

Aus dem Fachbereich 2 - Klinische Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes  
Klinik für Innere Medizin III  
Kardiologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin  
Direktor: Prof. Dr. med. M. Böhm  
Homburg

**Nutzbarkeit eines Algorithmus  
zur Vermeidung unnötiger Kammerstimulation (AAI-SafeR)  
in der  
Langzeit-Therapie von Sinusknotensyndrom und paroxysmale AV-Block  
(Analyse an 158 Schrittmacherträgern)**

*Doktorarbeit zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität des Saarlandes  
2010*

vorgelegt von:

Julia Simone Großmann-Linn, geb. 23.09.1982 in Frankfurt am Main

Für Lena-Luisa

## INHALTSVERZEICHNIS

1	ZUSAMMENFASSUNG.....	1
1.1	Zusammenfassung auf Deutsch .....	1
1.2	Summary.....	4
2	EINFÜHRUNG .....	7
3	METHODIK .....	13
3.1	Beschreibung des Algorithmus.....	13
3.2	Holterfunktion des Schrittmachers.....	17
3.3	Patienten.....	18
3.4	Datenakquisition .....	25
3.5	Statistische Methoden.....	25
4	ERGEBNISSE .....	26
4.1	Mittlere Beobachtungszeiten .....	26
4.2	Verlust der AAI-safeR-Funktion.....	26
4.2.1	Übersicht.....	26
4.2.2	Kaplan-Meier-Statistik.....	29
4.3	IEGMs.....	35
4.4	Prädiktoren für den Verlust der AAI-SafeR-Funktion.....	39
4.4.1	Gesamtes Patientenkollektiv .....	40
4.4.2	Patienten mit Sinusknotensyndrom.....	42
4.4.3	Patienten mit Sinusknotensyndrom und AV-Überleitungsstörung.....	43
4.5	Exakter Fisher-Test.....	44
5	DISKUSSION .....	45
5.1	Ziel des AAI-safeR-Algorithmus .....	45
5.2	Patienten mit Sinusknotensyndrom .....	45
5.3	Patienten mit paroxysmaler AV-Blockierung.....	51
5.4	Unphysiologischer AV-Block 1.Grades .....	57
5.5	Gesamtergebnis aller Patienten.....	58
5.6	Limitationen .....	60
5.7	Schlussfolgerungen.....	61
6	LITERATURVERZEICHNIS .....	63
7	ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....	69
8	TABELLENVERZEICHNIS.....	71

9	ANHANG .....	72
9.1	Tabelle Datenakquisition .....	72
9.2	Abkürzungsverzeichnis .....	74
10	DANKSAGUNG .....	76
11	LEBENS LAUF .....	77

# 1 ZUSAMMENFASSUNG

## 1.1 Zusammenfassung auf Deutsch

### Hintergrund:

In den letzten Jahren werden Herzschrittmacher nicht nur aus anti-bradykarder, sondern auch aus hämodynamischer Indikation heraus implantiert. In diesem Zusammenhang wurden in vielen Studien die Auswirkungen der Ventrikelstimulation auf die Entwicklung von Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern sowie auf das Überleben der Patienten untersucht. Als Ergebnis zeigte sich in fast allen Fällen eine durch Kammerstimulation bedingte Asynchronität der Ventrikel und eine Verschlechterung der linksventrikulären Funktion, die zu oben genannten Problemen führen kann. Daraus erschließt sich die Empfehlung einer konsequenten Vermeidung der ventrikulären Stimulation, wenn immer möglich.

### Zielsetzung:

Diese Studie hatte als Ziel, die Überlegenheit eines neuen „Minimal Ventricular Pacing“-Algorithmus, genannt AAI-safeR, gegenüber herkömmlichen AAI-Schrittmachern zu zeigen. Dieser funktioniert bei intakter AV-Leitung im Wesentlichen wie ein reiner Vorhofschrirtmacher, überwacht im Unterschied zu letztgenanntem aber dauerhaft die ventrikuläre Eigenaktivität des Patienten und ist zudem dazu fähig, unterschiedliche Grade von AV-Überleitungsstörungen oder Asystolien zu diagnostizieren und in den dann sicheren DDD-Modus umzuschalten.

### Methoden:

Für diese retrospektive Studie wurden die Daten von 158 Patienten im Alter von 3 bis 96 Jahren ausgewertet, bei denen zwischen 2003 und 2005 der Schrittmacher „Symphony“ mit dem Modus „AAI-safeR“ im Universitätsklinikum Homburg/Saar implantiert wurde. Das Follow-up betrug zwischen 6 und 60 Monaten. Es ließen sich 2 Gruppen mit unterschiedlicher Indikationsstellung differenzieren:

1. Patienten mit Sinusknotensyndrom (SSS) [alleinige Sinusbradykardie (1A) und Bradykardie-Tachykardie-Syndrom (BTS; 1B)] , n=80
2. Patienten mit dokumentierter (2A) oder vermuteter (2B) paroxysmaler AV-Überleitungsstörung (Schenkelblock oder bifaszikulärem Block mit rezidivierenden Synkopen), n=39

Sondergruppen waren Patienten mit Sinusknotensyndrom und AV-Überleitungsstörungen (n=32) und Patienten mit ungeklärten Synkopen (n=7).

Die Patienten wurden innerhalb der Gruppen und Untergruppen mit Hilfe von statistischen Methoden hinsichtlich des dauerhaften Verbleibens im AAIsafeR-Modus, des temporären oder permanenten Umschaltens in den Zweikammer-Modus, der Zeit bis dahin und der Gründe dafür sowie des Auftretens von Prädiktoren für einen Algorithmus-Wechsel untersucht.

### Ergebnisse:

Innerhalb einer mittleren Beobachtungszeit von 35,3 Monaten haben 65 der 158 Patienten (41,1%) den AAIsafeR-Algorithmus nach durchschnittlich 11,9 Monaten dauerhaft verloren, 26 von diesen (40%) bereits innerhalb der ersten 6 Monate. Im Vergleich zur Gruppe ohne wurde die Gruppe mit Modus-Wechsel nach DDD häufiger ventrikulär (38,6% vs. 9%) und weniger atrial (44,7% vs. 69%) stimuliert.

Die Gründe hierfür waren innerhalb der einzelnen Gruppen verschieden:

35,1% der Patienten der Gruppe 1 (n=28) haben im Laufe der Beobachtungszeit den AAIsafeR-Algorithmus verloren, davon 53,6% aufgrund von Vorhofflimmern (n=15) und 32,1% aufgrund von AV-Blockierungen (n=9). Die Untergruppenanalyse ergab, dass 28,2% der Patienten aus 1A (n=11) und 41,5 % aus 1B (n=17) in den DDD-Modus umgeschaltet wurden. Dennoch gibt es statistisch gesehen keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Umschaltgründe zwischen den Untergruppe 1A und 1B ( $p > 0,05$ ).

In der Gruppe 2 haben 54,3% der 35 Patienten (n=19) dauerhaft den AAIsafeR-Algorithmus verloren, davon 63,2% aufgrund von AV-Blöcken (n=12) und 10,5% aufgrund von Vorhofflimmern (n=2). 4 Patienten dieser Gruppe (10,3%) wurden von Anfang an im Zweikammermodus programmiert.

Ein Vergleich zwischen den Patienten der Gruppe 1 (Sinusknotensyndrom) und der Sondergruppe (Patienten mit Sinusknotensyndrom inklusive AV-Überleitungsstörungen) zeigt, dass es keine nennenswerte Unterschiede hinsichtlich der Häufigkeit eines Funktionsverlustes von AAIsafeR (35,1% vs. 31,3%) und der Gründe hierfür (Vorhofflimmern 53,6% vs. 70%, AV-Blöcke 32,1% vs. 30%) gab. Dies bestätigt auch der Exakte Fisher-Test ( $p > 0,05$ ).

Bei der Suche nach Prädiktoren für ein Umschalten in den DDD-Modus zeigte sich in allen Gruppen das Alter als Prädiktor eines häufigeren Moduswechsels (RR 1,024; 95%-KI 1,004-1,046) und der prozentuale Anteil der Vorhofstimulation als ein Faktor,

der ihn eher verhinderte (RR 0,989; 95%-KI 0,981-0,996). Ein Bradykardie-Tachykardie-Syndrom machte ein Umschalten aufgrund von Vorhofflimmern wahrscheinlicher (RR 3,400; 95%-KI 1,476-7,828). In der Gruppe 1 war eine KHK (RR 12,073; 95%-KI 1,298-112,313) sowie die Positionierung der atrialen Sonde am Vorhofseptum (RR 0,162; 95%-KI 0,029-0,903) mit einem selteneren Umschalten wegen Vorhofflimmerns assoziiert. In der Sondergruppe der Patienten mit SSS und AV-Überleitungsstörung erwies sich ein BTS als prädiktiv für den Funktionsverlust von AAIsafeR (aus jedweder Ursache und wegen Vorhofflimmerns; RR 2,069; 95%-KI 1,011-4,233). In der Gruppe 2 konnten keine Prädiktoren gefunden werden.

#### Schlussfolgerung:

Ohne aussagekräftige Prädiktoren für den Erhalt einer reinen AAI-Funktion und - damit zusammenhängend - ohne Möglichkeit einer adäquaten Patientenselektion profitieren Patienten mit Sinusknotensyndrom vom neuen AAIsafeR-Algorithmus, wenn im Follow-up Vorhofflimmern oder AV-Blockierungen auftreten.

Für Patienten mit paroxysmale AV-Block scheint der AAIsafeR-Modus bis zur dauerhaften Stimulationsbedürftigkeit im Ventrikel (bei 60% nach 3 Jahren) Zeit zu gewinnen und damit das Risiko stimulationsinduzierter Asynchronie mit konsekutiver Funktionsverschlechterung des linken Ventrikels auf spätere Jahre zu verschieben. Patienten mit infrahisären Leitungsstörungen und mutmaßlich paroxysmaler AV-Blockierung erhalten mit dem AAIsafeR-System das diagnostische und therapeutische Mittel der Wahl.

## 1.2 Summary

### Background:

In the past few years, cardiac pacemakers have been implanted for antibradycardia as well as hemodynamic indications. In this context, many clinical studies have examined the effects of long-term right ventricular pacing on heart failure symptoms, atrial fibrillation, and the mortality of patients. These studies have shown that right ventricular pacing induces desynchronization between and within the ventricles, deteriorates left ventricular function, worsens prognosis and should therefore be prevented whenever possible.

### Objectives:

This study was designed to assess the advantage of a new “minimal ventricular pacing” algorithm, AAIsafeR, over common atrial single chamber pacemakers. AAIsafeR behaves like the AAI mode in the absence of AV block, but switches to dual chamber pacing whenever ventricular support is needed. By monitoring atrioventricular conduction it can diagnose different degrees of AV block or asystole and help to analyze pacemaker function from counters and memorized EGMs.

### Methods:

In this retrospective study, data from 158 patients at an age between 3 and 96 years were evaluated who got an AAIsafeR pacemaker between 2003 and 2005 at the Homburg/Saar University Hospital. The follow-up period ranged from 6 to 60 months after implantation.

There were 2 groups with different indications for pacemaker implantation:

1. Patients with the sick sinus syndrome (SSS) [isolated sinus bradycardia (1A) or the bradycardia tachycardia syndrome (BTS; 1B)], n=80
2. Patients with documented (2A) or suspected (2B) paroxysmal dysfunction of atrioventricular conduction (bundle branch block or bifascicular block with recurrent cardiac syncope), n=39

A separate work up was done on patients with sinus node disease combined with some atrioventricular conduction abnormality (n=32) and on patients with unexplained syncopes (n=7).



Groups and subgroups were analyzed for temporary or permanent switches to DDD, the time until and the reasons for losing the AAIsafeR functionality, and for predictors of the conversion to dual chamber modes.

### Results:

During an average observation of 35.3 months, 65 of 158 pacemakers (41.1%) lost the AAIsafeR function after a mean interval of 11.9 months, 26 of them (40%) within the first 6 months. Compared with the patients in stable AAIsafeR pacing, the group converted to DDD or DDI was paced more often in the ventricle (38.6% vs. 9%) but less frequently in the atrium (44.7% vs. 69%).

The reasons for switches were different among groups:

35.1% of the patients in group 1 (n=28) lost AAIsafeR during the observation period, 53.6% of them because of atrial fibrillation (n=15) and 32.1% because of AV blocks (n=9). The analysis of the subgroups showed that 28.2% of group 1A (n=11) and 41.5% of group 1B (n=17) had switched to DDD. There are no differences, however, between subgroups with respect to the triggers for switching to dual chamber modes in chi-square test ( $p > 0.05$ ).

54.3% of 35 patients (n=19) in group 2 lost AAIsafeR during follow up, 63.2% of them because of AV blocks (n=12) and 10.5% because of atrial fibrillation (n=2). 4 patients in this group (10.3%) were programmed to dual chamber mode immediately after implantation and could not be switched to AAIsafeR in the long run.

A comparison between group 1 and the special group of patients with SSS and atrioventricular conduction abnormalities did not show any important difference in terms of rate (35.1% vs. 31.3%) and reasons of conversion into dual chamber mode (atrial fibrillation 53.6% vs. 70%, AV block 32.1% vs. 30%). This is also confirmed by the chi-square test ( $p > 0.05$ ).

In the whole study group multivariate predictors for a conversion into DDD/DDI were found to be: age as a positive predictor (RR 1,024; 95%-CI 1,004-1,046) and the cumulative percentage of atrial pacing as a negative predictor (RR 0,989; 95%-CI 0,981-0,996). The history of a bradycardia tachycardia syndrome at the time of implantation makes it more likely to switch to dual chamber mode for atrial fibrillation (RR 3.40; 95%-CI 1.476-7.828). Sinus rhythm was more stable and the pacemaker remained in AAI-SafeR if the patient had coronary artery disease (RR 12,073; 95%-CI 1,298-112,313) and if the atrial lead was positioned to the atrial septum as opposed to the free wall (RR 0,162; 95%-CI 0,029-0,903). In the special group of

patient with SSS and AV conduction disorders, BTS was a positive predictor of losing the AAIsafeR mode for both, any reason and atrial fibrillation (RR 2,069; 95%-CI 1,011-4,233). No predictor of AAIsafeR stability was found in group 2.

### Conclusions:

The study was unable to confirm clinical variables which are reported in the literature to predict the stability of AAI pacing in patients with sinus node disease. Without such reliable preselection of patients for single chamber AAI pacing, the AAISafeR mode offers additional safety by giving ventricular support if atrial fibrillation or AV block occurs.

In patients with variable AV conduction abnormalities (paroxysmal AV block, bundle brunch block or bifascicular block) AAIsafeR seems to offer a bridge until permanent pacing in the ventricle is required (60% of patients within 3 years). This might postpone the risk of inducing inter- and intraventricular asynchrony and of deteriorating left ventricular function for years. In patients with bundle brunch or bifascicular block in whom syncope has not yet been documented to be due to high degree AVblock, the new algorithm is both, secondary diagnostic tool and therapy.

## 2 EINFÜHRUNG

Seit über 50 Jahren werden Herzschrittmacher implantiert. Zunächst waren die Systeme nur antibradykard wirksam und stimulierten ausschließlich im Ventrikel. In den folgenden Jahren kam es zur Entwicklung „physiologischer“ Schrittmacher mit Zweikammerstimulation und Frequenzadaption. Es ist jetzt gerade 20 Jahre her, dass Schrittmacher zur Behandlung der Herzinsuffizienz eingesetzt wurden, vor 10 Jahren wurde die kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) erfunden, und vor gerade mal 3 Jahren ist die erste klinische Endpunktstudie für diesen Ansatz positiv abgeschlossen worden. Seither werden Herzschrittmacher nicht nur aus anti-bradykarder, sondern auch aus hämodynamischer Indikation heraus implantiert. Besonderes Interesse erlangten in diesem Zusammenhang in den letzten Jahren die Auswirkungen der Ventrikelstimulation auf die Entwicklung einer Herzinsuffizienz und das Überleben der Patienten.

In einer Metaanalyse der großen Studien der letzten Jahre versuchte Healey 2006<sup>1</sup> einen Zusammenhang zwischen „physiologischer“ (Stimulation von Vorhof und Kammer) und nur ventrikulärer Stimulation und dem Tode der Patienten zu zeigen: In den 3 größten Studien „Canadian Trial Of Physiological Pacing“ (CTOPP)<sup>2</sup>, „Mode Selection Trial“ (MOST)<sup>3</sup> und „United Kingdom Pacing And Cardiovascular Events“ (UK-PACE)<sup>4</sup> konnte kein positiver Überlebenseffekt der „physiologischen“ (Zweikammer-) Stimulation gegenüber der Einkammer-Stimulation gefunden werden. Einzig die dänische Studie von Andersen<sup>5</sup> zeigte einen 33prozentigen Vorteil der „physiologisch“ stimulierten Gruppe für das Überleben der Patienten. Es handelte sich um hochselektierte Patienten mit Sinusknotensyndrom, die entweder physiologisch oder mit reiner Kammerstimulation behandelt wurden. Wesentlicher Unterschied zu den anderen Vergleichsstudien war jedoch, dass der physiologische Arm die alleinige Vorhofstimulation vorsah. Daraus leitet sich die Hypothese ab, dass Kammerstimulation für den Patienten nachteilig hinsichtlich Herzinsuffizienz und Überleben ist.

Für eine echte physiologische Stimulation sind sowohl AV-Synchronität als auch eine natürliche ventrikuläre Depolarisation über das intrinsische Leitungssystem erforderlich. Diese Vorstellung wird durch verschiedene Studien der letzten Jahre belegt, die zeigen, dass abhängig vom kumulativen Anteil ventrikulärer Stimulation ein erhöhtes

Risiko für Klinikeinweisungen wegen Herzinsuffizienz und höhere Todesraten besteht. In der 2002 erstellten DAVID-Studie<sup>6</sup> wurden ICD-Patienten mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF)  $\leq 40\%$  und entweder reiner Kammerstimulation (VVI  $40 \text{ min}^{-1}$ ) oder frequenzadaptiver Zweikammerstimulation (DDDR  $70 \text{ min}^{-1}$ ) verglichen. Dabei wurde gezeigt, dass die DDDR-Patienten aufgrund der höheren kumulativen Kammerstimulationsrate ein größeres Risiko bezüglich Tod oder erster Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz hatten als die praktisch nicht (VVI-) stimulierte Gruppe. Eine post-hoc Analyse der MADIT-2-Studie<sup>7</sup> aus dem Jahre 2005 belegte, dass Patienten mit einem ventrikulären Stimulationsanteil von  $> 50\%$  der Zyklen ein höheres Risiko von Tod und Krankenhauseinweisung wegen Herzinsuffizienz hatten als die weniger stimulierten Probanden. In der retrospektiven, nicht randomisierten FREUDENBERGER-Studie<sup>8</sup> aus dem Jahre 2005 wurden Patienten ohne Herzinsuffizienz und mit Schrittmacher mit einer Gruppe ohne Schrittmacher verglichen. Es zeigte sich, dass ohne Stimulation das geringste Risiko einer Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz oder Tod bestand, es folgten Patienten mit Zweikammerstimulation, und am schlechtesten schnitten die Patienten mit ventrikulärer Einkammerstimulation ab. Eine post-hoc Analyse von Patienten aus der MOST-Studie<sup>9</sup> aus dem Jahre 2003 bestätigte, dass bei Patienten im DDD-Modus eine kumulative ventrikuläre Stimulationsrate  $> 40\%$  mit einem 2,6-fachen Anstieg des Herzinsuffizienz-Risikos assoziiert ist.

Auch Patienten, die in der Vorgeschichte nicht unter Herzinsuffizienz litten, vor Implantation eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion  $\geq 50\%$  aufwiesen und wegen höhergradiger AV-Blockierung zu mehr als 90% in der Kammer stimuliert wurden, entwickelten nach durchschnittlich 7,8 Jahren zu 26% eine Herzinsuffizienz (Zhang 2008<sup>10</sup>). Multivariater Prädiktor für das Auftreten einer Herzschwäche war neben Alter und Bestehen einer koronaren Herzkrankheit die Breite des stimulierten QRS-Komplexes.

Eine mögliche Erklärung für all diese Ergebnisse mag die ventrikuläre Asynchronie sein, die durch die künstliche Stimulation in der Spitze der rechten Kammer verursacht wird. Dies führt auf Dauer zu einer Verringerung der linksventrikulären Funktion<sup>11</sup> durch Remodelling, einschließlich asymmetrischer Hypertrophie und Dilatation<sup>12-14</sup> und zu reduzierter Ejektionsfraktion<sup>15-18</sup>, insbesondere bei Patienten mit schon eingeschränkter LVEF<sup>19</sup>. Daraus sollte man schließen, dass ventrikuläre Stimulation, wenn immer möglich, konsequent vermieden werden sollte.

Diese Schlussfolgerung ist allerdings an der aktuellen Übersicht über die Schrittmacherauswahl bei Sinusknotensyndrom nicht erkennbar. 2006 wurden in Deutschland 83,7% der Patienten mit einem Zweikammersystem (DDD) und nur 2,5% mit einem Einkammersystem im Vorhof (AAI) versorgt, in Dänemark wurden 60,4% im DDD- und 23,7% im AAI-Modus programmiert (Markewitz 2006, Pacemaker-Register). Eine mögliche Erklärung der favorisierten Zweikammerstimulation ist die Befürchtung und Erfahrung vieler Kardiologen, dass Leitungsstörungen präoperativ schwer auszuschließen sind und dass Patienten in der Verlaufsbeobachtung neben der Vorhof- auch noch eine AV-Überleitungsstörung entwickeln, welche einen weiteren Eingriff mit Implantation einer zweiten Elektrode erforderlich macht. Eine Lösung für diese Problematik wäre es, Zweikammersysteme zu implantieren, die solange wie möglich ventrikuläre Stimulation vermeiden.

Dazu gibt es verschiedene technische Ansätze:

1. DDD- oder DDI-Modus mit langem technischen AV-Intervall

In Abhängigkeit von der Dauer der spontanen AV-Überleitung und dem Zeitpunkt, an dem atriale und ventrikuläre Depolarisation durch den Schrittmacher registriert werden, sind technische AV-Zeiten von mehr als 250 ms notwendig. Nachteile, die bei diesem Ansatz auftreten können, sind: eine niedrige 2:1 Blockfrequenz, die bei atrialen Frequenzen von etwa  $100 \text{ min}^{-1}$  einen Abfall der ventrikulären Stimulationsfrequenz auf die halbe Vorhoffrequenz erzwingt, das Auftreten Schrittmacher-gesteuerter Reentry-Tachykardien<sup>20</sup> und die Verzögerung oder Verhinderung eines adäquaten Mode Switch bei Vorhofflimmern<sup>21</sup>. Die letzten beiden Punkte sind durch die Programmierung eines DDIR-Modus zu verhindern, der allerdings nicht für Patienten mit intermittierendem AV-Block geeignet ist. Bei diesen sollte somit kein langes technisches AV-Intervall programmiert werden<sup>22</sup>.

2. AV-Hysterese

Hierbei handelt es sich um ein zusätzliches Intervall, das an das fest programmierte AV-Intervall angefügt wird, um eine spontane AV-Überleitung zu begünstigen. Der Schrittmacher arbeitet also grundsätzlich mit 2 AV-Intervallen: Es gibt ein kürzeres, das aktiv ist, wenn während des AV-Intervalls keine spontane Depolarisation detektiert wird, und ein längeres (= kürzeres

Intervall + Hysterese-Intervall), das im jeweils nächsten Zyklus geschaltet wird, wenn während des aktiven AV-Delays eine ventrikuläre Wahrnehmung stattfindet. Letzteres kann dadurch gefördert werden, dass der Schrittmacher von Zeit zu Zeit das technische AV-Intervall verlängert und damit aktiv nach einer intrinsischen AV-Leitung "sucht" (Suchhysterese). Diese Algorithmen fördern die spontane AV-Überleitung und sind bei Patienten mit höhergradigen intermittierenden AV-Blockierungen geeignet. Aber auch bei diesem Ansatz wird das Auftreten Schrittmacher-vermittelter Tachykardien erleichtert, insbesondere dann, wenn bei Ausfall der Spontanüberleitung kurzfristig mit einem langen AV-Intervall stimuliert wird<sup>22</sup>.

