermutlich meistens ein Problem der Programmierung langer Detektionszeiten. Allerdings sind immer auch die Detektionsalgorithmen für das richtige Erkennen von Tachyarrhythmien verantwortlich, sodass es sich hierbei um ein Beispiel gemischter Problematiken handelt.

Andere Fälle scheinen wiederum klare Programmierprobleme zu sein. Ein Einzelfall in der Studie zeigte eine Programmierung der unteren Grenze der Detektionszone bei 300 Millisekunden Zykluslänge, was einer Frequenz von 200 pro Minute entspricht. Die letale ventrikuläre Tachykardie hatte Frequenzen um 190 pro Minute und wurde in einer Monitorzone aufgezeichnet. Der Übergang in die elektromechanische Entkopplung kann nur vermutet werden, weil keine weiteren Tachykardien aufgezeichnet wurden. Der Todeszeitpunkt wurde hingegen durch andere Parameter bestätigt.

Episoden von Kammerflimmern mit Undersensing und ineffektiven Schocks oder gar ohne Schockabgabe bei Programmierung von unteren Detektionsgrenzen ab 200 pro Minute lassen Bedenken bezüglich Studien wie MADIT-RIT oder ADVANCE III aufkommen, in denen hohe Detektionsfrequenzen und lange Detektionszeiten scheinbar bessere Prognosen erzielten [161] [162]. Die Studien zeigten eine Verminderung von inadäquaten und adäquaten Therapien, sei es durch Überstimulation oder Schockabgabe. Der Nutzen bezüglich der Mortalität durch reduzierte Therapieabgaben war statistisch signifikant. Die Studien fanden deshalb Eingang in die aktuellen Versorgungsleitlinien mit Empfehlung zur Programmierung verlängerter Detektionsintervalle und höherer Detektionsgrenzen. Allerdings wurde nicht beachtet, dass die dazu durchgeführten Studien nur mit bestimmten Geräten von einem einzigen Hersteller durchgeführt wurden. Die Detektions-Algorithmen der einzelnen Hersteller unterscheiden sich. Es wurde bisher noch nicht untersucht, wie sich die entsprechenden Programmierungen auf die Therapieabgabe durch Geräte anderer Hersteller auswirkt. Zu den Ergebnissen und Folgen der MADIT-RIT Studie wurden kritische Kommentare publiziert [163], welche vor einer vorschnellen Annahme einer direkten Kausalität zwischen ATP-Abgaben und erhöhter Mortalität warnen. Die Studie war nicht für den Nachweis einer Mortalitätssenkung konzipiert, sondern sollten nur die Reduktion von inadäquaten Therapien zeigen. Insgesamt gab es nur wenige Todesfälle während einer kurzen Nachbeobachtungszeit von etwa

einem bis eineinhalb Jahre. Es ist nicht abzusehen, ob eine längere Nachsorge von MADIT-RIT oder ADVANCE III nicht zu einer erhöhten Mortalitätsrate geführt hätte. In der hier besprochenen Studie wäre es bei drei der Fälle mit bedenklicher Programmierung zur Schockabgabe gekommen, wenn das System nach klinisch validierten Parametern programmiert gewesen wäre. Auch in der vorangehenden Literatur gibt es Kritik an zu hohen Detektionsgrenzen und -Zeiten. Eine Fallserie [164] zeigte einen Zusammenhang zwischen ICD-Programmierung und Fehlschlagen einer Therapie bei ventrikulären Tachyarrhythmien. Es war sogar eine erhöhte Mortalität trotz generischer, also vom Hersteller empfohlener Programmierung nachweisbar. Schlussendlich bleibt es immer in der Hand des implantierenden und nachsorgenden Arztes, wie das System programmiert wird. Auf der einen Seite haben inadäquate Schockabgaben zum Beispiel durch supraventrikuläre Tachykardien oder Vorhofflimmern einen nicht zu unterschätzenden negativen Einfluss auf den Patienten. Auf der anderen Seite sollte der Arzt in jedem Einzelfall kritisch abwägen, wie lange der Patient eine ventrikuläre Tachykardie mit bestimmten Frequenzen oder Kammerflimmern tolerieren wird. Hierbei geht es nicht allein um die Zeit bis zu einem Bewusstseinsverlust, wobei diese indirekt auf eine Toleranzgrenze hinweist, sondern insbesondere um die Toleranz des Herzkreislaufsystems gegenüber einem Kreislaufstillstand, da die Empfänglichkeit für eine Hochvolttherapie vom Energiehaushalt und der Erregbarkeit der Myokardzelle abhängt und jede Sekunde eines Herzkreislaufstillstands die Chancen auf eine erfolgreiche Therapie senkt [159]. Autopsien werden in der Rechtsmedizin in Deutschland tendenziell eher seltener. Die Autopsie verursacht zusätzliche Kosten und muss vom Staatsanwalt initiiert werden. Post mortem Abfragen von CIED werden nie die forensische Analyse ersetzen, sollten aber vor allem in unklaren Todesfällen standardmäßig durchgeführt werden. Die Differenzierung von Unfällen und externer Gewalt sind Beispiele forensischer Fälle, bei denen eine Aggregatabfrage einen relevanten Beitrag liefern kann. Bei den 150 analysierten Fällen dieser Studie war zwar kein Hinweis auf externe Gewalt vorhanden, der hypothetische Fall externer Gewalteinwirkung macht die exakte Bestimmung des Todeszeitpunkts aber besonders relevant für die weiteren Ermittlungen. Mit einer Geräteabfrage kann durch Analyse der gespeicherten Herzrhythmusstörungen der Todeszeitpunkt möglicherweise genau bestimmt werden oder durch Interpretation der automatischen Systemüberprüfung und

patientenspezifischer Daten wie dem Aktivitätsstatus zumindest der Todestag eingegrenzt werden. Bezüglich der Todesursache ist die Geräteabfrage unspezifischer, kann aber dennoch hilfreich sein. Traten zum Beispiel bereits über längere Zeit vor dem Tod potenziell letale Herzrhythmusstörungen auf, wäre bei einem Sturz mit Todesfolge ein Unfallgeschehen eher anzunehmen als externe Gewalteinwirkung.