Eine solche AV-Such-Hysterese war die wesentliche Intervention in der retrospektiven INTRINSIC RV-Studie<sup>23</sup>, in der Olshansky 2007 Patienten mit ICD im DDD-Modus mit den primären Endpunkten Tod oder Krankenhauseinweisung wegen Herzinsuffizienz verfolgte. Er zeigte, dass die Patienten, die zu 10-19% ventrikulär stimuliert wurden, am wenigsten Endpunkte erreichten; die schlechtesten Ergebnisse zeigten die Gruppen mit einer ventrikulären Stimulation < 10% und > 50%. Neuer - und bisher nicht ausreichend geklärt - Befund ist, dass ein Minimum an ventrikulärer Stimulation besser als gar keine ist; im Übrigen bestätigt die Untersuchung, dass eine hohe Rate an Kammerstimulation, wie in vielen anderen Studien auch, mit negativen Ereignissen verbunden ist.

### 3. Minimal Ventricular Pacing (MVP) oder AAI-safeR

Hier wird die Entscheidung, ob eine ventrikuläre Stimulation erfolgt, nicht durch das „Time-out“ des technischen AV-Intervalls getroffen, sondern durch logische Verknüpfung von Informationen im Vorhof- und Kammerkanal des Schrittmachers, welche unterschiedliche Grade von AV-Überleitungsstörungen oder Asystolien zu diagnostizieren erlaubt.

Savouré<sup>24</sup> zeigte 2005 in einer kleinen Studie von 43 Patienten mit Sinusknotenerkrankung oder seltenen intermittierenden AV-Blockierungen, dass 28 von diesen (65%) nach einem Monat noch im AAI-safeR-Modus verblieben waren und nur in 0,2% ventrikulär stimuliert wurden. 15 dieser Patienten (35%) hatten aufgrund von AV-Blockierungen dauerhaft in den DDDR-Modus umgeschaltet. Auch Gillis<sup>25</sup> veranschaulichte 2006, dass MVP ein guter Algorithmus zur Vermeidung ventrikulärer Stimulation ist: 129 Patienten, deren

Schrittmacher entweder in MVP oder in DDD programmiert waren, wurden über 4 Monate beobachtet: die MVP-Patienten wurden nur zu 1,4 % in der Kammer stimuliert, die DDD-Patienten zu 89,6%.

Die letztgenannte Technik wurde von Sweeney<sup>26</sup> verwendet, um in einer Studie zu zeigen, dass Patienten mit Sinusknotensyndrom und intakter AV-Überleitung weniger häufig an permanentem Vorhofflimmern litten, wenn ihnen anstatt eines konventionellen ein DDD-Schrittmacher implantiert wurde, der minimal ventrikulär stimulierte. Einen Überlebensvorteil konnte er nicht zeigen.

Die vorliegende Studie untersucht einen Algorithmus, der ähnlich dem oben beschriebenen MVP arbeitet, aber eine ausgefeiltere Logik beim Umschalten aufweist und von der Firma „Sorin-Group“ als „AAIsafeR-Algorithmus“ benannt wird. Dabei handelt es sich fast ausschließlich um den Algorithmus in seiner verbesserten Form, nämlich „AAIsafeR2“, der in einem Zweikammerschrittmacher namens „Symphony“ zum Einsatz kommt.

Ein solcher MVP-Algorithmus macht nur solange Sinn, wie

1. ein Sinusrhythmus besteht und eine regelmäßige Verknüpfung von Vorhof und Kammer zustande kommt, und
2. kein permanenter AV-Block (AVB) auftritt.

Deshalb sind Zielgruppen für ein solches System:

1. Patienten mit Sinusknotensyndrom und
2. Patienten mit vermutetem bzw. nachgewiesenem AV-Block, die aber überwiegend noch eine intrinsische AV-Überleitung haben.

In der vorliegenden Studie sollen folgende Fragestellungen geklärt werden.

1. Welche Patienten verbleiben auf Dauer im AAIsafeR-Modus? Für welche lohnt sich der Schrittmacher wirklich, da er wirtschaftlich gesehen teurer und mit komplexerer Software versehen ist?
2. Wie lange bleibt der Algorithmus aktiv, d.h. wie viele der Schrittmacher schalten temporär bzw. dauerhaft in DDD um und wie viel Zeit ist bis dahin vergangen?

3. Gibt es Prädiktoren, die einen Funktionsverlust des AAlsafteR-Modus vorhersagen, wie z.B. Alter des Patienten, die PQ-Zeit vor Implantation, Medikamente, etc.?



### 3 METHODIK

#### 3.1 Beschreibung des Algorithmus

AAIsafeR funktioniert bei intakter AV-Leitung im Wesentlichen wie ein AAI-Schrittmacher, wobei sich Unterschiede lediglich daraus ergeben, dass das System dauerhaft die ventrikuläre Eigenaktivität des Patienten überwacht. Eine Beschreibung der Funktionsweise ist in Abbildung 3.1 genauer aufgezeichnet.

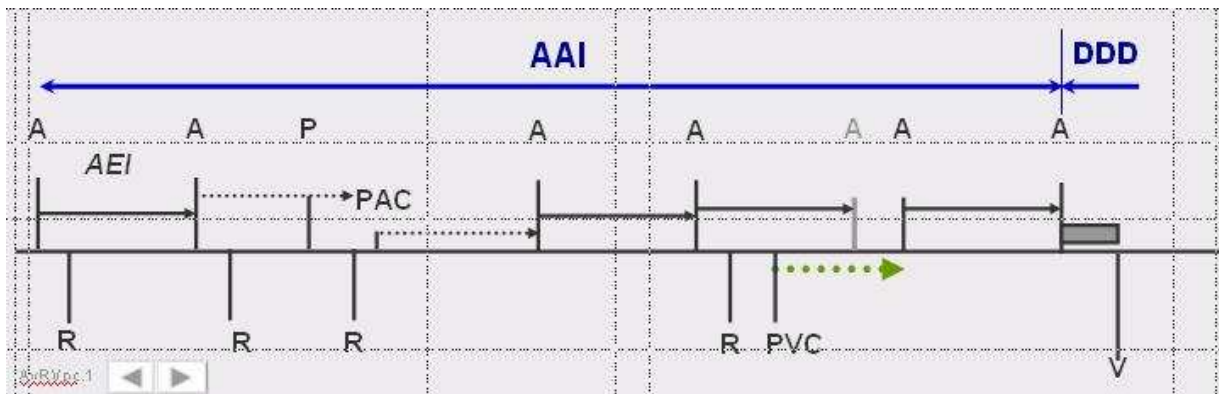


Abbildung 3.1: Funktionsweise AAIsafeR

**A/P:** Atriale Stimulation/Wahrnehmung („durchsichtiges A“: im AAI-Modus erwartete Vorhofstimulation, die aber im AAIsafeR-Modus wegen einer ventrikulären Extrasystole verschoben wird)

**V/R:** Ventrikuläre Stimulation/Wahrnehmung; **AEI:** Atrial Escape Interval (Stimulations- oder Erwartungsintervall); **PAC:** Vorhofextrasystole; **PVC:** Ventrikuläre Extrasystole

Bei unterbrochener AV-Leitung und ausbleibendem ventrikulären Rhythmus schaltet der Schrittmacher nach folgenden Kriterien in den DDD-Modus um:

1. AVB III: temporäre DDD-Stimulation nach 2 konsekutiven nicht übergeleiteten P-Wellen (siehe Abbildung 3.2)

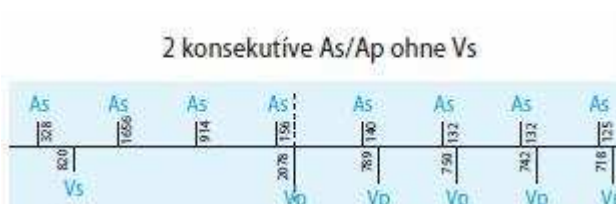
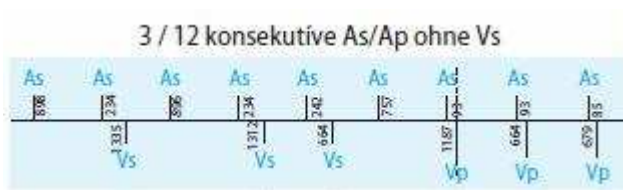


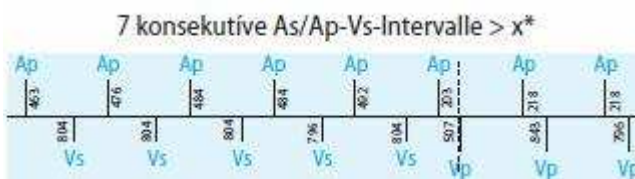
Abbildung 3.2: AV-Block 3. Grades

2. AVB II: temporäre DDD-Stimulation nach 3 nicht übergeleiteten P-Wellen innerhalb 12 konsekutiver atrialer Zyklen (siehe Abbildung 3.3)



**Abbildung 3.3: AV-Block 2.Grades**

3. AVB I: temporäre DDD-Stimulation nach 7 konsekutiven Zyklen mit verlängerter spontaner Überleitung, programmierbar auf Ruhe + Belastung oder nur Belastung. Für die Studie wurde die AV-Zeit nach atrialer Wahrnehmung (PR) auf 125 ms und nach atrialer Stimulation (AR) auf 170 ms eingestellt. Als AVB-I-Kriterium unter Belastung wurde eine Zeit von 250 ms gewählt (siehe Abbildung 3.4).



**Abbildung 3.4: AV-Block 1.Grades**

Bei Belastung ist der Umschaltauslöser ein Frequenzanstieg (Grundfrequenz + 30 Schläge  $\text{min}^{-1}$  und/oder mindestens 100 Schläge  $\text{min}^{-1}$ ): Solange das Belastungskriterium nicht erfüllt ist, verharrt der Schrittmacher im AAI-Modus, danach schaltet er 3-mal nur kurz in DDD um, bis er bei Fortbestehen der AV-Zeitverlängerung den Zweikammer-Modus für den Rest der Belastungsphase beibehält (siehe Abbildung 3.5).

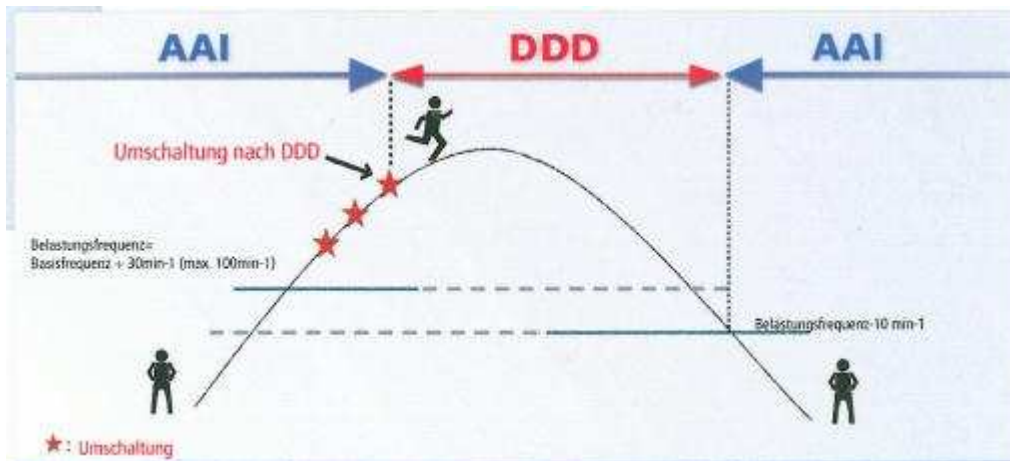


Abbildung 3.5: AAI-safeR bei Belastung

4. Pause: Zur Sicherheit schaltet der Schrittmacher immer in die Zweikammerfunktion, wenn die programmierte ventrikuläre Pausendauer von 2-4 s überschritten ist.
5. Safety Window: Bei unsicherer AV-Assoziation (atrialer Stimulationsimpuls weniger als 100 ms vor Wahrnehmung einer ventrikulären Extrasystole oder eines akzelerierten Knotenrhythmus, Safety-Window-Konstellation) stimuliert der Schrittmacher zwangsweise 100 ms nach atrialer Stimulation im Ventrikel.
6. Mode Switch: Der Schrittmacher kann schnelle atriale Arrhythmien erkennen und von vorhofgesteuerter (DDD) auf ungetriggerte (DDI, VVI, VDI) Ventrikelstimulation umschalten, um eine hochfrequente Kammerstimulation zu vermeiden.

Rückschaltungen nach AAI erfolgen, wenn

1. 12-mal hintereinander spontan oder (siehe Abbildung 3.6)
2. bei einer Probeumschaltung nach 100 Zyklen (siehe Abbildung 3.7)

intrinsische Ventrikelaktion detektiert wird.

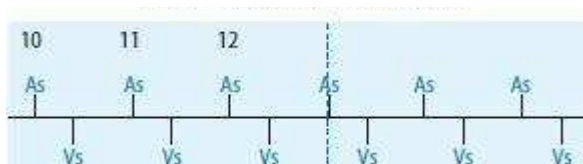
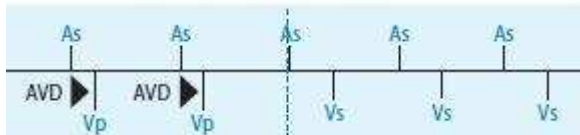


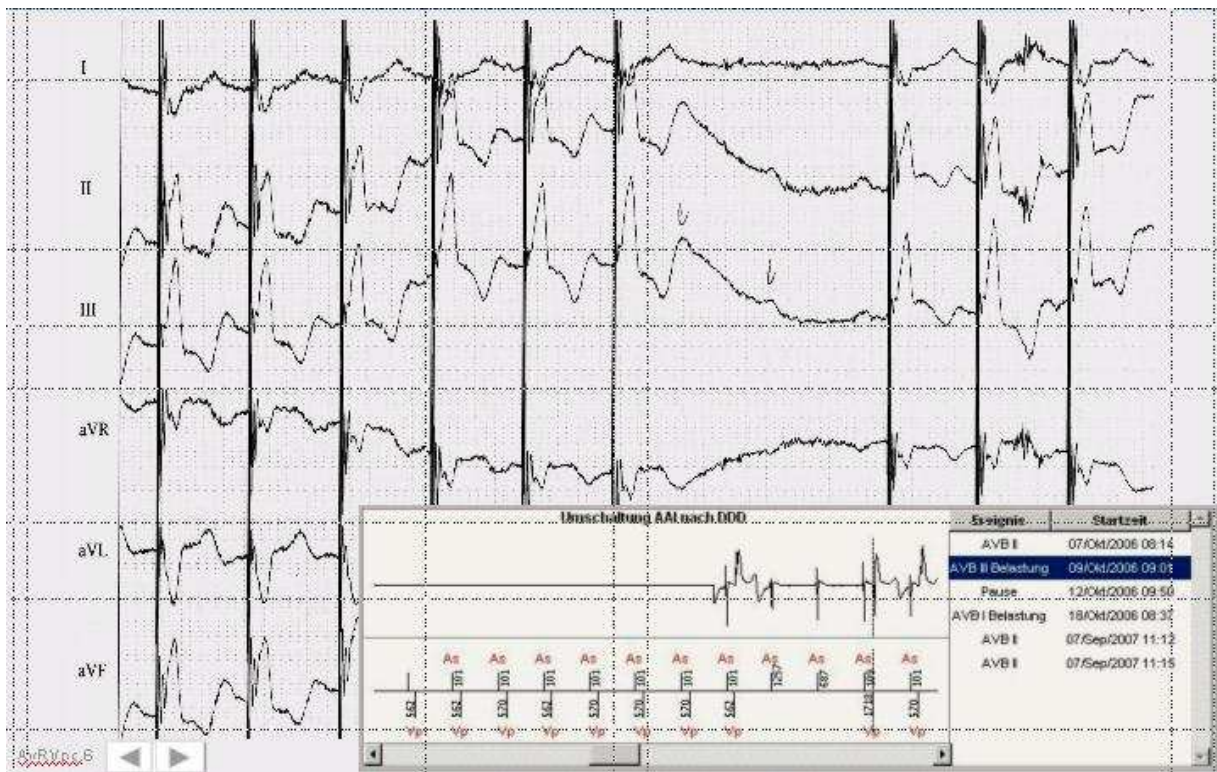
Abbildung 3.6: Rückschaltversuch nach 12 spontanen aufeinander folgenden Ventrikelaktionen



**Abbildung 3.7: Rückschaltversuch nach 100 ventrikulären Stimulationen**

Bei persistierendem AV-Block werden ständige frustrane Moduswechsel dadurch vermieden, dass mit einem Zählerkriterium der DDD-Modus erzwungen wird.

Einmal täglich am Morgen wird ein Rückschaltversuch vom Zweikammermodus (DDD) nach AAI unternommen, um nach einem Eigenrhythmus zu suchen. Dies ist eine der Verbesserungen gegenüber der Erstversion des Algorithmus, der zuvor nach einer Umschaltung bis zur nächsten Schrittmacherkontrolle in DDD aktiv blieb (siehe Abbildung 3.8).



**Abbildung 3.8: Frustraner Rückschaltversuch von DDD nach AAI safeR; EKG (großes Bild) und intrakardiales Elektrogramm (IEMG; rechts unten)**

Eine Ausnahme zu den Rückschaltregeln bilden:

1. AVB I bei Belastung: Mit Ende der Belastungskriterien schaltet der Schrittmacher automatisch in AAI safeR zurück.
2. Mode Switch: Solange die atriale Arrhythmie besteht, verharrt der Schrittmacher im DDI-Modus.

### 3.2 Holterfunktion des Schrittmachers

Der Schrittmacher verfügt über einen Speicher, in dem Daten für die letzten 6 Monate aufgezeichnet werden können. Er besitzt 7 intrakardiale Elektrogramm-(IEGM-) Speicher, in denen der Wechsel vom AAI- zum DDD-Modus dokumentiert wird. Mitregistriert wird eine „Marker-Annotation“, welche die Schrittmacherfunktion zu analysieren hilft.

Der Schrittmacher zeichnet außerdem Histogramme mit der Verteilung der spontanen AV-Überleitungszeiten über die letzten 6 Monate auf, wodurch man z.B. Belege für AV-Blockierungen 1. Grades erhält, wenn eine große Anzahl zu langer PR-Intervalle gespeichert ist (siehe Abbildung 3.9).

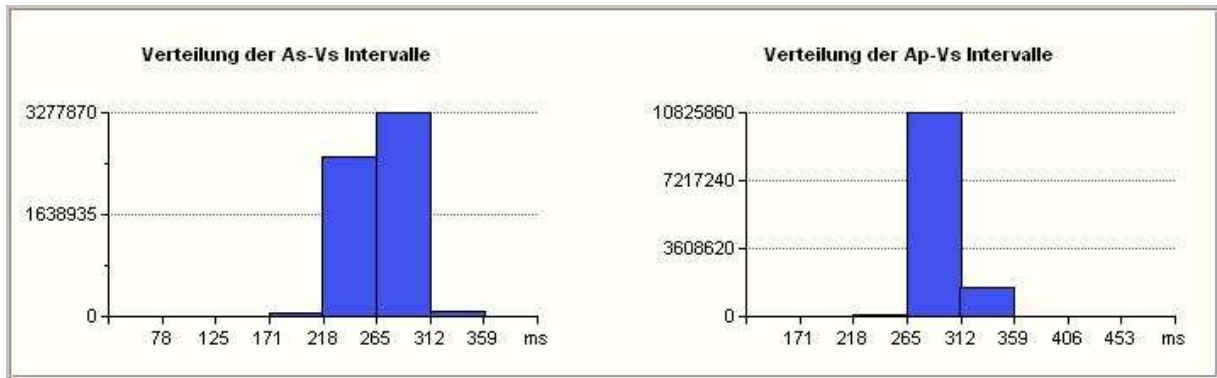


Abbildung 3.9: Histogramm der spontanen AV-Überleitung

Es werden außerdem Histogramme der AAI-safeR-Aktivität erstellt, in denen man die Parallelität zwischen der täglichen Anzahl blockierter P-Wellen und der AV-Block-Historie erkennen kann. Hier zeigt sich die Tendenz der intrinsischen Überleitung im Verlauf (siehe Abbildung 3.10).

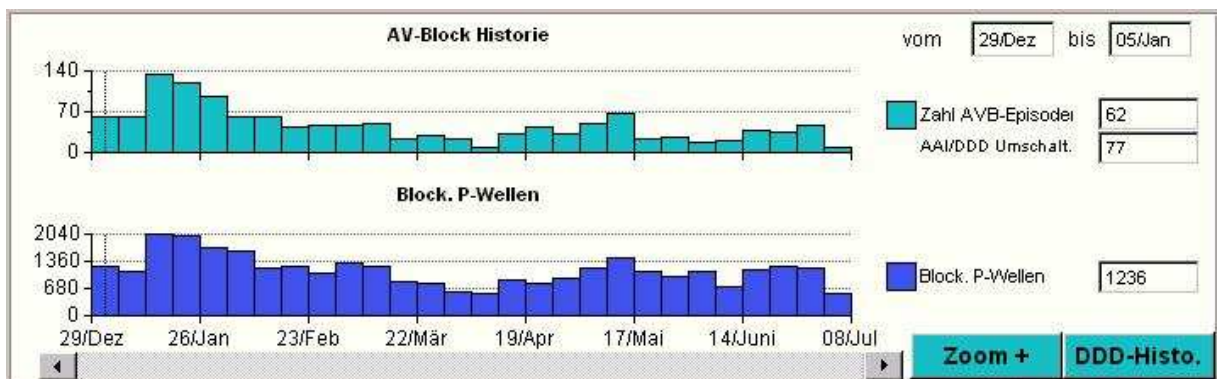


Abbildung 3.10: Histogramm der AAI-safeR-Aktivität

Auch Arrhythmien atrialen oder ventrikulären Ursprungs werden in Form eines IEGMs aufgezeichnet (siehe Abbildungen 3.11 und 3.12).

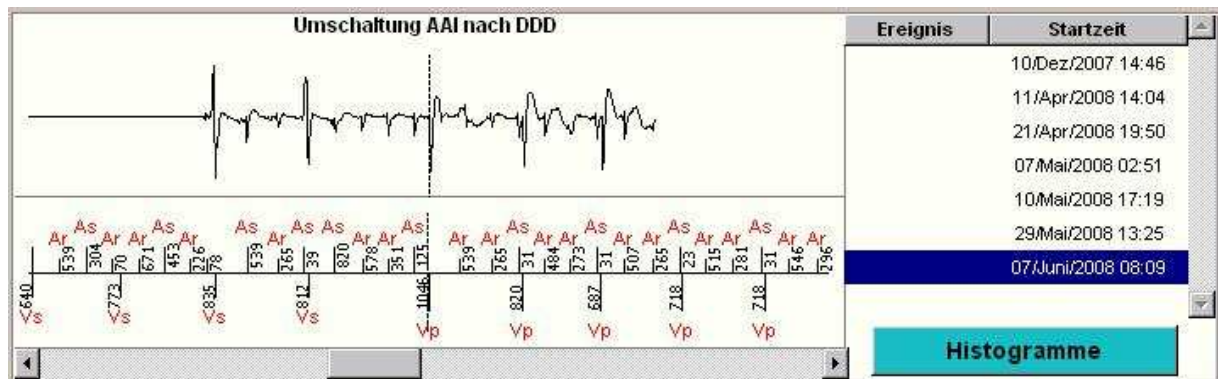


Abbildung 3.11: Aufzeichnung eines Vorhofflimmerns

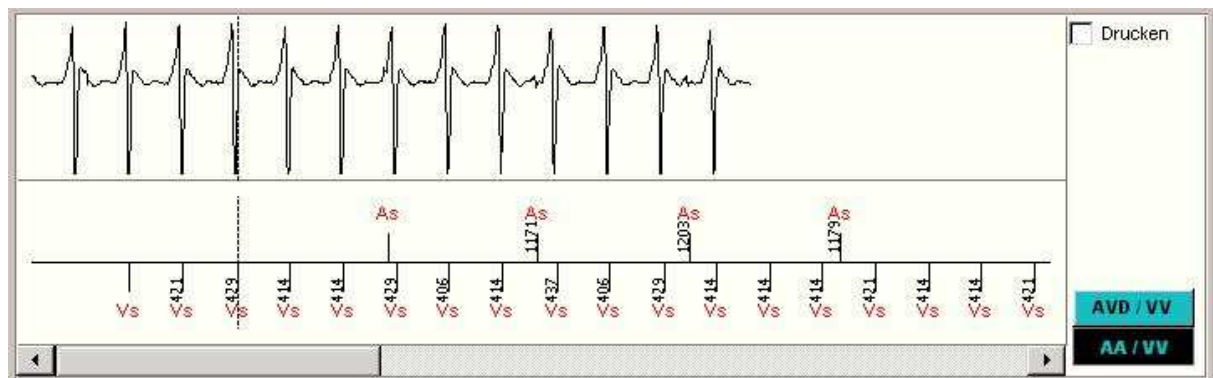


Abbildung 3.12: Aufzeichnung einer ventrikulären Tachykardie

### 3.3 Patienten

Für diese retrospektive Studie wurden die Daten von 200 Patienten im Alter von 3 bis 96 Jahren gesichtet, denen zwischen 2003 und 2005 der Schrittmacher „Symphony“ mit dem Modus „AAIsafeR“ im Universitätsklinikum Homburg/Saar implantiert wurde. Davon wurden 42 Patienten nicht in die Studie eingeschlossen, weil entweder entscheidende Daten in den Akten fehlten oder die Patienten nicht die Mindest-Nachuntersuchungszeit von 6 Monaten erfüllten. Das Follow-up betrug zwischen 6 und 60 Monaten.

Der Stichprobe von 158 Patienten gehörten 2 Indikationsgruppen an:

1. Patienten mit Sinusknotensyndrom (SSS), wobei zwischen alleiniger Sinusbradykardie (1A) und Bradykardie-Tachykardie-Syndrom (BTS; 1B) unterschieden wurde.

2. Patienten mit dokumentierter (2A) oder vermuteter (2B) paroxysmaler AV-Überleitungsstörung; letztere umfasst vor allem Patienten mit Schenkelblock oder bifaszikulärem Block, die aufgrund rezidivierender Synkopen nach Leitlinie mit einem Schrittmacher versorgt und mittels AAsafeR bezüglich der Entwicklung höhergradiger AV-Blockierungen nachverfolgt wurden.

7 Patienten litten an rezidivierenden Synkopen, die anamnestisch so typisch rhythmogen waren, dass ohne Dokumentation einer Bradykardie ein Schrittmacher implantiert wurde.

Die Krankenakten der Patienten wurden nach den Merkmalen untersucht, die in Tabelle 8.1 (Kapitel 8 Anhang) aufgelistet sind.

Im Einzelnen galten folgende Definitionen:

PQ: Zeitintervall vom Beginn der P-Welle bis zum Beginn des QRS-Komplexes, entspricht der AV-Überleitung, Normalwert: 120-200 ms

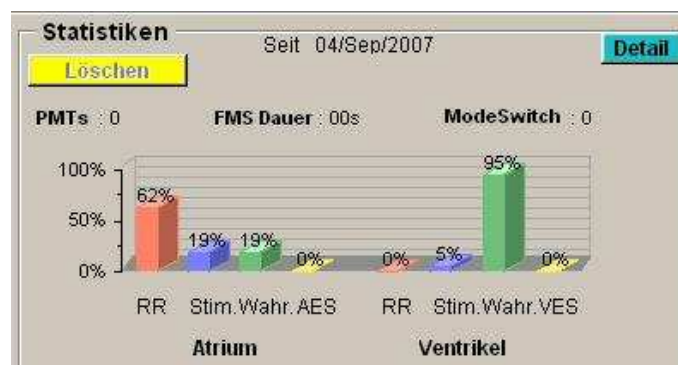
SQ: Zeitintervall vom Beginn des atrialen Schrittmacher-Spikes bis zum Beginn des QRS-Komplexes

%AP: Prozent atrial stimulierter an allen Zyklen bei Grundfrequenz

%ARR: Prozent der frequenzadaptiv stimulierten Vorhofaktionen

%APg: prozentualer Anteil stimulierter (%AP + %ARR) an sämtlichen Vorhofaktionen

%VP: prozentualer Anteil stimulierter an sämtlichen Ventrikelaktionen



**Abbildung 3.13: Statistische Aufzeichnung der Häufigkeiten atrialer und ventrikulärer Wahrnehmung und Stimulation, der frequenzadaptiven Stimulation (RR) und der Extrasystolen (AES und VES)**

Für die Beurteilung der Umschaltungen von AAsafeR nach DDD wurden die maximal 7 gespeicherten IEGMs der letzten 6 Monate ausgewertet. Erfahrung mit der Auswertung ließ folgende echte Umschaltgründe (R 1-5), die bereits unter der Beschreibung des Algorithmus 1.-5. (Kapitel 3.1) erläutert wurden, und „falsche“ Klassifikationen durch das Aggregat unterscheiden, die nicht den genannten Kriterien entsprachen (F 1-4):

### R1 AVB III

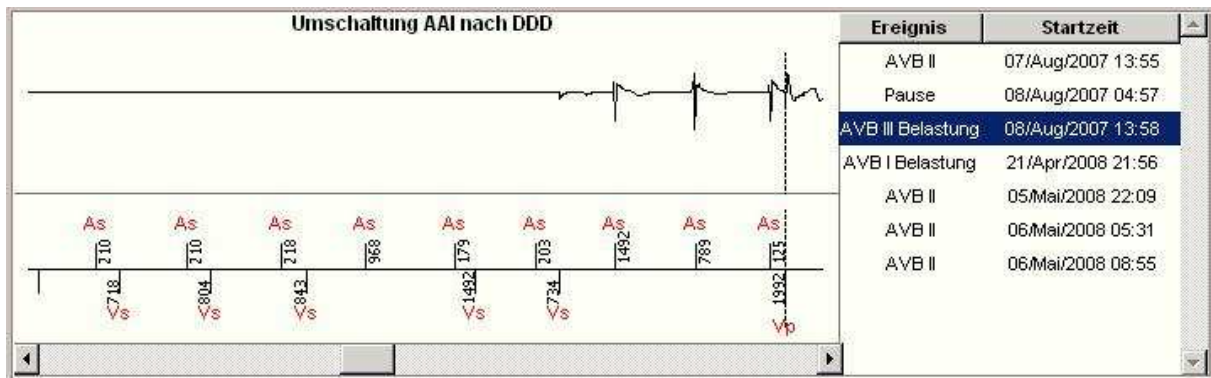


Abbildung 3.14: IEGM-Ausdruck eines AVB 3.Grades

Nach 2 regulär erfolgten atrialen Wahrnehmungen (As) ohne darauf folgende ventrikuläre Wahrnehmung schaltet der Schrittmacher in den DDD-Modus um (gestrichelte Linie) und stimuliert nach dem nächsten As im Ventrikel.

### R2 AVB II

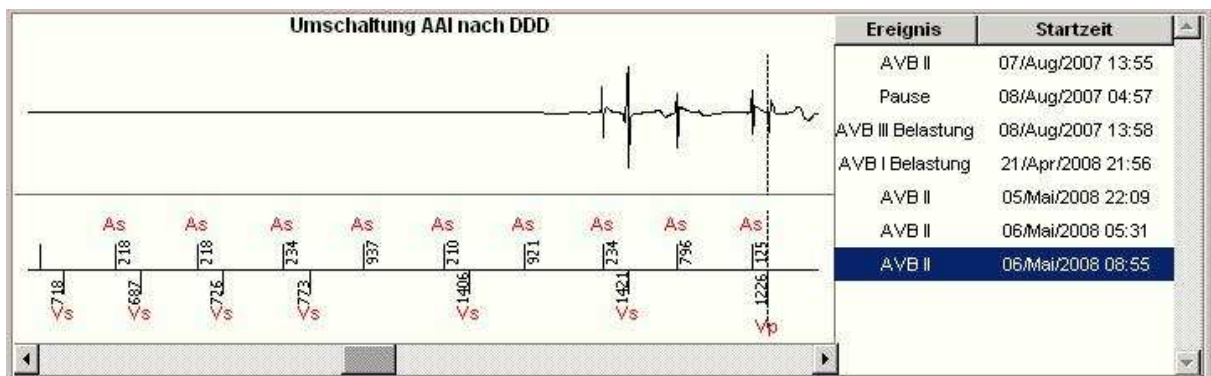


Abbildung 3.15: IEGM-Ausdruck eines AV-Block 2.Grades

Nach 3 Ereignissen innerhalb 12 konsekutiver Zyklen, in denen die Vorhoferregung (As) nicht auf die Kammer übergeleitet wurde (siehe Bildmitte), schaltet der Schrittmacher in den Zweikammer-Modus und gibt einen ventrikulären Stimulationsimpuls ab (Vp).



### R3 AVB I

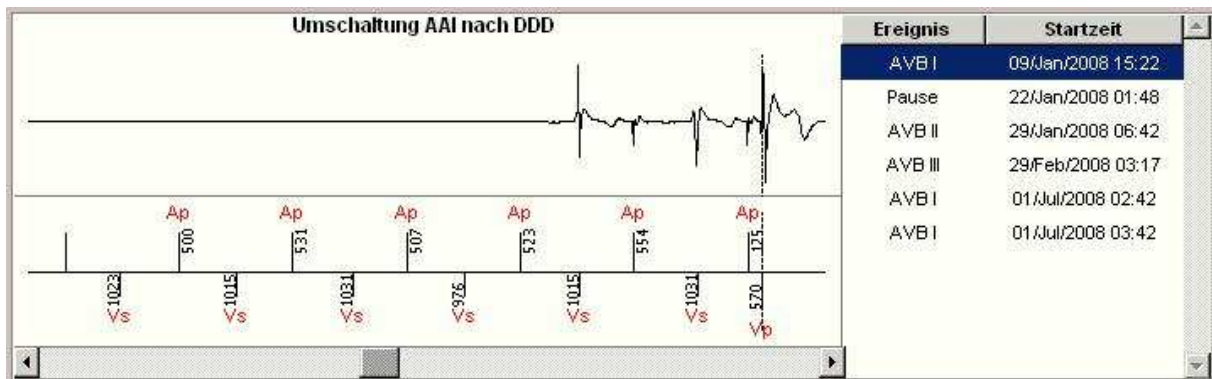


Abbildung 3.16: IEGM-Ausdruck eines AV-Block 1. Grades

Nach Überschreiten der voreingestellten AV-Zeiten (siehe Kapitel 3.1) in 7 aufeinanderfolgenden Zyklen schaltet der Schrittmacher in den DDD-Modus um und stimuliert nach einer hämodynamisch sinnvollerer (vorprogrammierten) AV-Zeit ventrikulär.

### R4 Pause

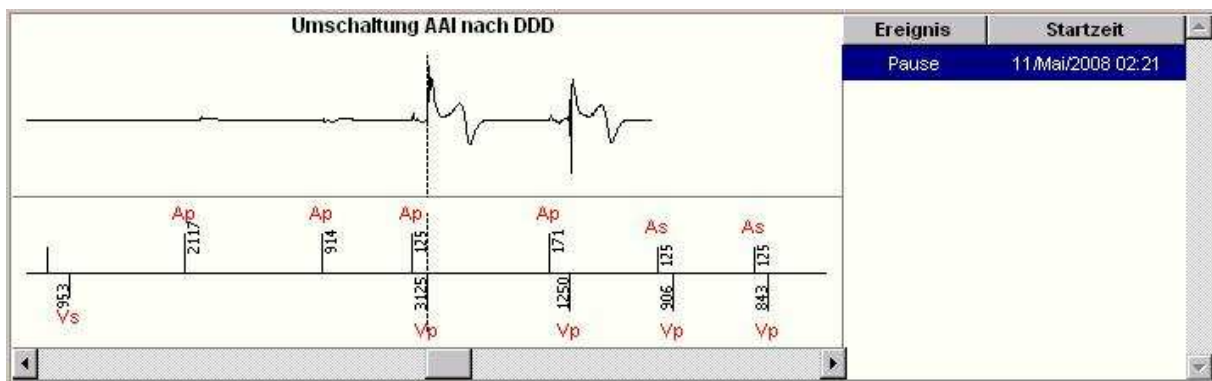


Abbildung 3.17: IEGM-Dokumentation nach Erfüllung des Pausenkriteriums

Nach Überschreiten der Zeit von 3s zwischen 2 ventrikulären Wahrnehmungsereignissen (Vs) (hier 3,125s) geht der Schrittmacher in den Zweikammer-Modus über.

## R5 Safety Window

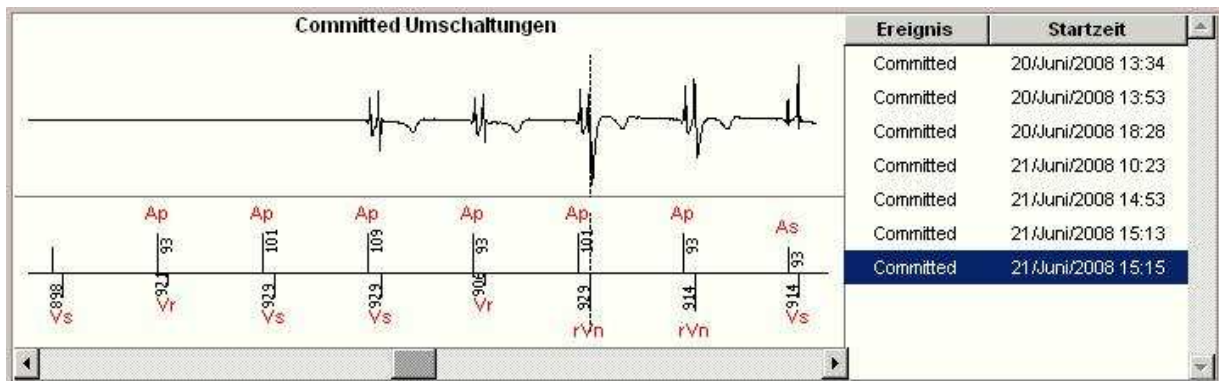


Abbildung 3.18: IEGM-Ausdruck eines Safety-Window-Pacing

Mittels des Sicherheitsfensters von 100ms nach atrialer Stimulation unterscheidet der Schrittmacher zwischen früher und später Wahrnehmung innerhalb der AV-Zeit und reagiert unterschiedlich: Eine frühe Wahrnehmung wird als potenzielle Fehlwahrnehmung eines Vorhofimpulses interpretiert und führt zu einer Zwangsstimulation in der Kammer (siehe Beispiel hier), eine späte Wahrnehmung ist typisch für eine im AV-Knoten übergeleitete Kammeraktion und inhibiert die ventrikuläre Stimulation

## F1 Postatriales Ventrikuläres Blanking (PAVB)

Innerhalb dieses Zeitintervalls nach Vorhofstimulation ist der ventrikuläre Wahrnehmungsverstärker "blind"; spontane Eigenaktionen der Kammer bleiben unentdeckt, sodass (fälschlich) ein AV-Block diagnostiziert wird.

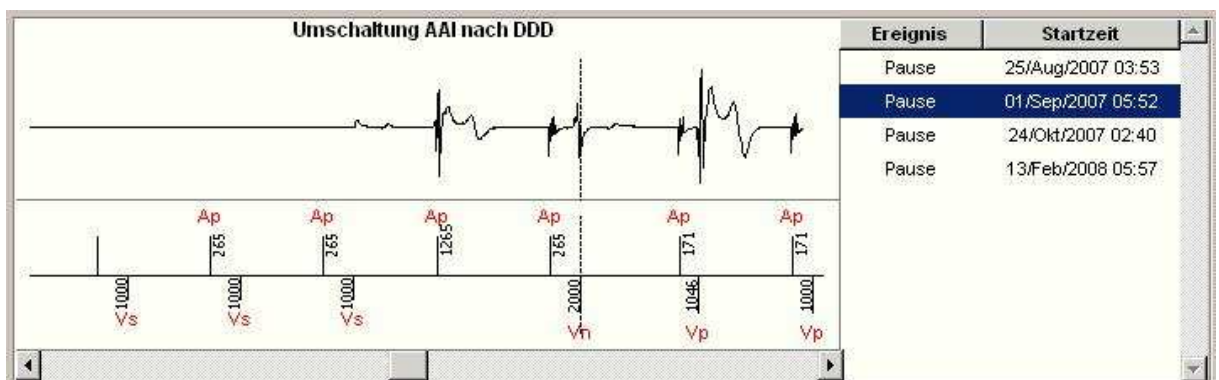


Abbildung 3.19: IEGM-Ausdruck eines postventrikulären Blankings

Bei Einfall der atrialen Stimulation (Ap) kann man, vor allem an der Nachschwankung, ein typisches Kammerelektrogramm erkennen. Wegen Blankings des Kammerwahrnehmungskreises kann der Schrittmacher dies aber nicht wahrnehmen und schaltet in den DDD-Modus.

## F2 Ventrikuläres Undersensing

Der Schrittmacher nimmt ventrikuläre Eigenaktionen nicht wahr, wenn die Signalhöhe die Wahrnehmungsschwelle nicht erreicht und reagiert mit ventrikulärer Stimulation bzw. Umschalten nach DDD.

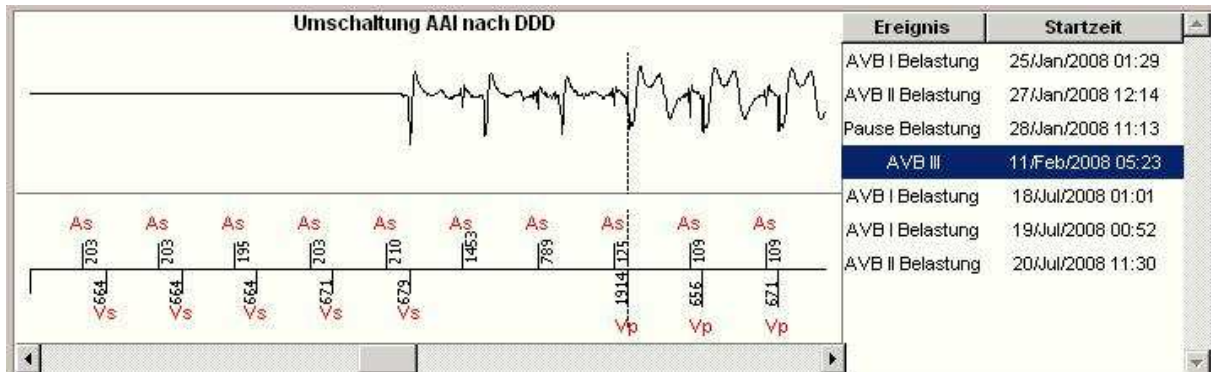


Abbildung 3.20: IEGM-Ausdruck eines ventrikulären Undersensings

Der Schrittmacher kann die nach den atrialen Wahrnehmungsereignissen (As) folgenden ventrikulären Aktionen, die im Ausdruck deutlich als Kammerdepolarisationen zu erkennen sind, nicht als solche detektieren, und wechselt in den DDD-Modus.

## F3 Vorhofflimmern

Schnelle unkoordinierte Flimmer-Wellen im Vorhof werden vom Aggregat teils als gültige P-Wellen (As), teils als tachykarde "Refraktär"-Ereignisse (Ar) interpretiert. Sofern das Verhältnis zwischen gültig bewerteten P-Wellen und intrinsisch übergeleiteten Kammerereignissen ein AV-Block-Kriterium erfüllt, schaltet das Aggregat in den Zweikammer-Modus um.

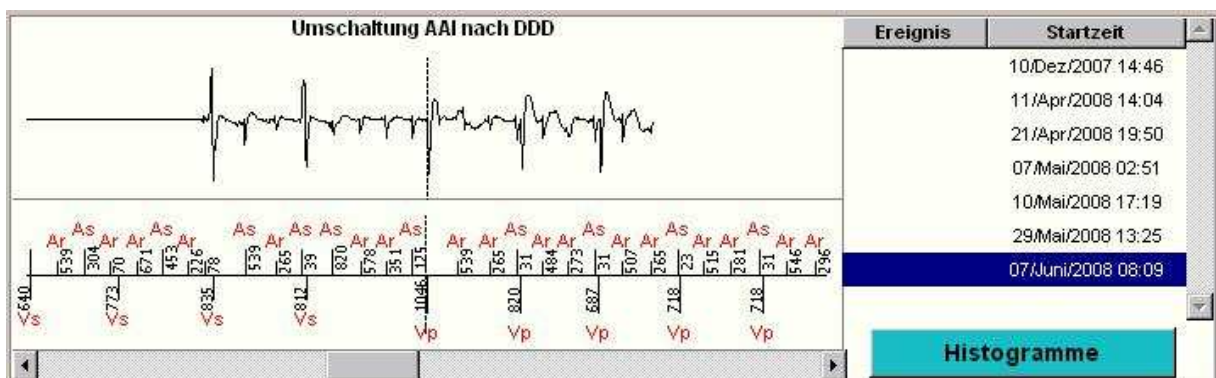
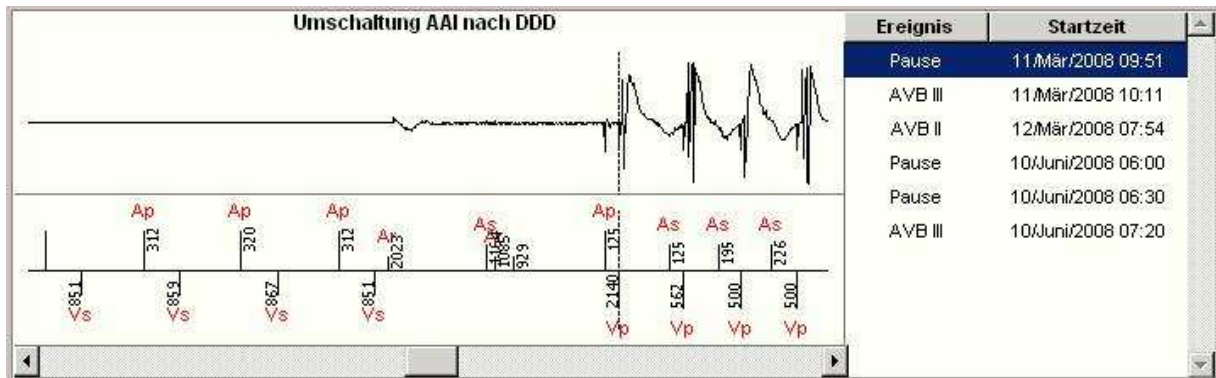


Abbildung 3.21: IEGM-Ausdruck einer Vorhofflimmer-Episode

Atriale Flimmerwellen werden unregelmäßig auf die Kammer übergeleitet, und nach 2 gültigen atrialen Wahrnehmungsereignissen (As) ohne konsekutive Ventrikelantwort schaltet der Schrittmacher in den DDD-Modus um, da er ein AVB-3-Kriterium erkennt.