Die Abfrage sollte noch vor Beginn der Kühlung der Leiche erfolgen, um nicht den ERI-Modus zu triggern und dadurch Informationsverluste zu generieren. Die Abfrage sollte außerdem zeitnah und am besten vor der Autopsie erfolgen, um Artefaktsensing durch Bewegen der Leiche und Durchschneiden der Sonden zu verhindern. Artefakt-Episoden können den Episodenspeicher massiv füllen und zum Überschreiben relevanter Episoden zum Todeszeitpunkt führen. Aktuell spielt die post mortem CIED Abfrage weder in nationalen noch in internationalen Leitlinien der forensischen Medizin eine relevante Rolle, was in Anbetracht des potenziell relevanten Informationszugewinns gerade bei unklaren Fällen kritisch hinterfragt werden sollte.

Zusammenfassung

Moderne Gerätemedizin umfasst Systeme zur Diagnostik und Therapie unterschiedlicher Krankheitsbilder mit Fokus auf Herzrhythmusstörungen und die Herzinsuffizienz. Diagnostische CIED machen wichtige Therapieentscheidungen möglich, nicht nur innerhalb der Gerätemedizin, sondern auch bezüglich diverser anderer Ansatzpunkte wie Medikation oder invasive Therapien. Der BioMonitor 2-AF (Biotronik) hat sich dabei als Ereignisrekorder mit effizienten Detektionsalgorithmen bewährt.

Sowohl bradykarde als auch tachykarde Herzrhythmusstörungen können effektiv mit den entsprechenden Systemen behandelt werden. Herzschrittmacher stellen hierbei die älteste Therapieform dar. Maligne Tachykardien können durch Überstimulation oder Schockabgabe vom ICD terminiert werden. Mit der kardialen Resynchronisation werden Patienten behandelt, bei denen eine Herzinsuffizienz mit eingeschränkter systolischer LV-Funktion und asynchronem Kontraktionsablauf vorliegt. Wie alle Therapien haben auch CIED Limitationen. Ein Beispiel ist die Ansprechrate auf die kardiale Resynchronisationstherapie. Die Gründe für eine CRT-Non-Response können multifaktoriell sein, von patientenspezifischen über implantationsassoziierte Faktoren bis hin zu Programmierfehlern. Ein Eisenmangel hat sich als unabhängiger Risikofaktor für ein fehlendes Ansprechen auf die CRT gezeigt. Das reverse Remodeling wird insbesondere durch einen absoluten Eisenmangel relevant beeinträchtigt.

Zu den wichtigsten Komplikationen der kardialen implantierbaren Systeme gehören Sondendysfunktionen. Sie können Artefakt-Sensing mit fatalen Folgen verursachen. Ein typisches Artefakt ist das sogenannte Oversensing, das bei einem Leiterbruch in der Sonde selbst oder bei Isolationsdefekten von Störquellen wie der Skelettmuskulatur verursacht wird. Die schnellen Signale werden von Schrittmacher und ICD als Eigenaktion interpretiert. Es droht eine Stimulationsinhibition und bei ICD-Systemen die Initiierung inadäquater Schockabgaben. Das Procedere bei einem defekten Pace-Sense-Kanal der ICD-Sonde unterscheidet sich zwischen Deutschland, Österreich und der Schweiz, aber auch innerhalb der Länder deutlich.

Der diagnostische Nutzen der CIED endet nicht mit dem Tod des Patienten. Post mortem-Analysen können wichtige Hinweise auf Identität und die Umstände des Todes geben. Nicht zuletzt, ob das CIED-System selbst durch Fehlfunktionen einen Anteil hatte. Die regelhafte Abfrage bei unklaren Fällen in der Forensik hat sich allerdings noch nicht als Standard etabliert.

Literaturverzeichnis

1. Kusumoto, F.M., et al., *2017 HRS expert consensus statement on cardiovascular implantable electronic device lead management and extraction*. Heart Rhythm, 2017. **14**(12): p. e503-e551.
2. Giada, F., et al., *Recurrent unexplained palpitations (RUP) study comparison of implantable loop recorder versus conventional diagnostic strategy*. J Am Coll Cardiol, 2007. **49**(19): p. 1951-6.
3. Sanna, T., et al., *Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation*. N Engl J Med, 2014. **370**(26): p. 2478-86.
4. Sulke, N., et al., *The benefit of a remotely monitored implantable loop recorder as a first line investigation in unexplained syncope: the EaSyAS II trial*. Europace, 2016. **18**(6): p. 912-8.
5. Bloch Thomsen, P.E., et al., *Long-term recording of cardiac arrhythmias with an implantable cardiac monitor in patients with reduced ejection fraction after acute myocardial infarction: the Cardiac Arrhythmias and Risk Stratification After Acute Myocardial Infarction (CARISMA) study*. Circulation, 2010. **122**(13): p. 1258-64.
6. Pecha, S., et al., *Implantable loop recorder monitoring after concomitant surgical ablation for atrial fibrillation (AF): insights from more than 200 continuously monitored patients*. Heart Vessels, 2016. **31**(8): p. 1347-53.
7. Kapa, S., et al., *Assessing arrhythmia burden after catheter ablation of atrial fibrillation using an implantable loop recorder: the ABACUS study*. J Cardiovasc Electrophysiol, 2013. **24**(8): p. 875-81.
8. Brignole, M., et al., *2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope*. Eur Heart J, 2018. **39**(21): p. 1883-1948.
9. Da Costa, A., et al., *Clinical impact of the implantable loop recorder in patients with isolated syncope, bundle branch block and negative workup: a randomized multicentre prospective study*. Arch Cardiovasc Dis, 2013. **106**(3): p. 146-54.
10. Brignole, M., et al., *Mechanism of syncope in patients with bundle branch block and negative electrophysiological test*. Circulation, 2001. **104**(17): p. 2045-50.
11. Moya, A., et al., *Diagnosis, management, and outcomes of patients with syncope and bundle branch block*. Eur Heart J, 2011. **32**(12): p. 1535-41.
12. Zaidi, A., et al., *Misdiagnosis of epilepsy: many seizure-like attacks have a cardiovascular cause*. J Am Coll Cardiol, 2000. **36**(1): p. 181-4.
13. Ho, R.T., et al., *Generalized tonic-clonic seizures detected by implantable loop recorder devices: diagnosing more than cardiac arrhythmias*. Heart Rhythm, 2006. **3**(7): p. 857-61.
14. Petkar, S., et al., *Prolonged implantable electrocardiographic monitoring indicates a high rate of misdiagnosis of epilepsy--REVISE study*. Europace, 2012. **14**(11): p. 1653-60.
15. Maggi, R., et al., *Additional diagnostic value of implantable loop recorder in patients with initial diagnosis of real or apparent transient loss of consciousness of uncertain origin*. Europace, 2014. **16**(8): p. 1226-30.
16. Farwell, D.J., N. Freemantle, and N. Sulke, *The clinical impact of implantable loop recorders in patients with syncope*. Eur Heart J, 2006. **27**(3): p. 351-6.
17. Krahn, A.D., et al., *Randomized assessment of syncope trial: conventional diagnostic testing versus a prolonged monitoring strategy*. Circulation, 2001. **104**(1): p. 46-51.

18. Podoleanu, C., et al., *Early use of an implantable loop recorder in syncope evaluation: a randomized study in the context of the French healthcare system (FRESH study)*. Arch Cardiovasc Dis, 2014. **107**(10): p. 546-52.
19. Edvardsson, N., et al., *Unexplained syncope: implications of age and gender on patient characteristics and evaluation, the diagnostic yield of an implantable loop recorder, and the subsequent treatment*. Clin Cardiol, 2014. **37**(10): p. 618-25.
20. Edvardsson, N., et al., *Costs of unstructured investigation of unexplained syncope: insights from a micro-costing analysis of the observational PICTURE registry*. Europace, 2015. **17**(7): p. 1141-8.
21. Hindricks, G., et al., *Implant-based multiparameter telemonitoring of patients with heart failure (IN-TIME): a randomised controlled trial*. Lancet, 2014. **384**(9943): p. 583-590.
22. Varma, N., et al., *Efficacy and safety of automatic remote monitoring for implantable cardioverter-defibrillator follow-up: the Lumos-T Safely Reduces Routine Office Device Follow-up (TRUST) trial*. Circulation, 2010. **122**(4): p. 325-32.
23. Chorin, E., et al., *Comparison of the Effect of Atrial Fibrillation Detection Algorithms in Patients With Cryptogenic Stroke Using Implantable Loop Recorders*. Am J Cardiol, 2020. **129**: p. 25-29.
24. Elmqvist, *Implantable pacemaker for the heart*. 1959.
25. Brignole, M., 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)*. Eur Heart J, 2013. **34**(29): p. 2281-329.
26. Chinitz, L., et al., *Accelerometer-based atrioventricular synchronous pacing with a ventricular leadless pacemaker: Results from the Micra atrioventricular feasibility studies*. Heart Rhythm, 2018. **15**(9): p. 1363-1371.
27. Garweg, C., et al., *Predictors of atrial mechanical sensing and atrioventricular synchrony with a leadless ventricular pacemaker: Results from the MARVEL 2 Study*. Heart Rhythm, 2020. **17**(12): p. 2037-2045.
28. Mirowski, M., et al., *Termination of Malignant Ventricular Arrhythmias with an Implanted Automatic Defibrillator in Human Beings*. New England Journal of Medicine, 1980. **303**(6): p. 322-324.
29. Suthahar, N., et al., *From Inflammation to Fibrosis-Molecular and Cellular Mechanisms of Myocardial Tissue Remodelling and Perspectives on Differential Treatment Opportunities*. Curr Heart Fail Rep, 2017. **14**(4): p. 235-250.
30. Barold, S.S., A. Ilercil, and B. Herweg, *Echocardiographic optimization of the atrioventricular and interventricular intervals during cardiac resynchronization*. Europace, 2008. **10 Suppl 3**: p. iii88-95.
31. Dirkx, E., P.A. da Costa Martins, and L.J. De Windt, *Regulation of fetal gene expression in heart failure*. Biochim Biophys Acta, 2013. **1832**(12): p. 2414-24.
32. Khan, F.Z., et al., *Targeted left ventricular lead placement to guide cardiac resynchronization therapy: the TARGET study: a randomized, controlled trial*. J Am Coll Cardiol, 2012. **59**(17): p. 1509-18.
33. Kronborg, M.B., et al., *An anterior left ventricular lead position is associated with increased mortality and non-response in cardiac resynchronization therapy*. Int J Cardiol, 2016. **222**: p. 157-162.
34. Ponikowski, P., et al., *2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with*