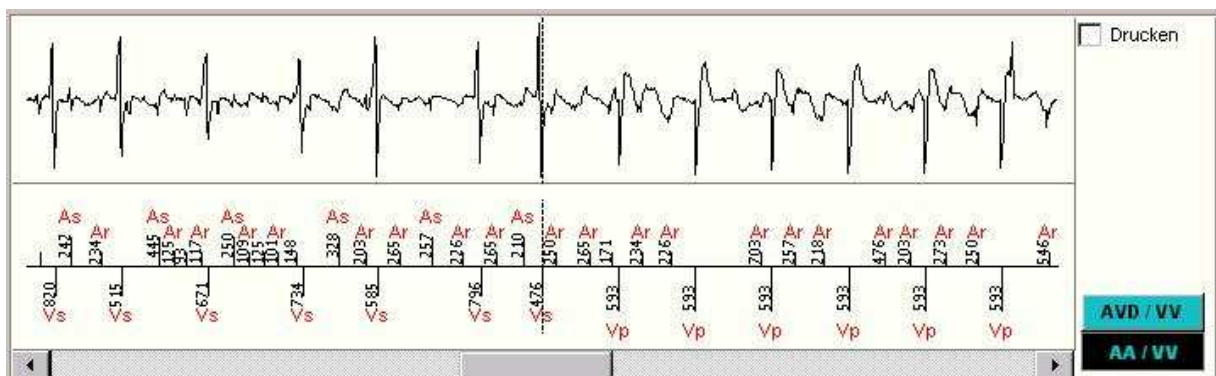
#### F4 Muskelpotenziale

Muskelpotenziale treten bei unipolaren Schrittmachersonden und niedrig eingestellter Wahrnehmungsschwelle auf. Es kommt zum Oversensing von Signalen der Skelettmuskulatur auf Vorhof- (ähnlich auch auf Kammer-) Ebene, die als Eigenaktionen wahrgenommen werden.



**Abbildung 3.22: IEGM-Ausdruck von atrial wahrgenommenen Muskelpotenzialen**  
 Myosignale des Herzens werden als atriale Wahrnehmungen gewertet (As) und aufgrund ausbleibender konsekutiver ventrikulärer Ereignisse schaltet der Schrittmacher in den Zweikammer-Modus um (gestrichelte Linie).

Gesondert gewertet wurden die Umschaltungen in den Zweikammer-Modus, die nicht auf eine AV-Überleitungsstörung, sondern auf einen Mode Switch bei Vorhofflimmern zurückzuführen waren.



**Abbildung 3.23: IEGM-Ausdruck eines Mode-Switch**  
 Der Schrittmacher schaltet, um eine Überleitung der schnellen atrialen Arrhythmie (As, Ar) auf die Kammer zu vermeiden, in den Mode-Switch-Modus um (gestrichelte Linie) und stimuliert in der Kammer (Vp).

### **3.4 Datenakquisition**

Die gesammelten Daten sind der Tabelle im Anhang (siehe Kapitel 8.1) zu entnehmen.

### **3.5 Statistische Methoden**

1. Die Daten der Patienten wurden mittels Tabellenkalkulator („Microsoft Office Excel 2003“) erfasst.
2. Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm „SPSS Statistics 17.0“. Es wurden für alle Variablen Häufigkeiten, Mittelwerte und Standardabweichungen berechnet.
3. Für die Patientengruppen 1 und 2 sowie ihre Untergruppen wurden Kaplan-Meier-Kurven erstellt, in denen das Risiko eines Verlustes von AAlsafeR gegen die Zeit aufgetragen wurde.
4. Für die gesamte Studienpopulation und ihre Untergruppen wurde mittels Cox-Regression versucht, Prädiktoren für den Verlust der AAlsafeR-Funktion zu finden. Für statistisch signifikante und tendenziell bedeutsame Einflussvariablen wurden multivariate Modelle erstellt und die Unabhängigkeit einzelner Prädiktoren geprüft.
5. Mithilfe des Exakten Fisher-Tests (Vierfeldertafel) wurde ein Merkmal in zwei voneinander unabhängigen Gruppen auf signifikanten Unterschied geprüft.
6. Ein p-Wert  $< 0,05$  wurde als signifikant gewertet.

## 4 ERGEBNISSE

### 4.1 Mittlere Beobachtungszeiten

Die 158 Patienten dieser Studie wurden im Mittel 35,3 Monate nachverfolgt. Das folgende Diagramm (Abbildung 4.1) zeigt die Verteilung der Beobachtungszeiten:

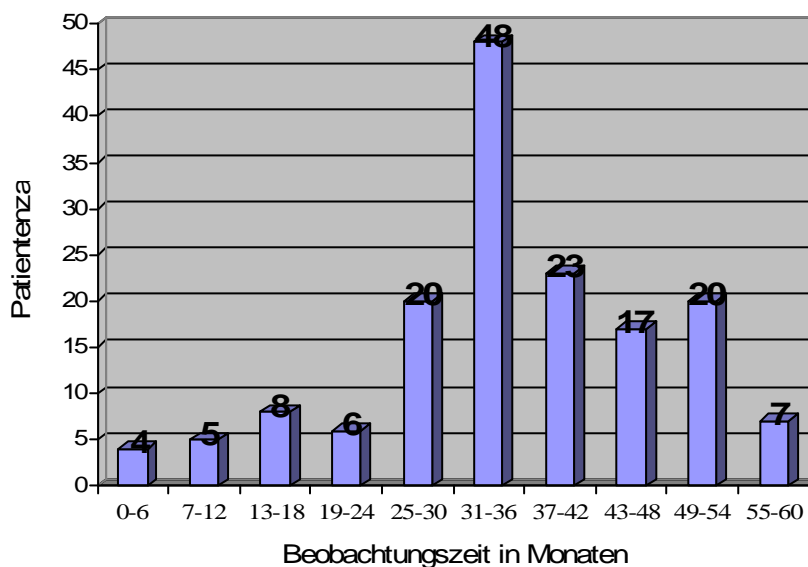


Abbildung 4.1: Verteilung der Beobachtungszeiten aller Patienten

Aus dem Histogramm ist ersichtlich, dass die überwiegende Mehrheit der Patienten über einen Zeitraum von mehr als 2 Jahren beobachtet werden konnte.

Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 71 Jahre.

### 4.2 Verlust der AAsafeR-Funktion

#### 4.2.1 Übersicht

93 Patienten der Studie (58,9%) verblieben während des Follow-ups im AAsafeR-Modus. Diese Patienten hatten eine mittlere Beobachtungszeit von 34,1 Monaten. Sie waren im Durchschnitt 70,25 Jahre alt. Diese Patientengruppe wurde im Mittel zu 69% atrial (%APg) und nur zu 9% ventrikulär stimuliert (%VP).

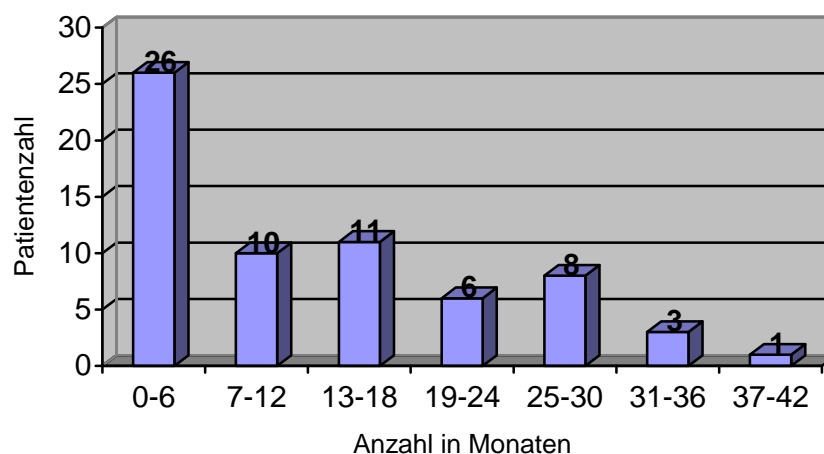
Von den insgesamt 158 Patienten wurden 65 (41,1%) im Laufe der Zeit von AAsafeR nach DDD bzw. VVI umgeschaltet. Die Beobachtungszeit dieser Patientengruppe betrug 37 Monate, die Patienten waren durchschnittlich etwas älter, nämlich

72,2 Jahre alt. Diese Patienten wurden im Mittel zu 44,7% atrial (%APg) und zu 38,6% ventrikulär stimuliert (%VP).

Die Zeit bis zum definitiven Modus-Wechsel betrug im Durchschnitt 11,9 Monate.

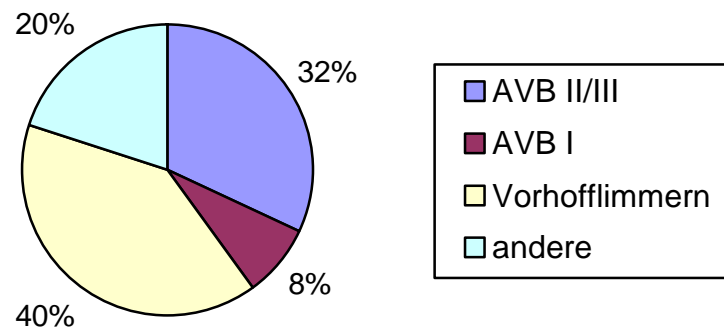
Aus der unten stehenden Grafik (Abbildung 4.2) kann man entnehmen, dass die Schrittmacher von 26 der 65 Patienten mit dauerhaftem Verlust von AAsafeR (40%) bereits nach 6 Monaten nicht mehr in diesem Modus betrieben wurden. Bei nur einem Patienten hielt der AAsafeR-Algorithmus länger als 3 Jahre, bevor ein Moduswechsel stattfand.

Bei 12 der 65 Patienten wurde unmittelbar nach Implantation statt des AAsafeR-Modus ein anderer Modus programmiert (18,5%), vornehmlich DDD, aber auch VVI oder AAI. Gründe hierfür waren AV-Blockierungen, die durch Manipulation der Ventrikelsonde bei Implantation auftraten und postoperativ persistierten, anhaltendes Vorhofflimmern und Sondenprobleme.



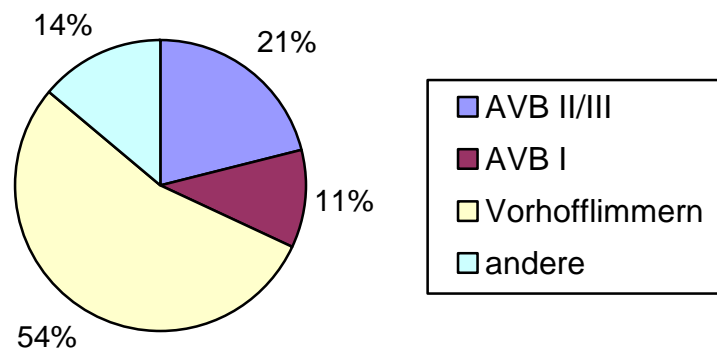
**Abbildung 4.2: Verteilung des dauerhaften Verlustes von AAsafeR über die Zeit**

Die Gründe für einen dauerhaften Verlust des AAsafeR-Modus waren im Einzelnen: Vorhofflimmern (n=26; 40%), AV-Block 2. oder 3. Grades (n=21; 32%), AV-Block 1. Grades mit hämodynamisch ungünstigem AV-Intervall (n=5; 8%) und unklare bzw. andere Gründe (n=12; 20%), dargestellt in Abbildung 4.3. Andere Gründe für eine Umschaltung waren unter anderem ein vasovagales Syndrom, eine defekte Vorhofsonde, ein Aggregatdefekt nach Schrittmacheraufrüstung oder eine unsichere Stimulation im Vorhof. Ein Schrittmacher wurde kurz nach Implantation durch einen ICD ersetzt.

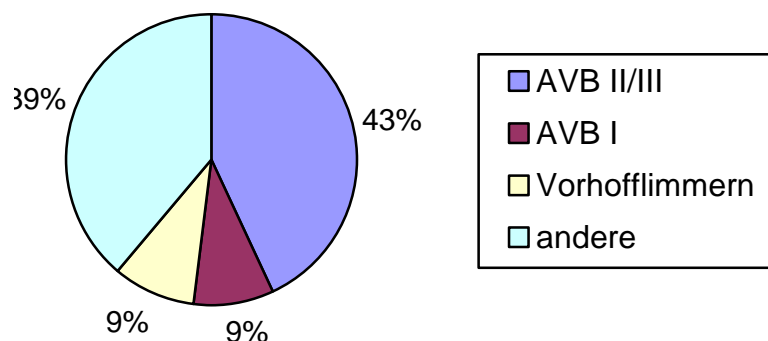


**Abbildung 4.3: Gründe für den dauerhaften Verlust von AAsafeR, gesamte Patienten**

Differenziert man diese Beobachtungen nach der ursprünglichen Schrittmacherindikation, so lassen sich deutliche Unterschiede feststellen (Abbildungen 4.4, 4.5).



**Abbildung 4.4: Gründe für den dauerhaften Verlust von AAsafeR, Patienten mit Sinusknotensyndrom**



**Abbildung 4.5: Gründe für den dauerhaften Verlust von AAsafeR, Patienten mit paroxysmalem AV-Block; „andere“ beinhaltet auch die Patienten mit Umschaltung direkt nach Implantation.**

Dies rechtfertigt die gesonderte Betrachtung der beiden Gruppen.



## 4.2.2 Kaplan-Meier-Statistik

### Gruppe 1: Patienten mit Sinusknotensyndrom (SSS)

Diese Gruppe besteht aus Patienten mit alleiniger Sinusbradykardie (1A) und Patienten mit Bradykardie-Tachykardie-Syndrom (1B).

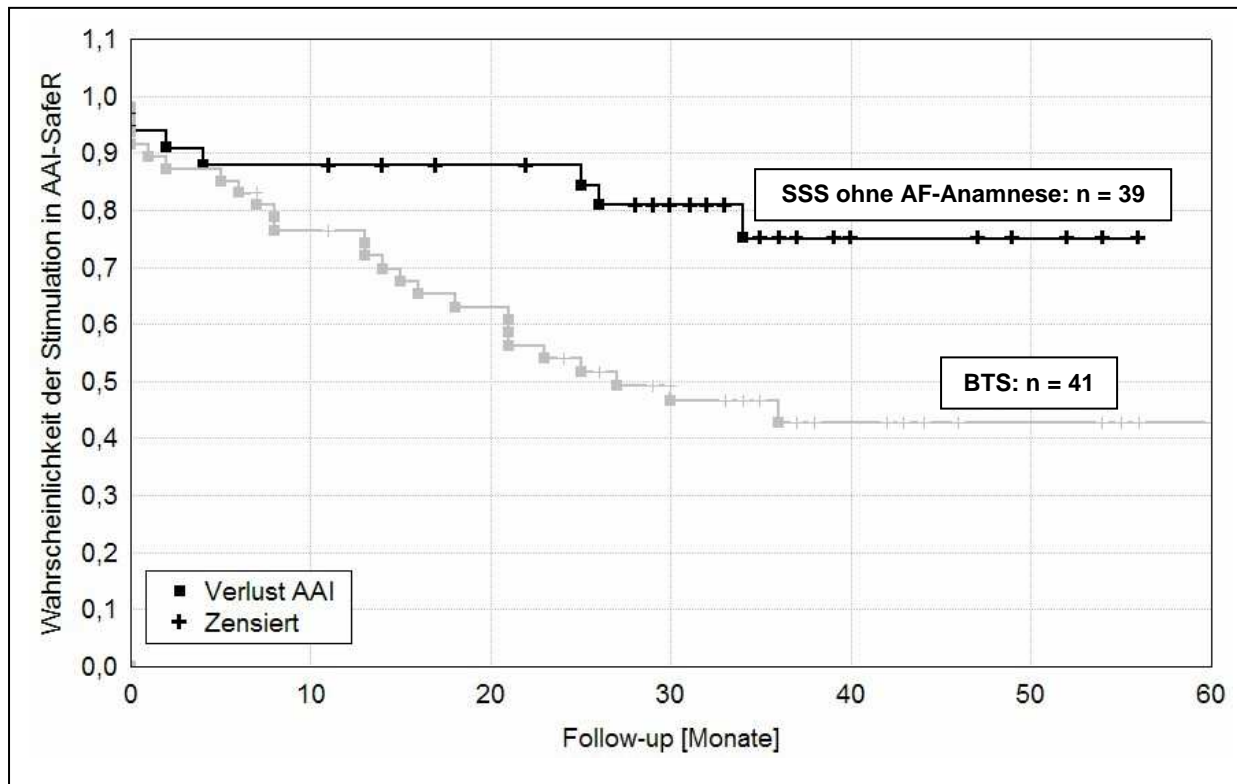


Abbildung 4.6: Kaplan-Meier-Kurve: Patienten der Gruppe Sinusknotensyndrom

Die Kurve der Patienten mit Sinusknotensyndrom ohne Vorhofflimmern in der Vorgeschichte (Abbildung 4.6) zeigt, dass die Wahrscheinlichkeit einer Stimulation im AAI-SafeR-Modus nach 1 Jahr noch knapp 90%, nach 2 Jahren noch ca. 80% und nach 3 Jahren noch 75% betrug.

Für die Patienten mit Bradykardie-Tachykardie-Syndrom lauten die entsprechenden Zahlen 75% nach 1 Jahr, 50% nach 2 Jahren und 40% nach 3 Jahren. Die Anamnese von Vorhofflimmern ist damit ein negativer Prädiktor für den Erhalt des AAI-SafeR-Algorithmus ( $p=0,032$ ).

Wenn man die beiden Untergruppen näher betrachtet (siehe Tabelle 4.1), ergeben sich folgende Zahlen: 11 der 39 Patienten mit alleiniger Sinusbradykardie (28,2%) haben im Laufe des Beobachtungszeitraums den AAI-SafeR-Modus dauerhaft verloren, 2 aufgrund eines AVB II/III (18,2%), 1 aufgrund eines AVB I (9%), 6 aufgrund von Vorhofflimmern (54,5%) und 2 aus anderen Gründen (18,2%).

17 der 41 Patienten mit Bradykardie-Tachykardie-Syndrom (41,5%) sind im Laufe des Beobachtungszeitraums dauerhaft in den DDD-Modus gewechselt, 4 aufgrund eines AVB II/III (23,5%), 2 aufgrund eines AVB I (11,8%), 9 aufgrund von Vorhofflimmern (52,9%) und 2 aus anderen Gründen (11,8%).

	SSS ohne AF	BTS
AVB II/III	18,2	23,5
AVB I	9,0	11,8
Vorhofflimmern (AF)	54,6	52,9
Andere Gründe	18,2	11,8
Gesamt	100	100

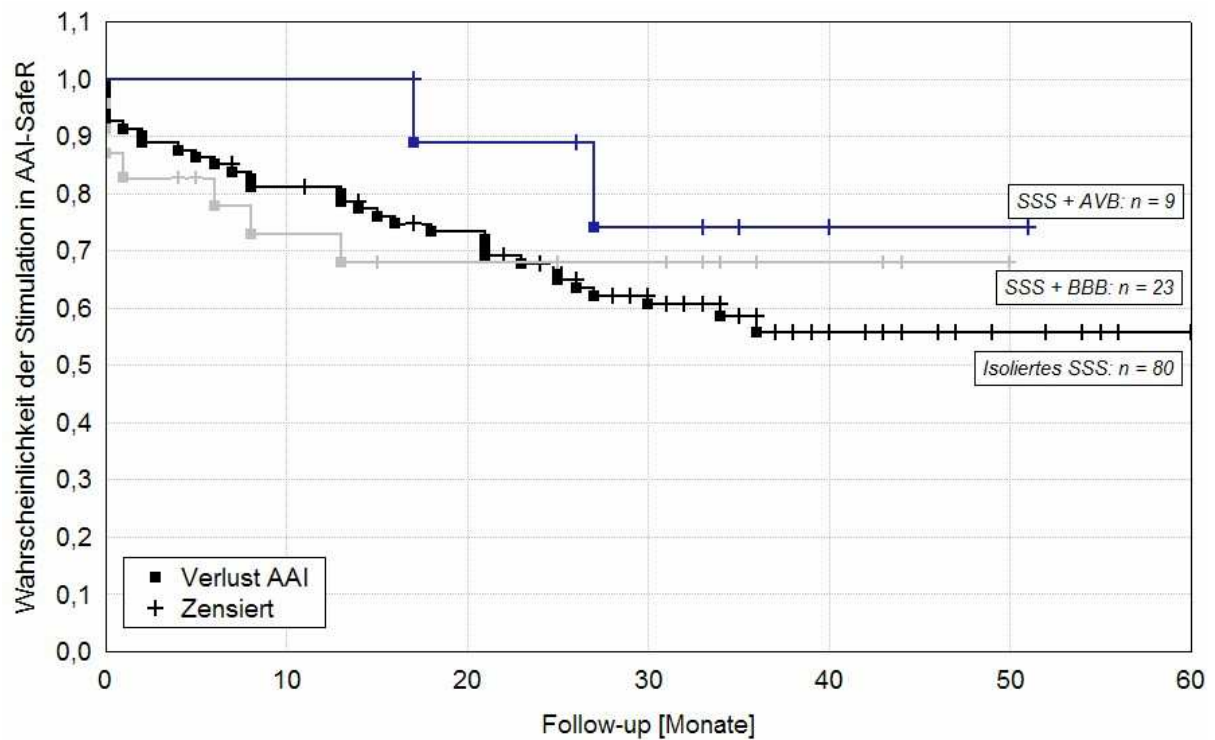
**Tabelle 4.1: Prozentuale Verteilung der Umschaltgründe bezogen auf alle Umschaltungen**

Bezogen auf die Gruppenstärke ergibt sich folgende prozentuale Verteilung des Modus-Wechsels:

	SSS ohne AF	BTS	P
AVB II/III	5,1	9,8	0,68
AVB I	2,6	4,9	1,00
Vorhofflimmern	15,4	21,9	0,57
Andere Gründe	5,1	4,9	---
Gesamt	28,2	41,5	

**Tabelle 4.2: Prozentuale Verteilung der Umschaltgründe bezogen auf die Gruppenstärke sowie das Ergebnis des Exakten Fisher-Tests (p)**

Die Ergebnisse des Exakten Fisher-Tests (p; siehe Kapitel 3.5), zeigen, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Untergruppen 1A (reines Sinusknotensyndrom) und 1B (Bradykardie-Tachykardie-Syndrom) im Hinblick auf das Auftreten der jeweiligen Ergebnisvariablen (AVB II/III, AVB I, Vorhofflimmern) gibt, die zu einem Umschalten des Schrittmachers in den DDD-Modus führen (siehe Tabelle 4.2).



**Abbildung 4.7: Kaplan-Meier-Kurve: Patienten mit Sinusknotensyndrom inklusive AV-Überleitungsstörungen**

Abbildung 4.7 zeigt den Vergleich von Patienten mit einem isolierten Sinusknotensyndrom (siehe auch Abbildung 4.6) und Patienten mit Sinusknotensyndrom und begleitenden AV-Überleitungsstörungen [AV-Block oder Schenkelblock (BBB)].

Man kann erkennen, dass bei den Patienten mit SSS und gleichzeitigem AVB die Wahrscheinlichkeit der Stimulation im AAI-safeR-Algorithmus nach 1 Jahr 100%, nach 2 Jahren noch ca. 90% und nach 3 Jahren noch 75% betrug. Bei den Patienten mit SSS und gleichzeitigem BBB lag diese nach 1 Jahr bei noch knapp 70%, nach 2 und 3 Jahren ebenso. Die Patienten mit isoliertem Sinusknotensyndrom hatten eine Wahrscheinlichkeit von 80%, nach 1 Jahr noch im AAI-safeR-Modus stimuliert zu werden, nach 2 Jahren von 65% und nach 3 Jahren von 55%.

Betrachtet man die Gruppe der Patienten, die an einem isolierten Sinusknotensyndrom litten (n=80) gesondert, so stellt man fest, dass 28 Patienten (35,1%) den AAI-safeR-Modus dauerhaft verloren haben (siehe Tabelle 4.3). Die Gründe hierfür waren bei 6 Patienten ein AVB II/III (21,4%), bei 3 Patienten ein AVB I (10,7%), bei 15 Patienten Vorhofflimmern (53,6%) und bei 4 Patienten andere Gründe (14,3%) (Aggregatdefekt, unsichere Vorhofstimulation).

Bei den 32 Patienten mit Sinusknotensyndrom inklusive AV-Überleitungsstörungen haben 10 Schrittmacher (31,3%) im Laufe der Beobachtungszeit in den DDD-Modus umgeschaltet, 2 Aggregate aufgrund eines AVB II/III (20%), 1 Aggregat aufgrund eines AVB I (10%) und 7 Aggregate aufgrund von Vorhofflimmern (70%).