- the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC.* Eur Heart J, 2016. **37**(27): p. 2129-2200.
35. Abraham, W.T., et al., *Cardiac resynchronization in chronic heart failure.* N Engl J Med, 2002. **346**(24): p. 1845-53.
 36. Zareba, W., et al., *Effectiveness of Cardiac Resynchronization Therapy by QRS Morphology in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT).* Circulation, 2011. **123**(10): p. 1061-72.
 37. Goldenberg, I., et al., *Survival with cardiac-resynchronization therapy in mild heart failure.* N Engl J Med, 2014. **370**(18): p. 1694-701.
 38. Sohaib, S.M., et al., *Opportunity to increase life span in narrow QRS cardiac resynchronization therapy recipients by deactivating ventricular pacing: evidence from randomized controlled trials.* JACC Heart Fail, 2015. **3**(4): p. 327-36.
 39. Cleland, J.G., et al., *The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure.* N Engl J Med, 2005. **352**(15): p. 1539-49.
 40. Tang, A.S., et al., *Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure.* N Engl J Med, 2010. **363**(25): p. 2385-95.
 41. Cleland, J.G., et al., *An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure.* Eur Heart J, 2013. **34**(46): p. 3547-56.
 42. Bristow, M.R., et al., *Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure.* N Engl J Med, 2004. **350**(21): p. 2140-50.
 43. Cleland, J.G., et al., *Longer-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure [the CARDiac RESynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial extension phase].* Eur Heart J, 2006. **27**(16): p. 1928-32.
 44. Curtis, A.B., et al., *Biventricular pacing for atrioventricular block and systolic dysfunction.* N Engl J Med, 2013. **368**(17): p. 1585-93.
 45. Khurshid, S., et al., *Incidence and predictors of right ventricular pacing-induced cardiomyopathy.* Heart Rhythm, 2014. **11**(9): p. 1619-25.
 46. Kiehl, E.L., 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, 2016. **13**(12): p. 2272-2278.
 47. Brignole, M., et al., *Cardiac resynchronization therapy in patients undergoing atrioventricular junction ablation for permanent atrial fibrillation: a randomized trial.* Eur Heart J, 2011. **32**(19): p. 2420-9.
 48. Stavrakis, S., P. Garabelli, and D.W. Reynolds, *Cardiac resynchronization therapy after atrioventricular junction ablation for symptomatic atrial fibrillation: a meta-analysis.* Europace, 2012. **14**(10): p. 1490-7.
 49. Doshi, R.N., et al., *Left ventricular-based cardiac stimulation post AV nodal ablation evaluation (the PAVE study).* J Cardiovasc Electrophysiol, 2005. **16**(11): p. 1160-5.
 50. Auricchio, A. and F.W. Prinzen, *Non-responders to cardiac resynchronization therapy: the magnitude of the problem and the issues.* Circ J, 2011. **75**(3): p. 521-7.
 51. Prinzen, F.W., K. Vernooij, and A. Auricchio, *Cardiac resynchronization therapy: state-of-the-art of current applications, guidelines, ongoing trials, and areas of controversy.* Circulation, 2013. **128**(22): p. 2407-18.
 52. Ypenburg, C., et al., *Noninvasive imaging in cardiac resynchronization therapy--part 1: selection of patients.* Pacing Clin Electrophysiol, 2008. **31**(11): p. 1475-99.

53. Mullens, W., et al., *Insights from a cardiac resynchronization optimization clinic as part of a heart failure disease management program*. J Am Coll Cardiol, 2009. **53**(9): p. 765-73.
54. Cheng, A., S.R. Landman, and R.W. Stadler, *Reasons for loss of cardiac resynchronization therapy pacing: insights from 32 844 patients*. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2012. **5**(5): p. 884-8.
55. Hayes, D.L., et al., *Cardiac resynchronization therapy and the relationship of percent biventricular pacing to symptoms and survival*. Heart Rhythm, 2011. **8**(9): p. 1469-75.
56. Klip, I.T., et al., *Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis*. Am Heart J, 2013. **165**(4): p. 575-582.e3.
57. Nanas, J.N., et al., *Etiology of anemia in patients with advanced heart failure*. J Am Coll Cardiol, 2006. **48**(12): p. 2485-9.
58. Levi, S. and E. Rovida, *The role of iron in mitochondrial function*. Biochim Biophys Acta, 2009. **1790**(7): p. 629-36.
59. Jankowska, E.A., et al., *Iron deficiency predicts impaired exercise capacity in patients with systolic chronic heart failure*. J Card Fail, 2011. **17**(11): p. 899-906.
60. Enjuanes, C., et al., *Iron deficiency and health-related quality of life in chronic heart failure: results from a multicenter European study*. Int J Cardiol, 2014. **174**(2): p. 268-75.
61. Rangel, I., et al., *Iron deficiency status irrespective of anemia: a predictor of unfavorable outcome in chronic heart failure patients*. Cardiology, 2014. **128**(4): p. 320-6.
62. Yeo, T.J., et al., *Iron deficiency in a multi-ethnic Asian population with and without heart failure: prevalence, clinical correlates, functional significance and prognosis*. Eur J Heart Fail, 2014. **16**(10): p. 1125-32.
63. Lund, L.H., *Complex relationships between co-morbidity, outcomes, and treatment effect in heart failure*. Eur J Heart Fail, 2018. **20**(3): p. 511-513.
64. Okonko, D.O., et al., *Effect of intravenous iron sucrose on exercise tolerance in anemic and nonanemic patients with symptomatic chronic heart failure and iron deficiency FERRIC-HF: a randomized, controlled, observer-blinded trial*. J Am Coll Cardiol, 2008. **51**(2): p. 103-12.
65. Anker, S.D., et al., *Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency*. N Engl J Med, 2009. **361**(25): p. 2436-48.
66. Ponikowski, P., et al., *Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency†*. Eur Heart J, 2015. **36**(11): p. 657-68.
67. van Veldhuisen, D.J., et al., *Effect of Ferric Carboxymaltose on Exercise Capacity in Patients With Chronic Heart Failure and Iron Deficiency*. Circulation, 2017. **136**(15): p. 1374-1383.
68. Martens, P., et al., *Impact of Iron Deficiency on Response to and Remodeling After Cardiac Resynchronization Therapy*. Am J Cardiol, 2017. **119**(1): p. 65-70.
69. Bojarczuk, J., et al., *Iron deficiency in heart failure: Impact on response to cardiac resynchronization therapy*. Int J Cardiol, 2016. **222**: p. 133-134.
70. Padeletti, L., et al., *Critical appraisal of cardiac implantable electronic devices: complications and management*. Med Devices (Auckl), 2011. **4**: p. 157-67.
71. Kawada, S., et al., *Comparison of longevity and clinical outcomes of implantable cardioverter-defibrillator leads among manufacturers*. Heart Rhythm, 2017. **14**(10): p. 1496-1503.

72. Kleemann, T., et al., *Annual rate of transvenous defibrillation lead defects in implantable cardioverter-defibrillators over a period of >10 years*. *Circulation*, 2007. **115**(19): p. 2474-80.
73. Swerdlow, C.D., G. Kalahasty, and K.A. Ellenbogen, *Implantable Cardiac Defibrillator Lead Failure and Management*. *J Am Coll Cardiol*, 2016. **67**(11): p. 1358-68.
74. Hauser, R.G., et al., *Early failure of a small-diameter high-voltage implantable cardioverter-defibrillator lead*. *Heart Rhythm*, 2007. **4**(7): p. 892-6.
75. Providência, R., et al., *Transvenous Implantable Cardioverter-Defibrillator (ICD) Lead Performance: A Meta-Analysis of Observational Studies*. *J Am Heart Assoc*, 2015. **4**(11).
76. Dorwarth, U., et al., *Transvenous defibrillation leads: high incidence of failure during long-term follow-up*. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2003. **14**(1): p. 38-43.
77. Holubec, T., et al., *Does implantation technique influence lead failure?* *Acta Cardiol*, 2015. **70**(5): p. 581-6.
78. Krahn, A.D., et al., *Outcome of the Fidelis implantable cardioverter-defibrillator lead advisory: a report from the Canadian Heart Rhythm Society Device Advisory Committee*. *Heart Rhythm*, 2008. **5**(5): p. 639-42.
79. Parkash, R., et al., *Insight into the mechanism of failure of the Riata lead under advisory*. *Heart Rhythm*, 2015. **12**(3): p. 574-579.
80. Burri, H. and C. Combescure, *Management of recalled implantable cardioverter-defibrillator leads at generator replacement: a decision analysis model for Fidelis leads*. *Europace*, 2014. **16**(8): p. 1210-7.
81. Lin, G., et al., *Severe symptomatic tricuspid valve regurgitation due to permanent pacemaker or implantable cardioverter-defibrillator leads*. *J Am Coll Cardiol*, 2005. **45**(10): p. 1672-5.
82. Polewczyk, A., et al., *Lead dependent tricuspid dysfunction: Analysis of the mechanism and management in patients referred for transvenous lead extraction*. *Cardiol J*, 2013. **20**(4): p. 402-10.
83. Wollmann, C.G., et al., *Incidence of complications in patients with implantable cardioverter/defibrillator who receive additional transvenous pace/sense leads*. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2005. **28**(8): p. 795-800.
84. Scott, P.A., et al., *Is the use of an additional pace/sense lead the optimal strategy for the avoidance of lead extraction in defibrillation lead failure? A single-centre experience*. *Europace*, 2010. **12**(4): p. 522-6.
85. Buiten, M.S., et al., *How adequate are the current methods of lead extraction? A review of the efficiency and safety of transvenous lead extraction methods*. *Europace*, 2015. **17**(5): p. 689-700.
86. Bongiorni, M.G., et al., *2018 EHRA expert consensus statement on lead extraction: recommendations on definitions, endpoints, research trial design, and data collection requirements for clinical scientific studies and registries: endorsed by APHRS/HRS/LAHRs*. *Europace*, 2018. **20**(7): p. 1217.
87. Napp, A., et al., *Electromagnetic interference with implantable cardioverter-defibrillators at power frequency: an in vivo study*. *Circulation*, 2014. **129**(4): p. 441-50.
88. Napp, A., et al., *Are patients with cardiac implants protected against electromagnetic interference in daily life and occupational environment?* *Eur Heart J*, 2015. **36**(28): p. 1798-804.