	SSS	SSS + AV	P
AVB II/II	7,5	6,3	1,00
AVB I	3,8	3,1	1,00
Vorhofflimmern	18,8	21,9	0,79
Andere	5,0	----	---
Gesamt	35,1	31,3	

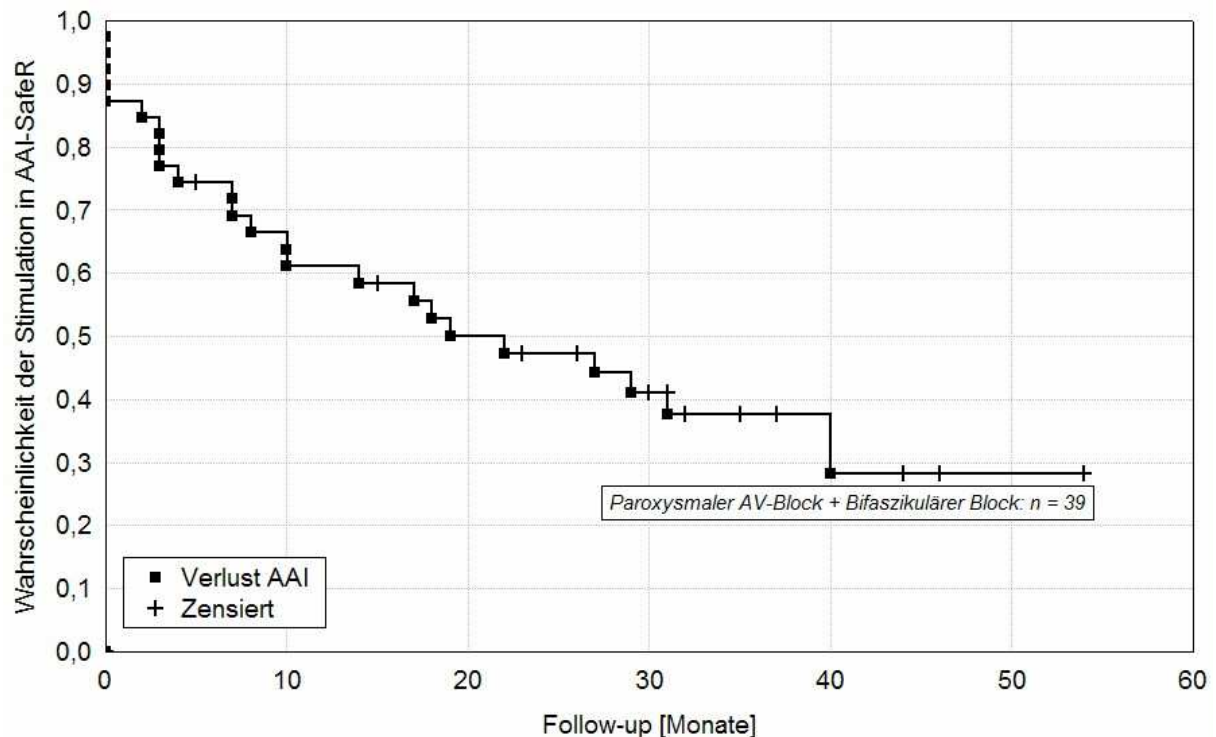
**Tabelle 4.3: Prozentuale Verteilung der Umschaltgründe bezogen auf die Gruppenstärke sowie das Ergebnis des Exakten Fisher-Tests (p)**

Auch hier zeigen die Ergebnisse des Exakten Fisher-Tests (p), dass die beiden Untergruppen der Patienten mit Sinusknotensyndrom (solche mit und ohne AV-Überleitungsstörungen) hinsichtlich des Auftretens von AV-Blöcken oder Vorhofflimmern statistisch gesehen nicht signifikant differierten.

Zusammengefasst kann man sagen, dass sowohl in der Gruppe der Patienten mit alleinigem Sinusknotensyndrom als auch in der Gruppe der Patienten mit Sinusknotensyndrom inklusive AV-Überleitungsstörungen ca. 30% den AAsafeR-Modus dauerhaft verloren haben und der Grund hierfür hauptsächlich Vorhofflimmern war (bei den Patienten mit isoliertem Sinusknotensyndrom 53,6%, bei den Patienten mit Sinusknotensyndrom inklusive AV-Überleitungsstörungen 70%). In beiden Gruppen sind AV-Blockierungen mit ca. 30% der Grund für ein Umschalten in den DDD-Modus; AV-Überleitungsstörungen in der Vorgeschichte scheinen im Zusammenhang mit einem Sinusknotensyndrom eine untergeordnete Rolle für den späteren Verlust von AAsafeR zu spielen.

## Gruppe 2: Patienten mit paroxysmalen AV-Block

Diese Gruppe besteht aus Patienten mit dokumentierter (2A) oder vermuteter paroxysmaler AV-Überleitungsstörung; letztere umfasst vor allem Patienten mit Schenkelblock oder bifaszikulärem Block, die wegen rezidivierender Synkopen nach Leitlinie mit einem Schrittmacher versorgt und mittels AAI-safeR bezüglich der Entwicklung höhergradiger AV-Blockierungen nachverfolgt wurden (2B).



**Abbildung 4.8: Kaplan-Meier-Kurve: Patienten mit paroxysmalem AV-Block und bifaszikulärem Block**

Die Kaplan-Meier-Kurve der Patienten mit paroxysmalem AV-Block und bifaszikulärem Block (Abbildung 4.8) zeigt eine Wahrscheinlichkeit von 90%, zum Zeitpunkt 0 (unmittelbar post implantationem) noch im AAI-safeR-Modus stimuliert zu werden, nach 1 Jahr liegt sie noch bei ca. 60%, nach 2 Jahren noch bei knapp 50% und nach 3 Jahren bei rund 40%. Man erkennt, dass nach Ablauf des Beobachtungszeitraums etwa  $\frac{2}{3}$  der Aggregate vom AAI-safeR- in den DDD-Modus umgeschaltet haben.

In dieser Patientengruppe mit paroxysmalem AV-Block müssen verschiedene Untergruppen unterschieden werden:

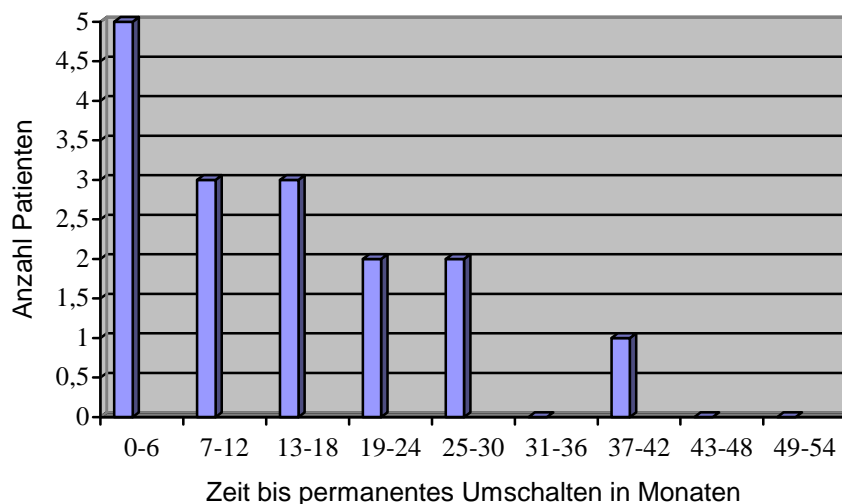
1. Patienten mit einem intermittierenden AV-Block, die bei Implantation des Schrittmachers aufgrund von mechanischen Irritationen des rechten Schenkels einen (zuerst einmal als passager angesehenen) AVB III ent-

wickelten, deswegen in den DDD-Modus programmiert wurden, den AVB III aber permanent behielten. Dies bedeutete Umschaltung am Tag 0. Zu dieser Untergruppe gehörten 4 Patienten (10,3%).

2. Patienten mit einem intermittierenden AV-Block, deren Schrittmacher wegen der noch bestehenden AV-Überleitung nach Implantation im AAsafeR-Modus betrieben wurde. Zu dieser Untergruppe gehörten 29 Patienten (74,4%).

Bei 16 dieser 29 Patienten (55,2%) hat der Schrittmacher im Laufe des Beobachtungszeitraums in den DDD-Modus umgeschaltet; Ursache war bei 8 Patienten ein AVB II/III (50%), bei 2 Patienten ein AVB I mit hämodynamisch ungünstigem AV-Intervall (12,5%), bei 1 Patienten Vorhofflimmern (6,3%) und bei 5 Patienten (31,3%) spielten andere Gründe eine Rolle (Schwindel zusammen mit AVB II und ventrikulärem Oversensing, vasovagales Syndrom, defekte Vorhofsonde mit atrialem Stimulationsproblem, rezidivierende Pausen).

Aus Abbildung 4.9 lassen sich die Zeitintervalle bis zur dauerhaften Umschaltung dieser 16 Schrittmacher in den DDD-Modus entnehmen. Man kann erkennen, dass ein Drittel der Patienten bereits im ersten Zeitintervall von 0-6 Monaten den AAsafeR-Modus verloren hat, nur ein Patient konnte den Algorithmus länger als 3 Jahre behalten.



**Abbildung 4.9: Zeit bis zur dauerhaften Umschaltung der Patienten mit paroxysmalem AV-Block (2A)**

3. Patienten mit Schenkelblock oder bifaszikulärem Block mit Synkopen (2B), denen AAIsafeR bei Implantation programmiert wurde. Zu dieser Untergruppe gehörten 6 Patienten.

3 dieser 6 Patienten (50%) haben während des Beobachtungszeitraumes den AAIsafeR-Modus dauerhaft verloren, 2 von ihnen aufgrund eines AVB II/III (67,7%) und 1 Patient aufgrund von Vorhofflimmern (33,3%). Die durchschnittliche Zeit bis zum Verlust des Algorithmus betrug 16,3 Monate.

Zusammengefasst haben von den 35 Patienten, deren Schrittmacher zu Anfang der Beobachtungszeit im AAIsafeR-Modus programmiert wurde, ca. 50% diesen Modus im Laufe der Zeit verloren. Grund dafür war bei über 60% der Patienten ein AV-Block.

Bei den 2 Patienten aus der Untergruppe 2B (33,3%), die aufgrund von AVB II/III im Laufe der Beobachtungszeit in den DDD-Modus umgeschaltet wurden, hat sich die Schrittmacher-Indikation „vermuteter AV-Block“ als richtig erwiesen.

### **4.3 IEGMs**

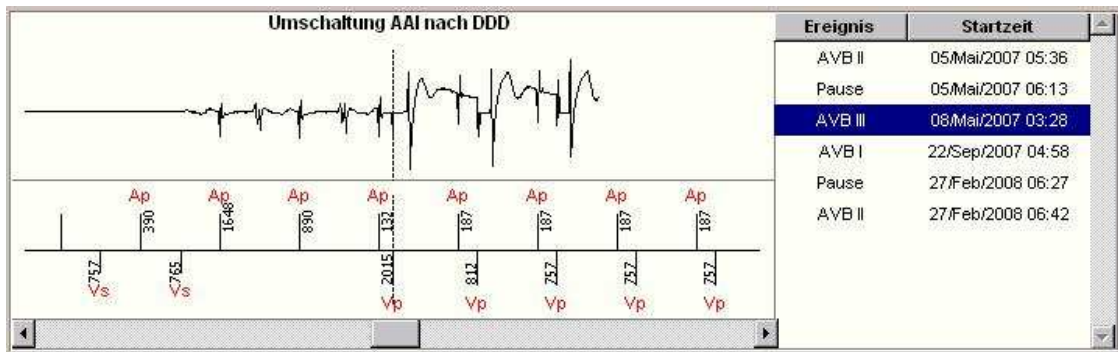
Die maximal 7 Speicher-Elektrogramme (IEGMs), welche der Schrittmacher über die jeweils letzten 6 Monate aufzeichnet, stellen die intrakardialen Vorhof- und Ventrikel-elektrogramme dar, welche in einer gemeinsamen Kurve aufsummiert werden. Gleichzeitig wird anhand von Markern die jeweilige Schrittmacherfunktion angezeigt, wobei die Aktionen vom Herzen selbst generiert und vom Schrittmacher wahrgenommen (As, Vs) oder – falls herzeigene Aktionen ausbleiben - stimuliert (Ap, Vp) werden können. Das Aggregat gibt außerdem den Grund für die Umschaltung an.

Bei der Auswertung dieser IEGMs wurde analysiert, ob der angegebene Grund mit der visuellen IEGM-Analyse übereinstimmt, und, wenn dies nicht der Fall war, was der eigentliche Grund für den Verlust von AAIsafeR war.

Bei 11 der 158 Studienteilnehmer fehlten IEGM-Aufzeichnungen, bei den 13 Patienten, deren Schrittmacher von Beginn an nicht im AAIsafeR-Modus programmiert waren, konnten keine Umschaltungen vorkommen, also auch keine IEGMs ausgewertet werden. Insgesamt verblieben 738 IEGMs von 134 Patienten für die Analyse.





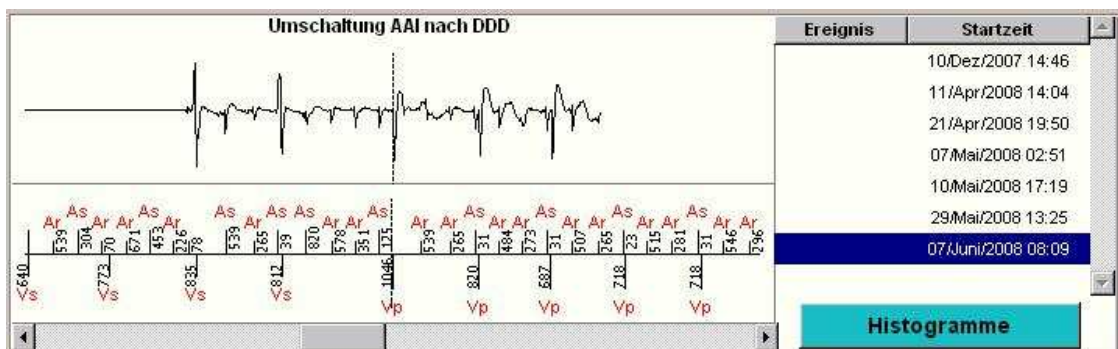


**Abbildung 4.11: IEGM eines ventrikulären Undersensings**

Den letzten beiden Vorhofstimuli (Ap) vor Umschaltung in den DDD-Modus (senkrecht gestrichelte Linie) folgt jeweils eine Ventrikelaktion, die vom Aggregat nicht als "Vs" annotiert, also nicht detektiert wurde.

- 39 Umschaltungen aufgrund von Vorhofflimmern (F3):

Die Frequenz oder die Detektionsrate der Flimmerwellen haben das Aggregat veranlasst, gültige P-Wellen zu erkennen und bei mangelnder AV-Assoziation einen AV-Block zu diagnostizieren (siehe Abbildung 4.12).

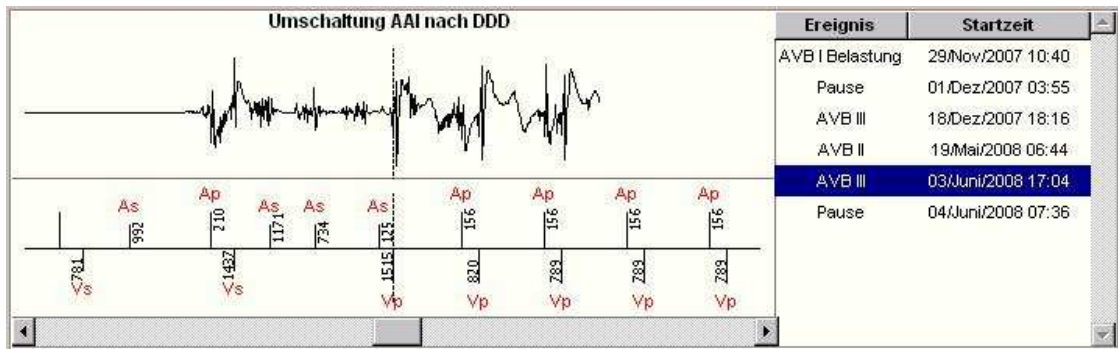


**Abbildung 4.12: IEGM eines Vorhofflimmerns**

Atriale Flimmerwellen, die unregelmäßig auf die Kammer übergeleitet werden, lassen das Aggregat einen AVB erkennen.

- 38 Umschaltungen aufgrund von Myopotenzialen (F4):

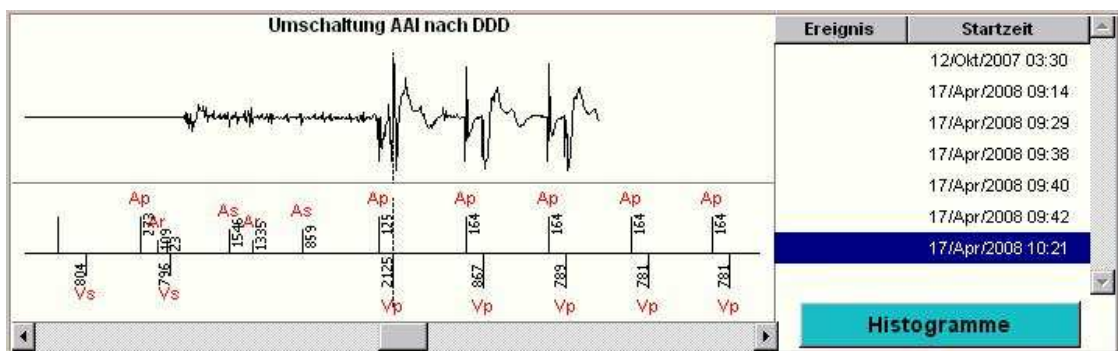
Der Schrittmacher interpretierte bei unipolaren Elektroden auftretende Skelettmuskelpotenziale als gültige Vorhofsignale mit fehlender Überleitung zur Kammer (siehe Abbildung 4.13).



**Abbildung 4.13: IEGM mit atrialen Myopotenzialen**

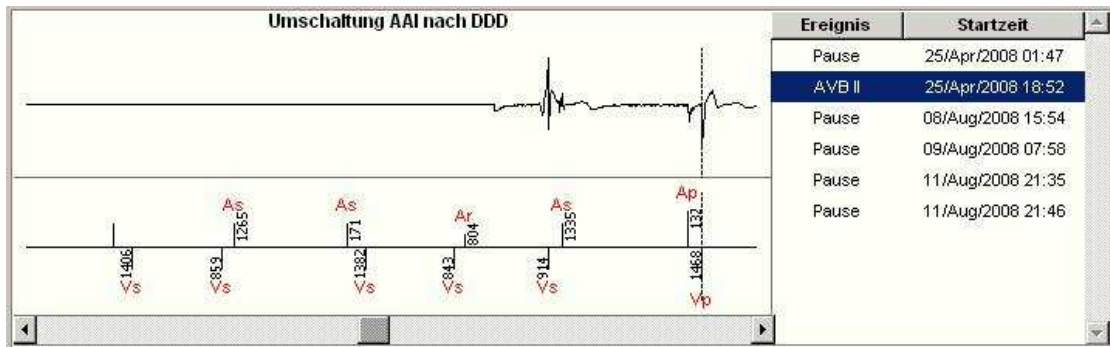
Durch Oversensing von Myosignalen auf Vorhofebene (unipolare atriale Sonde) wertet der Schrittmacher die 2 aufeinander folgenden atrialen Wahrnehmungen (As) ohne konsekutive ventrikuläre Wahrnehmung als AVB III und schaltet in DDD um.

- Weitere fehlerhafte Umschaltungen:  
Außerdem gab es noch 44 Umschaltungen in den DDD-Modus aus anderen Gründen: blockierte atriale und ventrikuläre Extrasystolen, atriale Salven, Störsignale ("Noise") und akzelerierter AV-Knoten (siehe Abbildungen 4.14 und 4.15).



**Abbildung 4.14: Fehlinterpretation: Noise, vom Schrittmacher als AVB III gewertet**

Bei bipolaren Schrittmachersonden und einer im Vorhofkanal hoch eingestellten Empfindlichkeit (hier 0,4 mV) kann es zum Oversensing auf Vorhofebene kommen, die als Eigenaktionen wahrgenommen werden. Da auf 2 atriale (As) keine ventrikuläre Wahrnehmung erfolgt, stimuliert der Schrittmacher ventrikulär (Vp).



**Abbildung 4.15: Desynchronisation zwischen Vorhof und Kammer, am ehesten durch mehrere ventrikuläre Extrasystolen; die jeweils nachfolgenden P-Wellen scheinen einem fortlaufenden Sinusrhythmus zu entsprechen; da infolge der Kammerrefraktärität keine spontane AV-Leitung erfolgt („blockierte Vorhofaktionen“), wird die Episode vom Schrittmacher als AVB II klassifiziert.**

Bei 248 der insgesamt 738 ausgewerteten Umschaltungen (33,6%) lieferte das Aggregat eine Interpretation, die innerhalb seiner Spezifikation zwar korrekt war, bei visueller Analyse jedoch korrigiert werden musste. Nicht als fehlerhaft gewertet wurden dabei AV-Blöcke 2. und 3. Grades, die das Aggregat aufgrund des gleichzeitig eintretenden Pausenkriteriums als solches bewertet hatte.

Insgesamt konnte bei 129 von 134 Patienten eine Umschaltung in den Zweikammer-Modus gezeigt werden, davon waren 101 Moduswechsel keinem AV-Block zuzuordnen, während bei 28 Patienten (20,9%) die automatische und visuelle Analyse übereinstimmend eine AV-Überleitungsstörung mit korrekter Umschaltung in den DDD-Modus ergab.

Bei 64 der 134 Patienten zeigte sich ein Mode Switch (47,8%), der auf das Vorhandensein von Vorhofflimmern zurückzuführen war.

#### **4.4 Prädiktoren für den Verlust der AAI-SafeR-Funktion**

Für eine Umschaltung des Schrittmachers vom AAI-SafeR- in den DDD-Modus ließen sich im gesamten Patientenkollektiv einige statistisch signifikante Einflussvariablen identifizieren, eine entsprechende Analyse in den beiden Untergruppen der Patienten mit Sinusknotensyndrom (1A+1B) beziehungsweise paroxysmale AVB (2A+2B)

verlief dagegen weitgehend ergebnislos, was am ehesten dem dann unzureichenden Stichprobenumfang zuzuschreiben war.

Erstaunlicherweise waren weder die PQ- noch die SQ-Zeit positive Prädiktoren für das spätere Auftreten eines AV-Blocks mit daraus resultierendem Modus-Wechsel.

Im Folgenden werden die einzelnen, als signifikant gefundenen Prädiktoren näher beschrieben.

#### 4.4.1 Gesamtes Patientenkollektiv

In der multivariaten Analyse der Prädiktoren für die Ergebnisvariable „Manuelle Reprogrammierung“ zeigen sich das Alter und der prozentuale Anteil der Vorhofstimulation an allen Vorhofaktionen als statistisch signifikant ( $p < 0,05$ ; Tabelle 4.4). Das Alter ist ein positiver Prädiktor für eine manuelle Reprogrammierung, mit jedem Lebensjahr steigt das Risiko für eine Umschaltung vom AAsafeR- in den DDD-Modus um den Faktor 1,024. Mit steigendem Stimulationsanteil im Vorhof verringert sich dagegen das Risiko für die Notwendigkeit manueller Reprogrammierung zu DDD.

Einflussvariable	p univariat	p multivariat	RR	[Konf.Int.]
Alter	0,151	0,021	1,024	1,004-1,046
Indikation SSS	0,037	0,764	0,899	0,448-1,803
Indikation AVB	0,046	0,386	1,363	0,677-2.745
%APg	0,009	0,003	0,989	0.981-0,996

**Tabelle 4.4: Prädiktoren für die Ergebnisvariable [Manuelle Reprogrammierung]; p = Irrtumswahrscheinlichkeit; RR = relatives Risiko; Konf.Int = 95%-Konfidenzintervall**

Für die Ergebnisvariable „Manuelle Reprogrammierung wegen Vorhofflimmern“ sind das Alter und ein Bradykardie-Tachykardie-Syndrom vor Implantation positive Prädiktoren für den Verlust der AAI-SafeR-Funktion. Vermehrte Vorhofstimulation scheint dagegen leicht protektiv für den Sinusrhythmus zu wirken (RR 0.979; 95%-CI: 0.968 – 0.990; Tabelle 4.5).

Einflussvariable	p univariat	p multivariat	RR	[Konf.Int.]
Alter	0,059	0,045	1,042	1,001-1,084
BTS	0,032	0,004	3,400	1,476-7,828
%APg	0,012	0,000	0,979	0,968-0,990

**Tabelle 4.5: Prädiktoren für die Ergebnisvariable [Manuelle Reprogrammierung wegen Vorhofflimmern]**

In der multivariaten Analyse der Ergebnisvariablen „Manuelle Reprogrammierung wegen eines AV-Blocks“ zeigt sich keinerlei Prädiktor für ein Umschalten der Patienten in den DDD-Modus. Auch die ursprüngliche Schrittmacherindikation (Sinusknotensyndrom oder AV-Block) ist erstaunlicherweise nicht statistisch signifikant (Tabelle 4.6).

Einflussvariable	p univariat	p multivariat	RR	[Konf.Int.]
Alter	0,923	0,663	1,006	0,978-1,036
Indikation SSS	0,007	0,111	0,405	0,133-1,230
Indikation AVB	0,014	0,199	2,096	0,678-6,484
%APg	0,453	0,666	1,003	0,990-1,015

**Tabelle 4.6: Prädiktoren für die Ergebnisvariable [Manuelle Reprogrammierung wegen AV-Block]**

Da primäres Ziel bei Verwendung des AAI-SafeR-Modus die Reduktion der ventrikulären Stimulationshäufigkeit ist, stellt der prozentuale Anteil stimulierter an allen ventrikulären Aktionen ein wesentliches Ergebnis dar (Tabelle 4.7). Statistisch nimmt dieser mit steigendem Lebensalter zu (positiv prädiktiv) und erstaunlicherweise mit der Einnahme von Betablockern und dem Anteil atrialer Stimulation ab (negativ prädiktiv).

Einflussvariable	p univariat	p multivariat	RR	[Konf.Int.]
Alter	0,104	0,006	1,018	1,005-1,031
Betablocker	0,035	0,036	0,682	0,477-0,975
%APg	0,015	0,018	0,994	0,990-0,999

**Tabelle 4.7: Prädiktoren für die Ergebnisvariable [%Ventrikuläres Pacing]**

#### 4.4.2 Patienten mit Sinusknotensyndrom

In der Untergruppe der Patienten mit Sinusknotensyndrom (1A+1B) nahm die Ergebnisvariable „Manuelle Reprogrammierung wegen Vorhofflimmern“ eine Sonderstellung ein; hier ließ sich eine statistische Signifikanz für folgende Einflussvariablen feststellen:

Entgegen der Erwartung ließ sich das Alter in der multivariaten Analyse nicht als unabhängiger Prädiktor für die manuelle Reprogrammierung aufgrund von Vorhofflimmern identifizieren. Auch die atriale Flimmeranamnese vor Implantation (in der Tabelle nicht gezeigt) sagte keine vermehrte Inzidenz atrialer Arrhythmien mit Umschaltung in den Zweikammermodus voraus. Vermehrte atriale Stimulation zeigte allenfalls eine Tendenz zur Risikoreduktion (Tabelle 4.8). Eine koronare Herzkrankheit (KHK) in der Vorgeschichte war dagegen ein positiver Prädiktor in der Untergruppe der Patienten mit Sinusknotensyndrom (1A+1B), und die Positionierung der atrialen Sonde am Vorhofseptum ließ eine geringere Rate an Umschaltungen wegen Vorhofflimmern erwarten (RR 0.162; 95%-CI: 0.029 – 0.903).

Einflussvariable	p univariat	p multivariat	RR	[Konf.Int.]
Alter	0,043	0,145	1,087	0,972-1,216
A-Position	0,018	0,038	0,162	0,029-0,903
KHK	0,011	0,029	12,073	1,298-112,313
%APg	0,032	0,051	0,969	0,938-1,000

**Tabelle 4.8: Prädiktoren für die Ergebnisvariable [Manuelle Reprogrammierung wegen Vorhofflimmern]**

#### 4.4.3 Patienten mit Sinusknotensyndrom und AV-Überleitungsstörung

Innerhalb der Patientengruppe mit Sinusknotensyndrom wurde gesondert der mögliche Einfluss einer zusätzlichen AV-Überleitungsstörung auf die Ergebnisvariablen untersucht (Gesamtstichprobe: n=112). Als statistisch signifikant haben sich folgende Einflussvariablen gezeigt:

Statistisch gesehen nimmt das Risiko für eine manuelle Reprogrammierung in den DDD-Modus in dieser Sondergruppe durch ein Bradykardie-Tachykardie-Syndrom in der Vorgeschichte zu und durch eine vermehrte atriale Stimulation ab (Tabelle 4.9).

Einflussvariable	p univariat	p multivariat	RR	[Konf.int.]
Alter	0,142	0,122	1,026	0,993-1,059
BTS	0,055	0,047	2,069	1,011-4,233
%APg	0,075	0,013	0,988	0,979-0,997

**Tabelle 4.9: Prädiktoren für die Ergebnisvariable [Manuelle Reprogrammierung]**

Die multivariate Analyse der Prädiktoren für ein Umschalten des Schrittmachers in den DDD-Modus aufgrund von Vorhofflimmern zeigt, dass ein Bradykardie-Tachykardie-Syndrom diesen Moduswechsel begünstigt, während ein hoher Anteil an atrialer Stimulation diesen eher verhindert (Tabelle 4.10).

Einflussvariable	p univariat	p multivariat	RR	[Konf.int.]
BTS	0,104	0,012	4,356	1,382-13,726
SQ	0,091	0,069	0,990	0,980-1,001
%APg	0,001	0,001	0,977	0,964-0,991

**Tabelle 4.10: Prädiktoren für die Ergebnisvariable [Manuelle Reprogrammierung wegen Vorhofflimmern]**

In der Gruppe der Patienten mit Sinusknotensyndrom inklusive AV-Überleitungsstörungen ließen sich keine Prädiktoren für ein Umschalten des Schrittmachers aufgrund von AV-Blockierungen finden (Tabelle 4.11).

Einflussvariable	p univariat	p multivariat	RR	[Konf.int.]
Alter	0,495	0,545	1,016	0,965-1,070
Bifasz. Block	0,120	0,975	0,000	0,000
Diabetes m.	0,048	0,970	0,000	0,000
%APg	0,146	0,252	1,016	0,988-1,045

**Tabelle 4.11: Prädiktoren für die Ergebnisvariable [Manuelle Reprogrammierung wegen AV-Block]**

#### 4.5 Exakter Fisher-Test

Zur Überprüfung, ob für das Sinusknotensyndrom hinsichtlich des Auftretens von AV-Blöcken tatsächlich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Patienten-Gruppen mit und ohne AV-Überleitungsstörung besteht (siehe Kapitel 4.2), wurde der Exakte Fisher-Test angewandt (Tabelle 4.12).

	AVB +	AVB -	Summe
SSS	9	71	80
SSS+AVB	3	29	32
gesamt	12	100	112

**Tabelle 4.12: Vierfeldertafel für das Merkmal „Umschaltung aufgrund eines AV-Blocks“ in Bezug auf die beiden Gruppen „Patienten mit Sinusknotensyndrom mit und ohne AV-Überleitungsstörung“**

Das Ergebnis ist für die einseitige Fragestellung  $p = 0,5349$  und bei zweiseitiger Testung  $p = 1,000$ . Bei Patienten mit Sinusknotensyndrom sind also unabhängig von zusätzlichen AV-Überleitungsstörungen bei Implantation im weiteren Verlauf gleich häufig AV-Blockierungen zu erwarten.



## **5 DISKUSSION**

### **5.1 Ziel des AAI-safeR-Algorithmus**

Die Implantation eines Schrittmachers im AAI-safeR-Modus verfolgt das Ziel, Patienten mit einem Aggregat zu versorgen, das eine ventrikuläre Stimulation möglichst vermeidet. Dies soll einer Verschlechterung der kardialen Funktion vorbeugen, die sich als Konsequenz einer ungünstigen Beeinflussung des atrioventrikulären, inter- und intra-(links-)ventrikulären Erregungsablaufes entwickeln kann. Gleichzeitig wird aber dennoch die Kammerfunktion kontinuierlich überwacht.

Ein solches System erhielten in der vorliegenden Studie zum einen Patienten mit Sinusknotensyndrom, die zuvor kein höhergradiges AV-Knotenproblem mit der Notwendigkeit eines ventrikulären Stimulationssupports hatten, zum anderen Patienten mit intermittierendem AV-Block, die von Fall zu Fall einer Kammerstimulation bedurften, dies jedoch nicht häufig oder permanent erwarten ließen. Da sich zum Zeitpunkt der Implantation die beiden Indikationsgruppen durch die Qualität ihrer AV-Leitung unterschieden, bedürfen sie einer getrennten Betrachtung.

### **5.2 Patienten mit Sinusknotensyndrom**

Die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie führt in ihren Leitlinien<sup>27</sup> für die Schrittmacher-Systemwahl bei Patienten mit Sinusknotensyndrom als 1. Präferenz den AAI-Modus an: „Eine hämodynamische Verbesserung kann beim Sinusknotensyndrom nur durch eine Vorhofstimulation erreicht werden. Bei erhaltener AV-Überleitung ist die AAI-/AAIR-Stimulation die optimale Stimulationsform.“

Diese Empfehlung basiert im Wesentlichen auf Befunden der dänischen Studie von Andersen<sup>5, 28</sup>. Bei Patienten mit Sinusknotensyndrom untersuchte er Ereignisse wie Vorhofflimmern und Thromboembolien<sup>28</sup>, sowie Sterblichkeit, kardiovaskulären Tod, Herzinsuffizienz und das Auftreten von AV-Blockierungen<sup>5</sup> in Abhängigkeit vom Stimulationsmodus (AAI/AAIR versus VVI/VVIR). Sein Patientenkollektiv umfasste 225 Personen, die randomisiert auf die beiden Gruppen verteilt wurden. Nach den ursprünglich geplanten 3 Jahren Beobachtungszeit fand er 1994<sup>28</sup> heraus, dass in

der Patientengruppe, die nur im Ventrikel stimuliert wurde, jenseits der ersten 3 Monate häufiger Vorhofflimmern auftrat als in der Vorhof-stimulierten Gruppe. Auch das Vorkommen thromboembolischer Ereignisse war in dem VVI/VVIR-Kollektiv häufiger zu beobachten. Andersen führte das Follow-up seiner Studie so lange weiter, dass es für jeden Patienten mindestens fünf (bis zu acht) Jahre betrug und so längerfristige Entwicklungen zu erfassen erlaubte. Danach differierten die beiden Patientenkollektive in weiteren Punkten: Die VVI/VVIR-Gruppe zeigte eine höhere Sterblichkeit, mehr kardiovaskuläre Todesfälle, eine höhere Quote (chronischen) Vorhofflimmerns, mehr thromboembolische Ereignisse, mehr schwere Fälle von Herzinsuffizienz und ein häufigeres Auftreten von AV-Blockierungen<sup>5</sup>. Entscheidend war hierbei die Überlegenheit des AAI-Schrittmachers bezüglich der Mortalität der Patienten.

Trotz dieser Erfahrungen und der daraus abgeleiteten Empfehlungen erhalten in Deutschland nur wenige Patienten mit Sinusknotensyndrom einen Schrittmacher im AAI-Modus: 2006 lag die Zahl der implantierten Zweikammersysteme (DDD) bei 83,7% und die der Einkammersysteme im Vorhof (AAI) bei nur 2,5% (Markewitz 2006, Pacemaker-Register). Laut Wiegand<sup>22</sup> sind wesentliche Gründe hierfür die Schwierigkeiten im präoperativen Ausschluss von AV-Leitungsstörungen sowie die Sorge, dass Patienten im weiteren Verlauf AV-Überleitungsstörungen entwickeln und sich einer erneuten Operation mit Implantation einer ventrikulären Sonde unterziehen müssen.

Erstaunlicherweise konnte Andersen selbst eine sehr niedrige Rate an AV-Blockierungen zeigen (0,6% jährliches Risiko), was von Kristensen<sup>29</sup> in ihrer 2001 erstellten Studie weitgehend bestätigt wurde. Diese retrospektive Langzeitstudie schloss 399 Patienten mit Sinusknotensyndrom ein, die mit einem AAI/AAIR-Schrittmacher behandelt wurden; 110 von diesen entstammten dem bereits zuvor beschriebenen dänischen Kollektiv<sup>5</sup>. Kristensen zeigte, dass bei 1,7% der Personen pro Jahr (insgesamt 30 von 399 Patienten, 7,5%) aufgrund von relevanten AV-Blockierungen eine Folgeoperation mit Implantation einer ventrikulären Sonde nötig wurde, bei 0,8% (insgesamt 14 von 399 Patienten, 3,5%) war eine Aufrüstung aus anderen Gründen nötig. Der AAI/AAIR-Modus war nach 5 Jahren noch bei 90% der Patienten aktiv, auch hier wurde veranschaulicht, dass die Behandlung des Sinusknotensyndroms

mit einem Vorhofschrtrittmacher effektiv und das Auftreten von behandlungsbedürftigen AV-Überleitungsstörungen verhältnismäßig selten war.

In verschiedenen retrospektiven Studien der letzten Jahre<sup>30-33</sup> wurde nach Prädiktoren für das Auftreten von AV-Blockierungen bei Patienten mit Sinusknotensyndrom gesucht und als Hauptkriterium ein Schenkelblock vor Schrittmacherimplantation gefunden. Brandt<sup>30</sup> schloss 1992 in seiner Studie über die Verwendung von AAI-Schrittmachern bei Sinusknotensyndrom nur Patienten mit klinisch bewiesenen AV-Blockierungen 2. und 3. Grades sowie einem Wenckebach-Verhalten ("Wenckebach-Punkt") bei atrialer Stimulationsrate  $< 120 \text{ min}^{-1}$  während der Implantation aus, nicht jedoch Patienten mit Faszikel-, Schenkel- oder bifaszikulären Leitungsstörungen. Er konnte bei einer Beobachtungszeit von durchschnittlich 10,1 Jahren ein jährliches Risiko von 1,8% für das Auftreten von AV-Blöcken zeigen, mit dem Ausschluss auch der letztgenannten Patienten wäre diese Rate auf 1,2% zu senken gewesen. Höijer<sup>33</sup> überarbeitete diese Studie retrospektiv im Jahre 2007 und kam zu dem Ergebnis, dass sich die Risiken für eine erneute Operation aufgrund von ventrikulären Sondenproblemen im DDD-Modus beziehungsweise aufgrund eines neu aufgetretenen AV-Blocks im AAI-Modus nicht unterschieden und somit die Einkammerstimulation im Vorhof die rationalste Lösung für Patienten mit Sinusknotensyndrom sei. Zu einem vergleichbaren Ergebnis kam auch Rosenqvist<sup>32</sup> in seiner 1988 veröffentlichten Arbeit: nach Ausschluss von Patienten mit präoperativ dokumentiertem AV-Block II-III oder einem Wenckebachpunkt  $< 120 \text{ min}^{-1}$  unter atrialer Stimulation konnte er eine jährliche Inzidenz von nur 1% höhergradiger AV-Blockierungen zeigen. Dagegen schloss Haywood<sup>31</sup> Patienten mit jeglichem Hinweis auf AV- oder Schenkelblockierung im 12-Kanal- oder Langzeit-EKG aus seiner Studie aus und kam trotzdem zu einem vergleichsweise schlechten Ergebnis mit 4/24 (17%) Patienten, bei denen innerhalb von 6 Monaten nach Implantation eines AAI-Aggregats schwerwiegende AV-Blockierungen auftraten und zum Moduswechsel nach DDD(R) bzw. VVI(R) zwangen. Im Vergleich zu den vorher genannten Studien (Besetzungszahl 110 bis 399, Follow-up bis zu 7 Jahren) umfasste Haywoods Untersuchung allerdings nur 24 Patienten, die gerade einmal 6 Monate lang beobachtet wurden, sodass sich der Vergleich von jährlichen AV-Block-Risiken von vornherein verbietet.

Zusammenfassend kann also festgehalten werden, dass bis auf die kleine und im Ergebnis von allen anderen Studien abweichende Untersuchung von Haywood

infrahisäre Leitungsstörungen (Schenkel- und bifaszikuläre Blockbilder) als prädiktiv für spätere AV-Blockierungen unter AAI-Stimulation gelten sollten, dass ohne diese jedoch das jährliche Risiko von AV-Blockierungen nur 0,6-1,8% beträgt<sup>30-33</sup>.

Folgerichtig schloss Andersen<sup>5</sup> in seiner Studie Patienten mit einer Reihe von Merkmalen durch Vorselektion aus. Das anfängliche Screening erfasste 1052 Patienten mit Sinusknotensyndrom, die eine symptomatische Bradykardie  $< 50 \text{ min}^{-1}$  oder symptomatische QRS-Pausen  $> 2\text{s}$  aufwiesen und zwischen 15. Mai 1988 und 31. Dezember 1991 an der Skejby Universitätsklinik erstmals einen Herzschrittmacher erhielten. Die Randomisierung zu atrialer oder rein ventrikulärer Stimulation erfolgte nach Ausschluss folgender Merkmale: AV-Block 1., 2. oder 3. Grades (mit enger Definition der erstgradigen Blockierung), Wenckebach-Punkt  $< 100 \text{ min}^{-1}$ , bifaszikulärer Block, chronisches Vorhofflimmern, Vorhofflimmern  $> 50\%$  der Zeit in den letzten 3 Tagen vor Implantation, Vorhofflimmern mit einer Kammerfrequenz  $< 40 \text{ min}^{-1}$ , Alter  $< 50$  Jahre, Bluthochdruck  $> 250/120 \text{ mm Hg}$ , geplante Herzoperation, größere nicht-kardiale Operation, Krebs, zerebrale Erkrankung, Schlaganfall in den letzten 3 Monaten, Verweigerung der Teilnahme, Non-Compliance mit regelmäßigen Nachuntersuchungen und andere Gründe. Ausgeschlossen wurden vor allem Patienten mit AV-Block (66,7% aller ausgeschlossenen Patienten), Vorhofflimmern (6,3%) und bifaszikulärem Block (4,5%), sodass letztlich 225 Patienten (21,4%) aus der ursprünglichen Population übrig blieben. Das Ergebnis war die oben genannte jährliche Inzidenz von 0,6% AV-Blockierungen.

Dieser Katalog lässt es sinnvoll erscheinen, nur dann Patienten mit einem AAI-Schrittmacher zu versorgen, wenn sie in ihrer Vorgeschichte keinen Hinweis auf eine AV-Leitungsstörung oder gehäuftes Vorhofflimmern bieten. Die deutschen Leitlinien<sup>27</sup> raten auch bei Verlängerung des PQ-Intervalls im EKG, bei verbreiterten QRS-Komplexen, bei einem Wenckebachpunkt  $< 120 \text{ min}^{-1}$ , bei Medikation mit negativ dromotroper Wirkung am AV-Knoten, beim Karotissinussyndrom und bei Synkopen als primärer Schrittmacherindikation von der Verwendung eines AAI-Systems ab.

In der vorliegenden Studie wurde dagegen auf jede Selektion verzichtet und statt eines AAI-Schrittmachers ein Zweikammersystem verwandt, das zwar im reinen Vorhofmodus betrieben werden sollte, bei Bedarf aber selbsttätig auf Zweikammerfunktion umschalten konnte. Dabei sollte geklärt werden,

1. wie viele der Systeme im AAI-Modus verblieben und nicht dauerhaft in den Zweikammerbetrieb umschalteten (und damit gegenüber den weniger komplexen DDD-Systemen keinen Vorteil mehr boten);
2. ob – und wenn ja - welche Prädiktoren sich für einen dauerhaften Moduswechsel in der unselektierten Patientengruppe finden ließen.

Ohne Patientenselektion zeigte sich eigentlich nicht unerwartet, dass in dieser Untersuchung mit etwa 35% (28/80) über 3 Jahre sehr viel mehr Patienten den AAI-safeR-Modus verloren haben, als die Vorbefunde aus den skandinavischen Studien hätten erwarten lassen. Hauptgründe für diesen Verlust waren in einem Drittel der Fälle AV-Blockierungen (1A: 27,1%; 1B: 35,3%) und in mehr als der Hälfte persistierendes oder permanentes Vorhofflimmern (1A: 54,5%; 1B: 52,9%).

#### AV-Blockierungen:

Für die Umschaltung wegen AV-Blockierung lässt genauere Betrachtung einwenden, dass Gruppe 1 zumindest keine Patienten mit offensichtlichen AV-Leitungsstörungen (die durchschnittliche PQ-Dauer betrug 187ms, n=44) oder Schenkelblockierungen enthielt und damit doch eine Selektion aufwies. Im Vergleich dazu schneiden die 32 Patienten mit kombinierter sinuatrialer und AV-Knotenstörung jedoch nicht schlechter ab (Umschaltrate 31,3%, davon wegen AV-Blocks 30%) und die gemeinsame Analyse von "reinen" und "kombinierten" Sinusknotenerkrankungen identifiziert die PQ-Dauer und das Vorhandensein einer Schenkelblockierung nicht als Prädiktoren späterer AV-Blockierungen. Zumindest in dieser Klientel bestätigt sich damit nicht, dass durch Selektion der Patienten nach der AV-Knoten-Funktion eine reine AAI-Stimulation im Langzeitverlauf sicher durchzuführen wäre.

#### Vorhofflimmern:

Häufigerer Grund für einen permanenten Moduswechsel des Schrittmachers bei den Patienten mit Sinusknotensyndrom war jedoch ein länger andauerndes (persistierendes oder permanentes) Vorhofflimmern. Wie in Kapitel 4.2.2 ausgeführt, waren Alter und atriale Flimmeranamnese vor Implantation nicht in der Lage, das Risiko für ein postoperatives Flimmern vorauszusagen. Die kumulative atriale Stimulationsrate zeigte allenfalls eine rhythmuserhaltende Tendenz und entspricht damit den mehrdeutigen Befunden der Literatur.

Eine kleine Studie von Delfaut<sup>34</sup> aus dem Jahre 1998 an 30 Patienten mit therapierefraktärem, paroxysmalem Vorhofflimmern und dokumentierter Bradykardie ( $< 45 \text{ min}^{-1}$ ) zeigte gegenüber vor der Schrittmacherbehandlung einen deutlich längeren Erhalt des Sinusrhythmus, wenn sie mindestens 84% der Zyklen atrial stimuliert wurden, unabhängig davon, ob dies im oberen rechten Vorhof ( $p < 0,0001$ ) oder am Eingang des Coronarsinus ( $p < 0,0006$ ) erfolgte. Für diese These sprechen auch die Beobachtungen von Coumel<sup>35</sup>, der 1983 an 6 Patienten die Auswirkungen einer atrialen Stimulation mit einer Frequenz von  $90 \text{ min}^{-1}$  auf permanentes, vagal induziertes Vorhofflimmern untersuchte: Bei einem Patienten konnte allein durch diese hochfrequente Vorhofstimulation das Vorhofflimmern unterdrückt werden, bei drei Patienten geschah dies in Kombination mit Amiodaron (insgesamt 67%). Ein Patient zeigte eine Besserung, aber keinen kompletten Rückgang des Vorhofflimmerns durch den Schrittmacher, nur ein Patient hatte kurz nach Implantation erneute Flimmerepisoden. Ebenso konnte Carlson<sup>36</sup> in der ADOPT-Studie („Atrial Dynamic Overdrive Pacing Trial“) eine rhythmusprotektive Wirkung durch häufige atriale Stimulation zeigen. Er untersuchte einen Algorithmus, der Rezidive von Vorhofflimmern bei Patienten mit Sinusknotensyndrom und Flimmeranamnese durch eine höhere Rate an Vorhofstimulation unterdrücken sollte. Patienten mit Schrittmachern in diesem Modus zeigten eine größere Anzahl atrial stimulierter Zyklen als die Kontrollgruppe im herkömmlichen DDD-Modus. Hiermit konnte die Anzahl an Tagen mit symptomatischen Vorhofflimmer-Episoden um 25% reduziert werden. Mit frequenzadaptiver Vorhofstimulation kam Gillis<sup>37</sup> zum gegenteiligen Ergebnis: Im Vergleich von zwei Patientengruppen mit Vorhofflimmern ohne Bradykardie in der Vorgeschichte schnitten diejenigen Patienten ohne atriale Stimulation in den Endpunkten: Zeit bis zum ersten Auftreten eines anhaltenden Vorhofflimmerns und Anzahl an Tagen mit symptomatischem Vorhofflimmern besser ab als die Vergleichsgruppe mit dauerhafter Vorhofstimulation.