89. Beinart, R. and S. Nazarian, *Effects of external electrical and magnetic fields on pacemakers and defibrillators: from engineering principles to clinical practice*. *Circulation*, 2013. **128**(25): p. 2799-809.
90. Hayes, D.L., et al., *Interference with cardiac pacemakers by cellular telephones*. *N Engl J Med*, 1997. **336**(21): p. 1473-9.
91. Wilke, A., et al., *Influence of D-net (European GSM-Standard) cellular phones on pacemaker function in 50 patients with permanent pacemakers*. *Pacing Clin Electrophysiol*, 1996. **19**(10): p. 1456-8.
92. Bassen, H.I., H.J. Moore, and P.S. Ruggera, *Cellular phone interference testing of implantable cardiac defibrillators in vitro*. *Pacing Clin Electrophysiol*, 1998. **21**(9): p. 1709-15.
93. Hekmat, K., et al., *Interference by cellular phones with permanent implanted pacemakers: an update*. *Europace*, 2004. **6**(4): p. 363-9.
94. Naegeli, B., et al., *Intermittent pacemaker dysfunction caused by digital mobile telephones*. *J Am Coll Cardiol*, 1996. **27**(6): p. 1471-7.
95. Amasyali, B. and A. Kilic, *Inappropriate implantable cardioverter-defibrillator shocks and signal jammers: first report of a new interference*. *Int J Cardiol*, 2014. **176**(3): p. e96-7.
96. Akhtar, M., et al., *Electromagnetic interference with implantable cardioverter defibrillators causing inadvertent shock: case report and review of current literature*. *Clin Med Insights Cardiol*, 2014. **8**: p. 63-6.
97. O'Dea, S., *Forecast number of mobile users worldwide from 2020 to 2024*. 2020.
98. Shu, C., *Smartwatch shipments grew during the first quarter of 2020, with Apple Watch still in first place*. 2020.
99. Dörr, M., et al., *The WATCH AF Trial: SmartWATCHes for Detection of Atrial Fibrillation*. *JACC Clin Electrophysiol*, 2019. **5**(2): p. 199-208.
100. Trigano, A., et al., *Reliability of electromagnetic filters of cardiac pacemakers tested by cellular telephone ringing*. *Heart Rhythm*, 2005. **2**(8): p. 837-41.
101. Ismail, M.M., et al., *Third-generation mobile phones (UMTS) do not interfere with permanent implanted pacemakers*. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2010. **33**(7): p. 860-4.
102. Sinha, S.K., et al., *Clinical Inferences of Cardiovascular Implantable Electronic Device Analysis at Autopsy*. *J Am Coll Cardiol*, 2016. **68**(12): p. 1255-64.
103. Tseng, Z.H., et al., *Sudden Death in Patients With Cardiac Implantable Electronic Devices*. *JAMA Intern Med*, 2015. **175**(8): p. 1342-50.
104. Yu, C.M., et al., *Intrathoracic impedance monitoring in patients with heart failure: correlation with fluid status and feasibility of early warning preceding hospitalization*. *Circulation*, 2005. **112**(6): p. 841-8.
105. Mauf, S., et al., *Why We Need Postmortem Analysis of Cardiac Implantable Electronic Devices*. *J Forensic Sci*, 2016. **61**(4): p. 988-92.
106. Dolinak, D. and J. Guileyardo, *Automatic implantable cardioverter defibrillator rhythm strip data as used in interpretation of a motor vehicle accident*. *Am J Forensic Med Pathol*, 2001. **22**(3): p. 256-60.
107. Saint-Martin, P., et al., *Pacemaker/defibrillator evaluation at Los Angeles County Department of Coroner**. *J Forensic Sci*, 2008. **53**(5): p. 1160-5.
108. Kirkpatrick, J.N., et al., *Postmortem interrogation and retrieval of implantable pacemakers and defibrillators: a survey of morticians and patients*. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2007. **18**(5): p. 478-82.