Erstaunlichster Befund in der untersuchten Patientengruppe ist, dass eine Positionierung der atrialen Sonde am Vorhofseptum sich in der Folge klar rhythmuserhaltend auswirkte, wobei aufgrund der geringen Zahl dokumentierter Positionierungen das Konfidenzintervall relativ breit ausfällt. Dies ist im Licht der verfügbaren Literatur umso bemerkenswerter, als dass das Prinzip der singulären (im Gegensatz zur bi-

fokalen) atrial-septalen Stimulation sich jenseits tierexperimenteller Begründung<sup>38, 39</sup> und anfänglich positiver Berichte<sup>40, 41</sup> auf Dauer nicht durchsetzen konnte<sup>42</sup>.

Der Übergang des Sinusknotensyndroms in Vorhofflimmern, sei es paroxysmal, persistierend oder permanent, bedeutet nicht in jedem Fall, dass der Patient ventrikulären Support braucht. Daten von Vera<sup>43</sup> deuten darauf hin, dass etwa die Hälfte der Patienten mit krankem Sinusknoten nach Entwicklung dauerhaften Vorhofflimmerns keine Stimulation in der Kammer mehr benötigt und auch mit einem (dann funktionslosen) AAI-System keinen Schaden erleiden würde. Allerdings bezieht sich diese Schlussfolgerung auf ganze 8 Patienten und kann deshalb nicht als allgemein gültig gelten. Eine Einzelanalyse des ventrikulären Stimulationsbedarfs, etwa durch wiederholte Langzeit-EKG-Registrierungen, wurde in der vorliegenden Studie nicht durchgeführt.

### **5.3 Patienten mit paroxysmaler AV-Blockierung**

Bei Patienten mit AV-Block macht eine AAI-Stimulation auf den ersten Blick keinen Sinn, weil es ja ureigenste Aufgabe des Schrittmachers ist, den Ausfall intrinsischer Kammertätigkeit durch ventrikuläre Stimulation zu überbrücken. Allerdings finden sich Patienten, bei denen der AV-Block nur paroxysmal, manchmal auch nur für ein oder zwei kurze Episoden pro Jahr auftritt (Untergruppe 2A). Für diese Patienten sehen die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie vor, ein System zu suchen, das nicht zwangsweise in der Kammer stimuliert, wobei mehrere Lösungen zugelassen werden: „Liegt eine intermittierende Eigenüberleitung vor, sollte diese möglichst erhalten werden, da die rechtsventrikuläre Stimulation über eine Desynchronisation der Ventrikel zu einer hämodynamischen Verschlechterung führen kann. Hierzu kann z.B. eine AV-Hysterese programmiert werden. Bei seltenen AV-Überleitungsstörungen (< 5%) kann auch eine VVI-Stimulation mit niedriger Interventionsfrequenz (z.B. < 45 min<sup>-1</sup>) erfolgen.“<sup>27</sup>

Prädiktoren, mit denen es möglich wäre, vorauszusagen, ob der paroxysmale Charakter des AV-Blocks über Jahre hinweg weiter besteht oder permanent wird, gibt es nicht. Um der Notwendigkeit einer späteren Aufrüstung auf Zweikammerstimulation vorzubeugen, bietet sich von vornherein die Wahl eines DDD-Schritt-

machers an, der nach den Empfehlungen ein intelligentes AV-Management bieten sollte. Dieser Forderung entspricht der AAI-SafeR-Modus.

Dies gilt in noch größerem Maße, wenn trotz rezidivierender Synkopen ein AV-Block gar nicht dokumentiert worden ist und nur angesichts eines Schenkel- oder bifaszikulären Blocks auf eine infrahisäre Blockierung und eventuelle paroxysmale AV-Blockierungen geschlossen wird (Untergruppe 2B).

Im Folgenden werden die beiden Untergruppen 2A und 2B getrennt betrachtet.

#### Paroxysmaler AV-Block (Gruppe 2A):

In der vorliegenden Studie haben insgesamt  $\frac{2}{3}$  aller Aggregate aus der Gruppe der „Patienten mit paroxysmale AV-Block“ nach Ablauf der Beobachtungszeit vom AAI-SafeR-Algorithmus in den DDD-Modus umgeschaltet. Da dies mehrheitlich innerhalb der ersten 3 Jahre nach Implantation erfolgte, ist die Zahl der Patienten unerwartet klein, bei denen der AAI-SafeR-Modus dauerhaft aktiv bleiben konnte. Allerdings zählen zu dieser Statistik auch die Patienten mit vorbestehendem AV-Block 2. Grades und solche, die bei der Implantation einen mechanisch (durch die Sonde am rechten Tawara-Schenkel) ausgelösten AV-Block 3. Grades aufwiesen (n=4; 10,3%) und von Anfang an im DDD-Modus behandelt wurden, dazu. Ohne diese eher weit gestellte Indikation zum AAI-SafeR-System mindert sich die Inzidenz permanenter Umschaltungen von AAI zu DDD auf ca. 55%.

Grund für den Verlust der AAI-SafeR-Funktion war in über 60% der Fälle ein AV-Block. Allerdings ließen sich für diese Untergruppe keinerlei Prädiktoren einer dauerhaften Umschaltung finden. Dass nicht einmal lange PQ- oder SQ-Zeiten als Risikomarker identifiziert wurden, mag sich dadurch erklären, dass sie eher die Funktion des AV-Knotens selbst, nicht aber die der infrahisären Leitungsstrukturen wieder spiegeln.

Letztere scheinen jedoch für die Prognose von AV-Blockierungen entscheidend zu sein. Dies wurde beispielsweise 1975 durch Scheinman<sup>44</sup> bestätigt, der seine Untersuchungen an 313 Patienten mit Schenkelblöcken durchführte und nur Patienten mit AV-Blockierungen II-III sowie akutem Myokardinfarkt ausschloss. Er konnte zeigen, dass mit zunehmender Länge der His-Bündel-Überleitungszeit auf die Ventrikel (HV-Intervall) das Risiko für das Auftreten eines AV-Blocks 2. oder 3. Grades anstieg; der



kritische Punkt, ab dem das Risiko auf das 4fache erhöht war, lag bei einem HV-Intervall  $\geq 70$ ms. Die jährliche Inzidenz für das Auftreten einer AV-Blockierung II-III war demnach 0,6% für Patienten ohne und 4,5% für Patienten mit einer verlängerten HV-Überleitungszeit, ein extrem hohes Risiko bestand bei Patienten mit einem HV-Intervall  $\geq 100$ ms (8%). Dhingra<sup>45</sup> setzte in seiner 1981 veröffentlichten Studie über 517 Patienten die gleichen Ausschlusskriterien wie Scheinman fest und kam zu einem vergleichbaren Ergebnis: Auch er konnte eine höhere jährliche Inzidenz neuer AV-Blockierungen II-III und trifaszikulärer Blöcke bei Patienten mit HV-Intervall  $\geq 55$ ms gegenüber der Gruppe ohne HV-Verlängerung zeigen (9,5% vs. 4,7% für AVB II-III; 4,5% vs. 0,6% für trifaszikuläre Blöcke). Mit einem HV-Cutoff von  $>/< 45$ ms fand Narula<sup>46</sup> 42% versus 8% neue AV-Blockierungen im Follow-up.

Es gibt aber auch Studien, die gegen den Zusammenhang zwischen verlängertem HV-Intervall und Neigung zur AV-Blockierung sprechen, so eine frühe Studie von Dhingra<sup>47</sup> an 21 Patienten mit Rechtsschenkelblock und linksposteriorem Hemiblock aus dem Jahr 1975 sowie eine Untersuchung von McAnulty<sup>48</sup> an 46 Patienten mit intrahisärer Leitungsverzögerung aus dem Jahr 1979.

#### Bifaszikulärer oder Schenkelblock mit sonst ungeklärter Synkope (Gruppe 2B):

Basis für die Schrittmacher-Indikation der Patienten der Untergruppe 2B ist die ISSUE-Studie aus dem Jahre 2001, die in den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie<sup>27</sup> in eine Klasse 2A-Indikation gemündet ist. Brignole et al.<sup>49</sup> untersuchten darin ein Patientenkollektiv aus 52 Personen mit rezidivierenden Synkopen, bei denen wegen Schenkelblockierungen im Oberflächen-EKG AV-Blockierungen als Synkopenursache vermutet wurden, eine His-Bündel-Diagnostik aber keinen pathologischen Befund ergab. Die Patienten erhielten einen implantierbaren Loop-Recorder (IRL), der im Falle eines synkopalen Ereignisses das EKG von bis zu 40 Minuten vor und 2 Minuten nach Aktivierung speichern konnte. Nach durchschnittlich 48 Tagen erlitten 19 Patienten (39%) eine Synkope, für die durch IRL ein EKG aufgezeichnet wurde. Davon hatten 17 Patienten (33%) eine oder mehrere asystolische Pausen infolge AV-Blocks oder Sinusarrests, die anderen beiden hatten einen normalen Sinusrhythmus oder eine Sinustachykardie. Der AV-Block trat immer plötzlich auf, in 5 Fällen war er durch atriale oder ventrikuläre Extrasystolen getriggert. Insgesamt trat bei 22 Patienten (42%) während der Beobachtungszeit eine Synkope

auf, als Konsequenz der Ergebnisse der Studie wurden 23 Patienten (44%) mit einem permanenten Schrittmacher versorgt. Brignole fand keinen klinischen Prädiktor für die AV-Blockierungen.

Die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie ordnet diesen Befund so ein, dass „bei ... Patienten mit bifaszikulärem Block, rezidivierenden Synkopen und unauffälligem elektrophysiologischen Befund auch eine primäre Schrittmacherimplantation gerechtfertigt sein“ mag. „Alternativ kann ein implantierbarer Event Recorder zur Diagnosesicherung eingesetzt werden“. Diese Einschätzung gilt nicht für bifaszikuläre Blockierungen mit oder ohne AV-Block 1. Grades bei asymptomatischen Patienten, sodass die Leitlinien eine Indikation zur prophylaktischen Schrittmacherimplantation verneinen.<sup>27</sup>

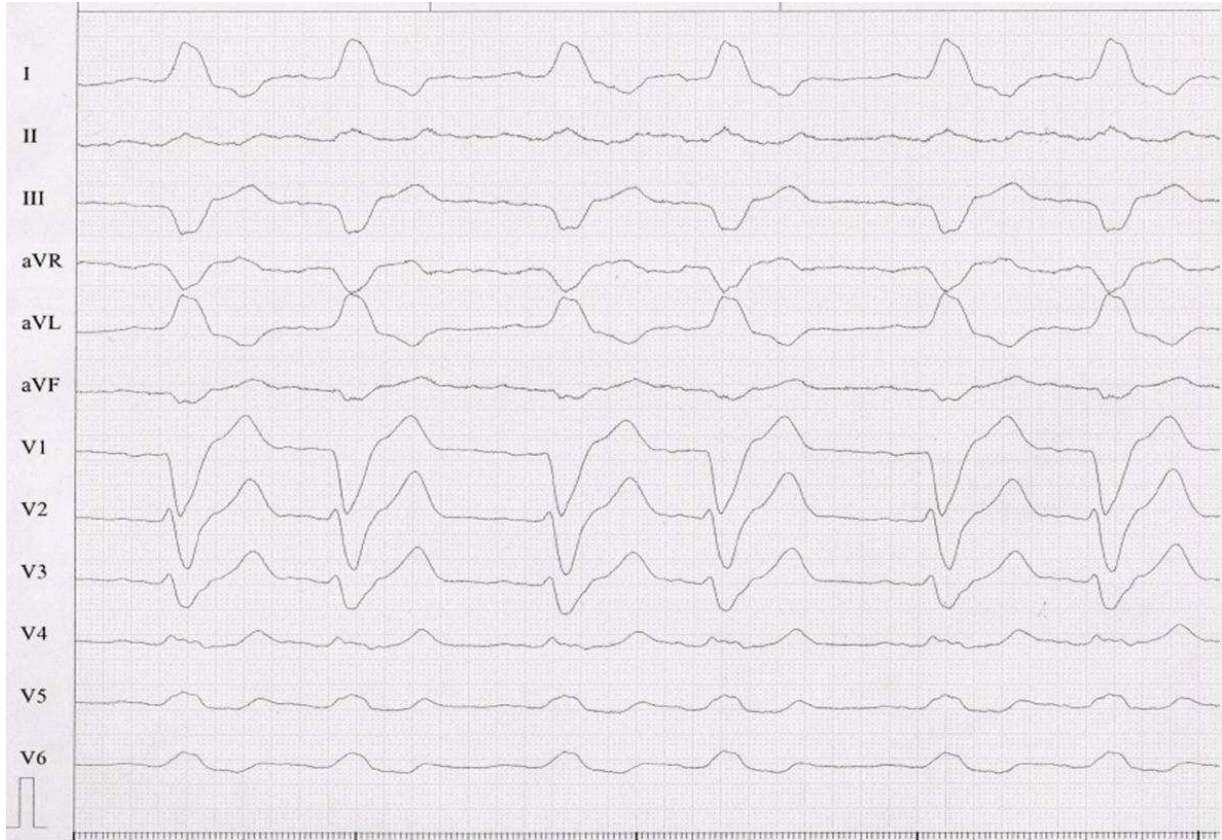
Für die Patientenklintel mit Schenkel- oder bifaszikulärem Block sowie vermutetem paroxysmalen AV-Block bot der AAsafeR-Algorithmus in dieser Studie die ideale Lösung, da er vor den vermuteten AV-Blockierungen schützen und über die Speicherdiagnostik des Schrittmachers gleichzeitig die Rhythmusstörung dokumentieren konnte. Von den 6 Patienten mit dieser Indikation hat im Laufe der Beobachtungszeit die Hälfte permanent in den Zweikammermodus programmiert werden müssen, davon zwei wegen eines höhergradigen AV-Blocks und einer wegen Vorhofflimmerns. Dies geschah nach durchschnittlich 16,3 Monaten. Das Konzept, ohne Vorschalten eines ILR-Monitorings die Patienten frühzeitig mit einem Schrittmacher zu versorgen und die Dokumentation des AV-Blocks erst im Nachgang vorzunehmen, hat sich damit zumindest in Einzelfällen bestätigt. Angesichts der kleinen Besetzungszahl sind weitergehende Schlüsse nicht möglich.

Die Speicherdiagnostik gewährt darüber hinaus Einblick in die individuelle Dynamik der AV-Leitungsstörung bei Patienten der Gruppe 2B. Dies soll am folgenden Beispiel veranschaulicht werden:

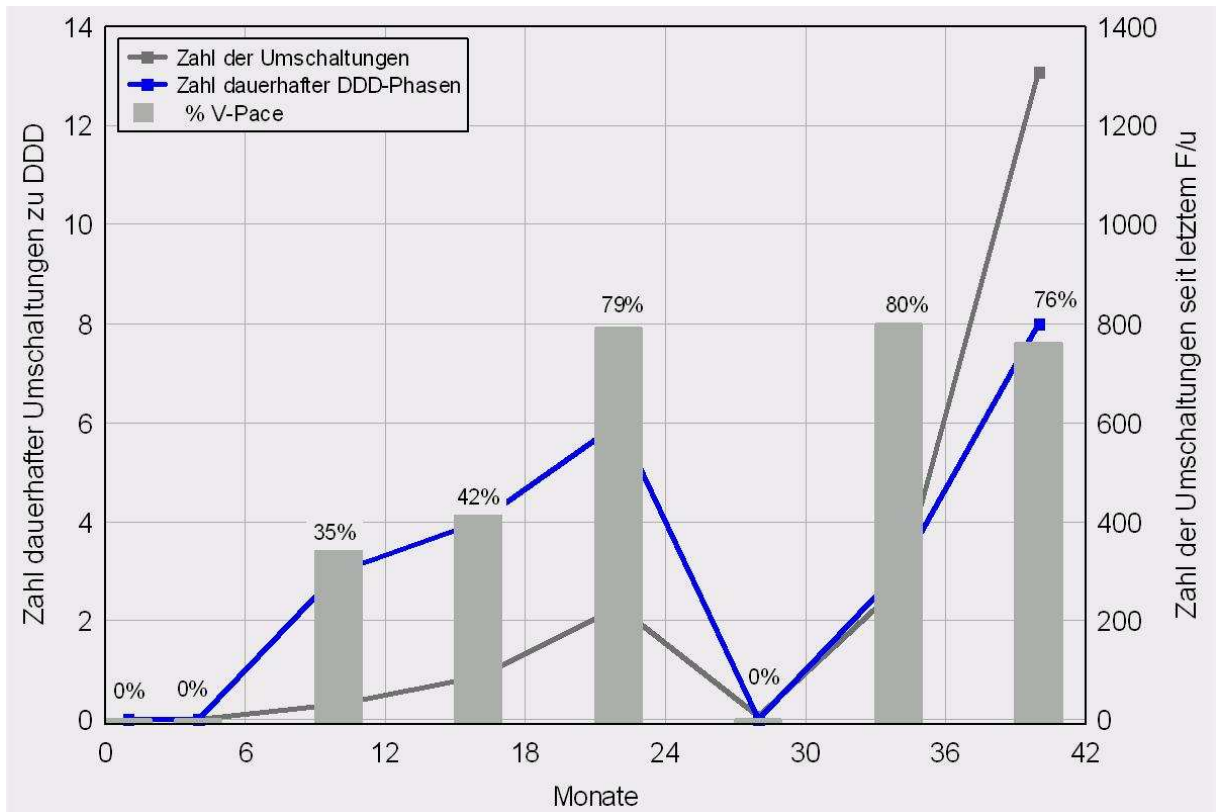
Es handelt sich um einen 65-jährigen Mann mit fünf synkopalen Anfällen, für die auch eine umfangreiche Synkopenabklärung keine Erklärung lieferte. Einzig auffälliger Befund war ein bifaszikulärer Block (Abbildung 5.1); außer einer arteriellen Hypertonie war der Patient herzgesund.

Über die ersten 6 Monate war der Patient frei von jeglicher AV-Blockierung (Abbildung 5.2). Die nächsten eineinhalb Jahre nahmen Zahl der Umschaltungen zum DDD-Modus und ventrikuläre Stimulationshäufigkeit zu, bis der Patient einen

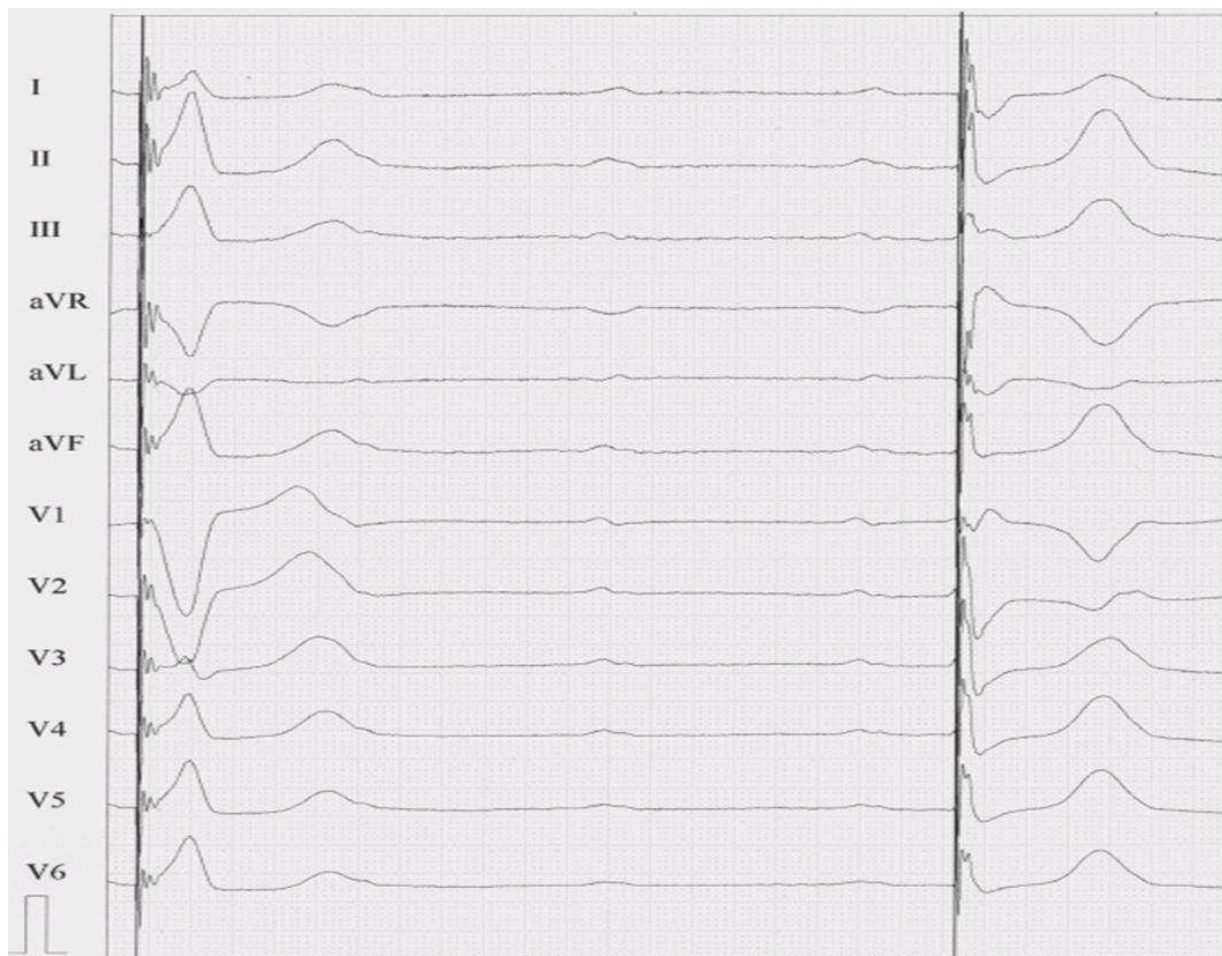
drittgradigen AV-Block ohne eigenen Ersatzrhythmus entwickelte (Abbildung 5.3). Zwischen dem 24. und 30. Monat hatte er eine vollständig intakte AV-Überleitung, bis er letztlich einer Zweikammerstimulation wegen permanenten AV-Blocks bedurfte.



**Abbildung 5.1: 12-Kanal-EKG des Patienten mit 5 Synkopen vor Schrittmacher-Implantation; zu erkennen ist ein Linksschenkelblockbild**



**Abbildung 5.2: Patient mit 5 Synkopen vor Schrittmacher-Implantation; temporäre und dauerhafte Umschaltung wegen AV-Blocks 3. Grades sowie kumulative ventrikuläre Stimulationsrate (%VP) im klinischen Verlauf. Die Kurven verbinden lediglich die Daten zu jeder Follow-up-Untersuchung und stellen keine interpolierten Werte über die Zeit dar.**



**Abbildung 5.3:** 12-Kanal-EKG des Patienten mit 5 Synkopen vor Schrittmacher-Implantation; im Verlauf zeigte der Patient ein wechselndes AV-Block-Bild, hier einen totalen AV-Block.