109. Lacour, P., et al., *Performance of the New BioMonitor 2-AF Insertable Cardiac Monitoring System: Can Better be Worse?* Pacing Clin Electrophysiol, 2017. **40**(5): p. 516-526.
110. Lacour, P., et al., *The effect of iron deficiency on cardiac resynchronization therapy: results from the RIDE-CRT Study.* ESC Heart Fail, 2020. **7**(3): p. 1072-1084.
111. Lacour, P., et al., *What physicians do in case of a failure of the pace-sense part of a defibrillation lead : Survey in Germany, Austria and Switzerland.* Herz, 2020. **45**(4): p. 362-368.
112. Lacour, P., et al., *Are Contemporary Smartwatches and Mobile Phones Safe for Patients With Cardiovascular Implantable Electronic Devices?* JACC Clin Electrophysiol, 2020. **6**(9): p. 1158-1166.
113. Lacour, P., et al., *Cardiac Implantable Electronic Device Interrogation at Forensic Autopsy: An Underestimated Resource?* Circulation, 2018. **137**(25): p. 2730-2740.
114. Ip, J., et al., *Accuracy of arrhythmia detection in implantable cardiac monitors: A prospective randomized clinical trial comparing Reveal LINQ and Confirm Rx.* Pacing Clin Electrophysiol, 2020. **43**(11): p. 1344-1350.
115. Sanders, P., et al., *Performance of a new atrial fibrillation detection algorithm in a miniaturized insertable cardiac monitor: Results from the Reveal LINQ Usability Study.* Heart Rhythm, 2016. **13**(7): p. 1425-30.
116. Pürerfellner, H., et al., *P-wave evidence as a method for improving algorithm to detect atrial fibrillation in insertable cardiac monitors.* Heart Rhythm, 2014. **11**(9): p. 1575-83.
117. Piorkowski, C., et al., *Clinical evaluation of a small implantable cardiac monitor with a long sensing vector.* Pacing Clin Electrophysiol, 2019. **42**(7): p. 1038-1046.
118. Hindricks, G., et al., *2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS).* Eur Heart J, 2021. **42**(5): p. 373-498.
119. Kawashima, A., et al., *Investigation of optimal position for implantable loop recorders by potential mapping with Reveal DX.* J Arrhythm, 2015. **31**(3): p. 130-6.
120. Gunda, S., et al., *Initial real world experience with a novel insertable (Reveal LinQ(@Medtronic)) compared to the conventional (Reveal XT(@Medtronic)) implantable loop recorder at a tertiary care center - Points to ponder!* Int J Cardiol, 2015. **191**: p. 58-63.
121. Awad, K., et al., *BioMonitor 2 in-office setting insertion safety and feasibility evaluation with device functionality assessment: results from the prospective cohort BioInsight study.* BMC Cardiovasc Disord, 2020. **20**(1): p. 171.
122. Afzal, M.R., et al., *Incidence of false-positive transmissions during remote rhythm monitoring with implantable loop recorders.* Heart Rhythm, 2020. **17**(1): p. 75-80.
123. Young, J.B., et al., *Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial.* Jama, 2003. **289**(20): p. 2685-94.
124. Linde, C., et al., *Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms.* J Am Coll Cardiol, 2008. **52**(23): p. 1834-1843.
125. Moss, A.J., et al., *Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events.* N Engl J Med, 2009. **361**(14): p. 1329-38.
126. Fornwalt, B.K., et al., *Agreement is poor among current criteria used to define response to cardiac resynchronization therapy.* Circulation, 2010. **121**(18): p. 1985-91.

127. Kleijn, S.A., et al., *A meta-analysis of left ventricular dyssynchrony assessment and prediction of response to cardiac resynchronization therapy by three-dimensional echocardiography*. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2012. **13**(9): p. 763-75.
128. Bleeker, G.B., et al., *Clinical versus echocardiographic parameters to assess response to cardiac resynchronization therapy*. Am J Cardiol, 2006. **97**(2): p. 260-3.
129. Huttin, O., et al., *Prediction of Left Ventricular Remodeling after a Myocardial Infarction: Role of Myocardial Deformation: A Systematic Review and Meta-Analysis*. PLoS One, 2016. **11**(12): p. e0168349.
130. Kalam, K., P. Otahal, and T.H. Marwick, *Prognostic implications of global LV dysfunction: a systematic review and meta-analysis of global longitudinal strain and ejection fraction*. Heart, 2014. **100**(21): p. 1673-80.
131. Agnetti, G., et al., *Modulation of mitochondrial proteome and improved mitochondrial function by biventricular pacing of dyssynchronous failing hearts*. Circ Cardiovasc Genet, 2010. **3**(1): p. 78-87.
132. Wang, S.B., et al., *Redox regulation of mitochondrial ATP synthase: implications for cardiac resynchronization therapy*. Circ Res, 2011. **109**(7): p. 750-7.
133. Jankowska, E.A. and P. Ponikowski, *Molecular changes in myocardium in the course of anemia or iron deficiency*. Heart Fail Clin, 2010. **6**(3): p. 295-304.
134. Dong, F., et al., *Dietary iron deficiency induces ventricular dilation, mitochondrial ultrastructural aberrations and cytochrome c release: involvement of nitric oxide synthase and protein tyrosine nitration*. Clin Sci (Lond), 2005. **109**(3): p. 277-86.
135. Anker, S.D., et al., *Effects of ferric carboxymaltose on hospitalisations and mortality rates in iron-deficient heart failure patients: an individual patient data meta-analysis*. Eur J Heart Fail, 2018. **20**(1): p. 125-133.
136. Martens, P., et al., *Rationale and design of the IRON-CRT trial: effect of intravenous ferric carboxymaltose on reverse remodelling following cardiac resynchronization therapy*. ESC Heart Fail, 2019. **6**(6): p. 1208-1215.
137. Eckstein, J., et al., *Necessity for surgical revision of defibrillator leads implanted long-term: causes and management*. Circulation, 2008. **117**(21): p. 2727-33.
138. Wollmann, C.G., et al., *Two different therapeutic strategies in ICD lead defects: additional combined lead versus replacement of the lead*. J Cardiovasc Electrophysiol, 2007. **18**(11): p. 1172-7.
139. Higgins, J.V., et al., *Safety and outcomes of magnetic resonance imaging in patients with abandoned pacemaker and defibrillator leads*. Pacing Clin Electrophysiol, 2014. **37**(10): p. 1284-90.
140. Austin, C.O., et al., *Retained cardiac implantable electronic device fragments are not associated with magnetic resonance imaging safety issues, morbidity, or mortality after orthotopic heart transplant*. Am Heart J, 2017. **190**: p. 46-53.
141. Padmanabhan, D., et al., *Safety of magnetic resonance imaging in patients with legacy pacemakers and defibrillators and abandoned leads*. Heart Rhythm, 2018. **15**(2): p. 228-233.
142. Hauser, R.G., D. McGriff, and L.K. Retel, *Riata implantable cardioverter-defibrillator lead failure: analysis of explanted leads with a unique insulation defect*. Heart Rhythm, 2012. **9**(5): p. 742-9.
143. Leong, D.P. and L. van Erven, *Unrecognized failure of a narrow caliber defibrillation lead: the role of defibrillation threshold testing in identifying an unprotected individual*. Pacing Clin Electrophysiol, 2012. **35**(6): p. e154-5.
144. Wutzler, A., et al., *Near-Fatal ICD Lead Dysfunction with Implications for ICD Testing*. Pacing Clin Electrophysiol, 2016. **39**(1): p. 105-6.

145. Shah, P., et al., *Failure to deliver therapy by a Riata Lead with internal wire externalization and normal electrical parameters during routine interrogation.* J Cardiovasc Electrophysiol, 2013. **24**(1): p. 94-6.
146. Hauser, R.G., et al., *Deaths caused by the failure of Riata and Riata ST implantable cardioverter-defibrillator leads.* Heart Rhythm, 2012. **9**(8): p. 1227-35.
147. Swerdlow, C.D., et al., *Downloadable software algorithm reduces inappropriate shocks caused by implantable cardioverter-defibrillator lead fractures: a prospective study.* Circulation, 2010. **122**(15): p. 1449-55.
148. Zimmern, S.H., et al., *Characteristics and clinical effects of myopotential signals in a unipolar DDD pacemaker population.* Pacing Clin Electrophysiol, 1986. **9**(6): p. 1019-25.
149. Fetter, J., G.L. Bobeldyk, and F.J. Engman, *The clinical incidence and significance of myopotential sensing with unipolar pacemakers.* Pacing Clin Electrophysiol, 1984. **7**(5): p. 871-81.
150. Seckler, T., et al., *Effect of lead position and orientation on electromagnetic interference in patients with bipolar cardiovascular implantable electronic devices.* Europace, 2017. **19**(2): p. 319-328.
151. Toivonen, L., et al., *The influence of elevated 50 Hz electric and magnetic fields on implanted cardiac pacemakers: the role of the lead configuration and programming of the sensitivity.* Pacing Clin Electrophysiol, 1991. **14**(12): p. 2114-22.
152. Knops, R.E., et al., *Subcutaneous or Transvenous Defibrillator Therapy.* N Engl J Med, 2020. **383**(6): p. 526-536.
153. Burri, H., et al., *Low risk of electromagnetic interference between smartphones and contemporary implantable cardioverter defibrillators.* Europace, 2016. **18**(5): p. 726-31.
154. Greenberg, J.C., M.R. Altawil, and G. Singh, *Letter to the Editor; Lifesaving Therapy Inhibition by Phones Containing Magnets.* Heart Rhythm.
155. Panidis, I.P. and J. Morganroth, *Sudden death in hospitalized patients: cardiac rhythm disturbances detected by ambulatory electrocardiographic monitoring.* J Am Coll Cardiol, 1983. **2**(5): p. 798-805.
156. Bayés de Luna, A., P. Coumel, and J.F. Leclercq, *Ambulatory sudden cardiac death: mechanisms of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases.* Am Heart J, 1989. **117**(1): p. 151-9.
157. Das, D.K. and N. Maulik, *Bioenergetics, ischemic contracture and reperfusion injury.* Exs, 1996. **76**: p. 155-73.
158. Moubarak, J.B., et al., *High dispersion of ventricular repolarization after an implantable defibrillator shock predicts induction of ventricular fibrillation as well as unsuccessful defibrillation.* J Am Coll Cardiol, 2000. **35**(2): p. 422-7.
159. Niemann, J.T. and C.B. Cairns, *Hyperkalemia and ionized hypocalcemia during cardiac arrest and resuscitation: possible culprits for postcountershock arrhythmias?* Ann Emerg Med, 1999. **34**(1): p. 1-7.
160. Reiter, M.J. and D.E. Mann, *Sensing and tachyarrhythmia detection problems in implantable cardioverter defibrillators.* J Cardiovasc Electrophysiol, 1996. **7**(6): p. 542-58.
161. Moss, A.J., et al., *Reduction in inappropriate therapy and mortality through ICD programming.* N Engl J Med, 2012. **367**(24): p. 2275-83.
162. Gasparini, M., et al., *Effect of long-detection interval vs standard-detection interval for implantable cardioverter-defibrillators on antitachycardia pacing and shock delivery: the ADVANCE III randomized clinical trial.* Jama, 2013. **309**(18): p. 1903-11.

163. Ellenbogen, K.A., *Letter to the editor*. N Engl J Med, 2012.
164. Thøgersen, A.M., et al., *Failure to Treat Life-Threatening Ventricular Tachyarrhythmias in Contemporary Implantable Cardioverter-Defibrillators: Implications for Strategic Programming*. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2017. **10**(9): p. e005305.

Danksagung

Mein Dank geht an

Florian Blaschke, der mich als Mentor wissenschaftlich und in der Klinik immer unterstützt hat.

Meine Eltern, die jederzeit für mich da waren.

Nicoletta Powroslo, die mir durchgehend emotional und mit Rat und Tat zur Seite stand.

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.

01.04.2021

Datum

Unterschrift