#### **5.4 Unphysiologischer AV-Block 1.Grades**

In der vorliegenden Studie gab es 5 Patienten, deren Schrittmacher wegen eines AV-Blocks 1. Grades mit unphysiologischem AV-Intervall dauerhaft vom AAI-safeR- in den DDD-Modus umgeschaltet wurde. Die Indikation zur Schrittmacher-Therapie war bei diesen Patienten: eine isolierte Sinusknotenerkrankung (n=1), ein Bradykardie-Tachykardie-Syndrom (n=2), ein paroxysmaler AV-Block mit Synkope (n=1) und Mehrfachsynkopen mit typischen Anamnese-Hinweisen auf eine rhythmologische Genese (n=1). Im Laufe des Beobachtungszeitraums stellte sich eine AV-Überleitungszeit ein, die hämodynamisch nicht mehr sinnvoll erschien (das Kriterium war ein vorzeitiger Mitralklappenschluss im Dopplerspektrum der linksventrikulären Füllung). Die Patienten waren darunter nur teilweise symptomatisch.

Sweeney et al.<sup>50</sup> untersuchte 121 ICD-Patienten aus der Marquis ICD MPV™ Study, die sich länger als 3 Wochen in einem AAI(R)-Modus aufhielten, der analog dem AAI-SafeR-Algorithmus ventrikuläre Stimulation vermied und dabei auch sehr lange PR-Intervalle zuließ oder (über die Frequenzadaptation) sogar induzierte. Er fand in einer Reihe von Fällen (n=17; 14%) extrem lange AV-Überleitungszeiten (> 300ms) mit atrioventrikulärer Entkopplung (definiert als > 40% der AV-Überleitungen über 300ms) und ventrikuloatrialen Sequenzen (definiert als prozentualer Anteil der VS-AP-Intervalle < 300ms). Als Prädiktoren stellten sich ein langes PR-Intervall und eine hohe kumulative Vorhof-Stimulationsrate (Cum%AP) heraus. Durch konservative Programmierung niedriger Stimulationsfrequenzen (einschließlich wenig aggressiver Frequenzadaptation) sollte laut Sweeney die kumulative atriale Stimulationsrate gesenkt und damit auch das Risiko einer AV-Entkopplung vermindert werden können.

Die 5 Patienten der vorliegenden Studie fielen durch überlange AV-Zeiten im Schrittmacherspeicher auf, die sich bei Steigerung der Vorhof-Stimulationsfrequenz während des Follow-ups reproduzieren ließen, durch sukzessives Anwachsen von SQ- und/oder PQ-Zeiten über mehrere ambulante Kontrollen oder durch Klagen über belastungsabhängige Dyspnoe, als deren Ursache sich eine extrem kurze linksventrikuläre Füllphase infolge AV-Desynchronisation identifizieren ließ. Systematische Analysen des dopplersonographischen Mitraleinstrom-Profiles wurden dagegen nicht durchgeführt, sodass das Problem einer ergänzenden Studie harret.

## **5.5 Gesamtergebnis aller Patienten**

Auch wenn die Trennung der 158 Patienten dieser Studie in Gruppen mit Sinusknoten- und AV-Überleitungs-Störungen pathophysiologisch geboten erscheint, so sind die gefundenen Unterschiede zwischen beiden Gruppen eher klein, was den Erhalt des intelligenten AV-Managements durch AAI-SafeR und die Möglichkeit angeht, diesen vorherzusagen. Wie zu erwarten, lag die Rate dauerhafter (manueller) Umschaltungen in den DDD-Modus deutlich höher, wenn primäre Schrittmacherindikation ein AV-Problem war (rund 70% nach drei Jahren versus 30-50% beim kranken Sinusknoten). Allerdings hatte das System bei Patienten mit Bradykardie-Tachykardie-Syndrom eine ähnlich schlechte Prognose. Unterschiedlich war dabei auch das Muster der Umschaltgründe, die beim Sinusknotensyndrom mehrheitlich in

Vorhofflimmern bestanden und bei AV-Knotenerkrankung meist die Blockierung ebendort betrafen.

Offenbar wegen zu kleiner Besetzungszahl war die Suche nach Prädiktoren der Schrittmacherfunktion innerhalb der Untergruppen wenig ergiebig. Nach Zusammenfassung war durchgängiges Muster der Einfluss des Alters (positiv prädiktiv für den Verlust von AAI-SafeR) und der kumulativen Stimulationsrate im Vorhof (positiv prädiktiv für den Erhalt der Funktion). Letzteres erscheint bei der Stabilisierung des Sinusrhythmus (vor allem bei septal-atrialer Sondenposition) plausibel.

Obwohl für die Gruppe mit krankem Sinusknoten ein Bradykardie-Tachykardie-Syndrom (BTS) in der Anamnese nicht als Risikomarker identifizierbar war, erwies es sich in der gesamten Studienpopulation als positiver Prädiktor von Vorhofflimmerrezidiven, welche die Umstellung des Schrittmachers in den DDD-oder DDI-Modus begründeten. Im klinischen Kontext kann dies aber nicht gegen die Verwendung des AAI-SafeR-Algorithmus sprechen, weil

- die Patienten mit BTS von der rhythmusprotektiven Wirkung atrialer Stimulation profitieren,
- beim Übergang in dauerhaftes Vorhofflimmern der Ventrikelsupport (falls erforderlich) gewährleistet ist,
- bis dahin aber unnötige Stimulation in der Kammer vermieden wird, die als flimmerfördernd angesehen wird.<sup>1-3, 5, 15, 28</sup>

Das therapeutische Ziel des intelligenten AV-Managements, nämlich die Minderung der kumulativen ventrikulären Stimulationsrate, korrelierte mit dem Erhalt des AAI-SafeR-Algorithmus. Blieb dieser im Laufe der Beobachtungszeit aktiv (n=93, 58,9%), so wurden die Patienten zu 69% atrial und zu 9% ventrikulär stimuliert. Mit Moduswechsel lauteten die entsprechenden Raten 44,7% atrial und 38,6% ventrikulär.

Eine ähnliche Relation, wenn auch mit anderen Absolutwerten, fanden Savouré et al.<sup>24</sup> 2005 bei 43 Trägern eines Schrittmachers mit AAI-SafeR-Funktion, der wegen eines Sinusknotensyndroms (n=22) oder vermuteten paroxysmalen AV-Blocks (n=21) implantiert worden war. In nur einem Monat Beobachtungszeit schalteten 15 der 43 Aggregate (34,9%) dauerhaft in den DDD-Modus um. Ohne dauerhaften Verlust von AAI-SafeR betrug die kumulative Stimulationsrate (%VP) nur 0,2%, mit dauerhafter Deaktivierung des Algorithmus 73%.

Der auf den ersten Blick befremdliche Befund der vorliegenden Studie, nach dem sowohl die Stimulationshäufigkeit im Vorhof als auch Betablockade den Prozentsatz ventrikulärer Stimuli an allen Zyklen minderte, lässt sich zwei möglichen Mechanismen zuschreiben:

- Betablockade reduziert die spontane Depolarisationsrate des Sinusknotens (was auch die Wahrscheinlichkeit atrialer Stimulationsintervention erhöht), verkürzt über die inverse Beziehung zwischen Vorhoffrequenz und Überleitungszeit im proximalen AV-Knoten das SQ-Intervall oder verhindert Herzraten, jenseits derer infrahissäre Leitungsstrukturen blockieren; im Ergebnis treten seltener Bedingungen auf, unter denen AAI-SafeR zu DDD umschaltet.
- Betablockade wirkt positiv auf Erkrankungen, die im Alter zunehmen (z.B. koronare Herzkrankheit mit frequenzabhängigem Ischämiepotential, Vorhofflimmern; siehe auch Tabelle 4.8); mit aktivem AAI-SafeR-Modus bleibt die Strategie der Stimulationsvermeidung im Ventrikel erhalten, das Ergebnis ist ein niedriger %VP-Wert.

## 5.6 Limitationen

Mit einer Besetzungszahl von 158 Patienten ist diese Studie zu klein, um in der multivariaten Analyse eigenständige Prädiktoren der Schrittmacher-Langzeitfunktion, in Sonderheit des AV-Managements, zu erarbeiten. Dies gilt umso mehr für die Untergruppen.

Die Vollständigkeitsrate der Datensätze litt unter fehlenden Angaben zu bestimmten Einflussvariablen; dies betraf die PQ-Zeit vor Stimulation (105/158; oft verursacht durch Knotenrhythmen oder Vorhofflimmern bei Implantation), die SQ-Zeit (n=151; bei Kontrolluntersuchung fand keine Vorhofstimulation statt), die Position der atrialen Sonde (n=92; die elektronische Röntgen-Dokumentation wurde beim Austausch des Frame-Grabbers in vielen Fällen unbrauchbar) und die LVEF (n=57; die angio- oder echokardiographische Funktionsanalyse der linken Kammer war nicht Bestandteil der Standardversorgung von Schrittmacherpatienten). Dies minderte die Möglichkeiten der Risikoanalyse zusätzlich.

Die Inzidenz von persistierendem, mehr noch permanentem Vorhofflimmern wird unmittelbar von der Aggressivität des antiarrhythmischen Regimes beeinflusst. Dazu



gab es in der vorliegenden Studie keine festen Regeln. Die Befunde reflektieren insofern nur die Bedingungen üblicher kardiologischer Praxis.

Die Beobachtungszeit der Patienten in dieser Studie reichte von 6 bis 60 Monaten, im Durchschnitt betrug sie 36 Monate. Projektionen über die gesamte Laufzeit des Aggregats (und eine abschließende Kosten-Nutzen-Bewertung) verbieten sich daher.

## 5.7 Schlussfolgerungen

Auch wenn eine brauchbare Analyse potentieller Risikofaktoren für den Verlust eines intelligenten AV-Managements nur von einer wesentlich größeren Studie zu erwarten ist, lassen die Befunde der vorliegenden Untersuchung einige Schlüsse zu:

1. Für immerhin mehr als 150 Patienten, die mit einem AAI-SafeR-System versorgt wurden, erwiesen sich literaturbekannte und in Leitlinien fixierte Prädiktoren einer störungsfreien AAI-Stimulation (PQ-Dauer, Schenkelblockierung, Medikation) als nicht wirklich hilfreich. In Ermangelung einer eigenen belastbaren Risikoanalyse scheint die Selektion geeigneter Anwärter für einen reinen Vorhofsrittmacher somit unsicher.
2. Mit dem Verzicht auf jede Stratifizierung ist bei Patienten mit krankem Sinusknoten sehr viel häufiger mit einem Funktionsverlust des AAI-Systems zu rechnen, als dies akzeptierter Stand der Forschung an hochselektierten Kollektiven ist. Hauptursache dafür ist Vorhofflimmern, besonders häufig bei Patienten mit Bradykardie-Tachykardie-Syndrom. Da diese besonders von der Vorhof-, nicht aber von der AV-sequentiellen Stimulationsform profitieren, ist für sie das System der Wahl ein Schrittmacher mit AV-Management. Unklar bleibt dabei, wie oft nach Verlust des Sinusrhythmus ein ventrikulärer Support wirklich notwendig ist.
3. Für Patienten mit paroxysmalem AV-Block bietet das System eine Übergangsphase, in der sie nicht dauerhaft ventrikulär stimuliert werden. Ob die Spanne von 3 Jahren, in der zwei Drittel dieser Klientel eine dauerhafte Stimulationsbedürftigkeit in der Kammer entwickeln, die Ausbildung einer stimulationsassoziierten Ventrikelfunktionsstörung wirksam verhindern oder hinauszögern kann, bleibt ungewiss. Immerhin sind bereits nach 18 Monaten merkliche Unterschiede in der Entwicklung linksventrikulärer Funktionsindizes in Abhängigkeit vom Stimulationsmodus gezeigt worden<sup>11</sup>.

4. In der kleinen Gruppe von Patienten, die nach Kriterien der ISSUE-Studie ihren Schrittmacher erhalten haben, ist das AAI-SafeR-System therapeutisches (und sekundär diagnostisches) Mittel der Wahl.
5. Trotz zahlenmäßiger Limitation der IEGM-Aufzeichnungen gewähren die diagnostischen Speicher tiefen Einblick in das AV-Management. Sie erlauben die Unterscheidung zwischen technischen Artefakten (Under- und Oversensing, mangelnde Wahrnehmung infolge Blankings), Ektopien und Tachyarrhythmien, die alle für das Aggregat solche Wahrnehmungsmuster erzeugen können, dass spezifikationsgerecht von AAI-SafeR- auf DDD-Betrieb umgeschaltet wird. Nach visueller Klassifizierung ist dies nicht immer nötig, die Annotation oft unrichtig, in keinem beobachteten Fall gefährlich. Der Nutzen der AV-diagnostischen Zähler und Histogramme ist bei der Überprüfbarkeit nur weniger IEGM-Episoden begrenzt.
6. Die herausgearbeiteten „Fehler“-Muster bei der AV-Block-Klassifizierung durch den Algorithmus geben Anlass und Ansätze, die Logik des Systems zu verfeinern.

## 6 LITERATURVERZEICHNIS

- (1) Healey JS, Toff WD, Lamas GA et al. Cardiovascular outcomes with atrial-based pacing compared with ventricular pacing: meta-analysis of randomized trials, using individual patient data. *Circulation* 2006 July 4;114(1):11-7.
- (2) Connolly SJ, Kerr CR, Gent M et al. Effects of physiologic pacing versus ventricular pacing on the risk of stroke and death due to cardiovascular causes. Canadian Trial of Physiologic Pacing Investigators. *N Engl J Med* 2000 May 11;342(19):1385-91.
- (3) Lamas GA, Lee KL, Sweeney MO et al. Ventricular pacing or dual-chamber pacing for sinus-node dysfunction. *N Engl J Med* 2002 June 13;346(24):1854-62.
- (4) Toff WD, Camm AJ, Skehan JD. Single-chamber versus dual-chamber pacing for high-grade atrioventricular block. *N Engl J Med* 2005 July 14;353(2):145-55.
- (5) Andersen HR, Nielsen JC, Thomsen PE et al. Long-term follow-up of patients from a randomised trial of atrial versus ventricular pacing for sick-sinus syndrome. *Lancet* 1997 October 25;350(9086):1210-6.
- (6) Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE et al. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. *JAMA* 2002 December 25;288(24):3115-23.
- (7) Steinberg JS, Fischer A, Wang P et al. The clinical implications of cumulative right ventricular pacing in the multicenter automatic defibrillator trial II. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005 April;16(4):359-65.
- (8) Freudenberger RS, Wilson AC, Lawrence-Nelson J, Hare JM, Kostis JB. Permanent pacing is a risk factor for the development of heart failure. *Am J Cardiol* 2005 March 1;95(5):671-4.

- (9) Sweeney MO, Hellkamp AS, Ellenbogen KA et al. Adverse effect of ventricular pacing on heart failure and atrial fibrillation among patients with normal baseline QRS duration in a clinical trial of pacemaker therapy for sinus node dysfunction. *Circulation* 2003 June 17;107(23):2932-7.
- (10) Zhang XH, Chen H, Siu CW et al. New-onset heart failure after permanent right ventricular apical pacing in patients with acquired high-grade atrioventricular block and normal left ventricular function. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008 February;19(2):136-41.
- (11) Tse HF, Lau CP. Long-term effect of right ventricular pacing on myocardial perfusion and function. *J Am Coll Cardiol* 1997 March 15;29(4):744-9.
- (12) Prinzen FW, Cheriex EC, Delhaas T et al. Asymmetric thickness of the left ventricular wall resulting from asynchronous electric activation: a study in dogs with ventricular pacing and in patients with left bundle branch block. *Am Heart J* 1995 November;130(5):1045-53.
- (13) van Oosterhout MF, Prinzen FW, Arts T et al. Asynchronous electrical activation induces asymmetrical hypertrophy of the left ventricular wall. *Circulation* 1998 August 11;98(6):588-95.
- (14) Thambo JB, Bordachar P, Garrigue S et al. Detrimental ventricular remodeling in patients with congenital complete heart block and chronic right ventricular apical pacing. *Circulation* 2004 December 21;110(25):3766-72.
- (15) Nielsen JC, Kristensen L, Andersen HR, Mortensen PT, Pedersen OL, Pedersen AK. A randomized comparison of atrial and dual-chamber pacing in 177 consecutive patients with sick sinus syndrome: echocardiographic and clinical outcome. *J Am Coll Cardiol* 2003 August 20;42(4):614-23.
- (16) Nielsen JC, Andersen HR, Thomsen PE et al. Heart failure and echocardiographic changes during long-term follow-up of patients with sick sinus syndrome randomized to single-chamber atrial or ventricular pacing. *Circulation* 1998 March 17;97(10):987-95.

- (17) Nahlawi M, Waligora M, Spies SM, Bonow RO, Kadish AH, Goldberger JJ. Left ventricular function during and after right ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 2004 November 2;44(9):1883-8.
- (18) Tse HF, Yu C, Wong KK et al. Functional abnormalities in patients with permanent right ventricular pacing: the effect of sites of electrical stimulation. *J Am Coll Cardiol* 2002 October 16;40(8):1451-8.
- (19) O'Keefe JH, Jr., Abuissa H, Jones PG et al. Effect of chronic right ventricular apical pacing on left ventricular function. *Am J Cardiol* 2005 March 15;95(6):771-3.
- (20) Nielsen JC, Pedersen AK, Mortensen PT, Andersen HR. Programming a fixed long atrioventricular delay is not effective in preventing ventricular pacing in patients with sick sinus syndrome. *Europace* 1999 April;1(2):113-20.
- (21) Israel CW. Analysis of mode switching algorithms in dual chamber pacemakers. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002 March;25(3):380-93.
- (22) Wiegand UK. [Avoidance of ventricular pacing in patients with sinus node disease or intermittent AV block]. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol* 2008 March;19(1):3-10.
- (23) Olshansky B, Day JD, Lerew DR, Brown S, Stolen KQ. Eliminating right ventricular pacing may not be best for patients requiring implantable cardioverter-defibrillators. *Heart Rhythm* 2007 July;4(7):886-91.
- (24) Savoure A, Frohlig G, Galley D et al. A new dual-chamber pacing mode to minimize ventricular pacing. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005 January;28 Suppl 1:S43-S46.
- (25) Gillis AM, Purerfellner H, Israel CW et al. Reducing unnecessary right ventricular pacing with the managed ventricular pacing mode in patients with sinus node disease and AV block. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006 July;29(7):697-705.

- (26) Sweeney MO, Bank AJ, Nsah E et al. Minimizing ventricular pacing to reduce atrial fibrillation in sinus-node disease. *N Engl J Med* 2007 September 6;357(10):1000-8.
- (27) Lemke B, Nowak B, Pfeiffer D. [Guidelines for heart pacemaker therapy]. *Z Kardiol* 2005 October;94(10):704-20.
- (28) Andersen HR, Thuesen L, Bagger JP, Vesterlund T, Thomsen PE. Prospective randomised trial of atrial versus ventricular pacing in sick-sinus syndrome. *Lancet* 1994 December 3;344(8936):1523-8.
- (29) Kristensen L, Nielsen JC, Pedersen AK, Mortensen PT, Andersen HR. AV block and changes in pacing mode during long-term follow-up of 399 consecutive patients with sick sinus syndrome treated with an AAI/AAIR pacemaker. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001 March;24(3):358-65.
- (30) Brandt J, Anderson H, Fahraeus T, Schuller H. Natural history of sinus node disease treated with atrial pacing in 213 patients: implications for selection of stimulation mode. *J Am Coll Cardiol* 1992 September;20(3):633-9.
- (31) Haywood GA, Ward J, Ward DE, Camm AJ. Atrioventricular Wenckebach point and progression to atrioventricular block in sinoatrial disease. *Pacing Clin Electrophysiol* 1990 December;13(12 Pt 2):2054-8.
- (32) Rosenqvist M, Brandt J, Schuller H. Long-term pacing in sinus node disease: effects of stimulation mode on cardiovascular morbidity and mortality. *Am Heart J* 1988 July;116(1 Pt 1):16-22.
- (33) Hoijer CJ, Høglund P, Schuller H, Brandt J. Single chamber atrial pacing: a realistic option in sinus node disease: a long-term follow-up study of 213 patients. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007 June;30(6):740-7.
- (34) Delfaut P, Saksena S, Prakash A, Krol RB. Long-term outcome of patients with drug-refractory atrial flutter and fibrillation after single- and dual-site right atrial pacing for arrhythmia prevention. *J Am Coll Cardiol* 1998 December;32(7):1900-8.

- (35) Coumel P, Friocourt P, Mugica J, Attuel P, Leclercq JF. Long-term prevention of vagal atrial arrhythmias by atrial pacing at 90/minute: experience with 6 cases. *Pacing Clin Electrophysiol* 1983 May;6(3 Pt 1):552-60.
- (36) Carlson MD, Ip J, Messenger J et al. A new pacemaker algorithm for the treatment of atrial fibrillation: results of the Atrial Dynamic Overdrive Pacing Trial (ADOPT). *J Am Coll Cardiol* 2003 August 20;42(4):627-33.
- (37) Gillis AM, Wyse DG, Connolly SJ et al. Atrial pacing periablation for prevention of paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 1999 May 18;99(19):2553-8.
- (38) Becker R, Klinkott R, Bauer A et al. Multisite pacing for prevention of atrial tachyarrhythmias: potential mechanisms. *J Am Coll Cardiol* 2000 June;35(7):1939-46.
- (39) Becker R, Senges JC, Bauer A et al. Suppression of atrial fibrillation by multisite and septal pacing in a novel experimental model. *Cardiovasc Res* 2002 May;54(2):476-81.
- (40) Padeletti L, Pieragnoli P, Ciapetti C et al. Randomized crossover comparison of right atrial appendage pacing versus interatrial septum pacing for prevention of paroxysmal atrial fibrillation in patients with sinus bradycardia. *Am Heart J* 2001 December;142(6):1047-55.
- (41) Bailin SJ, Adler S, Giudici M. Prevention of chronic atrial fibrillation by pacing in the region of Bachmann's bundle: results of a multicenter randomized trial. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001 August;12(8):912-7.
- (42) Padeletti L, Purerfellner H, Adler SW et al. Combined efficacy of atrial septal lead placement and atrial pacing algorithms for prevention of paroxysmal atrial tachyarrhythmia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003 November;14(11):1189-95.
- (43) Vera Z, Mason DT, Awan NA et al. Improvement of symptoms in patients with sick sinus syndrome by spontaneous development of stable atrial fibrillation. *Br Heart J* 1977 February;39(2):160-7.

- (44) Scheinman MM, Peters RW, Suave MJ et al. Value of the H-Q interval in patients with bundle branch block and the role of prophylactic permanent pacing. *Am J Cardiol* 1982 December;50(6):1316-22.
- (45) Dhingra RC, Palileo E, Strasberg B et al. Significance of the HV interval in 517 patients with chronic bifascicular block. *Circulation* 1981 December;64(6):1265-71.
- (46) Narula OS, Alboni P. Prognostic value of HV interval in patients with chronic right bundle branch block and left axis deviation. *G Ital Cardiol* 1979;9(2):111-6.
- (47) Dhingra RC, Denes P, Wu D et al. Chronic right bundle branch block and left posterior hemiblock. Clinical, electrophysiologic and prognostic observations. *Am J Cardiol* 1975 December;36(7):867-79.
- (48) McAnulty JH, Murphy E, Rahimtoola SH. Prospective evaluation of intrahisian conduction delay. *Circulation* 1979 May;59(5):1035-9.
- (49) Brignole M, Menozzi C, Moya A et al. Mechanism of syncope in patients with bundle branch block and negative electrophysiological test. *Circulation* 2001 October 23;104(17):2045-50.
- (50) Sweeney MO, Ellenbogen KA, Tang AS, Johnson J, Belk P, Sheldon T. Severe atrioventricular decoupling, uncoupling, and ventriculoatrial coupling during enhanced atrial pacing: incidence, mechanisms, and implications for minimizing right ventricular pacing in ICD patients. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008 November;19(11):1175-80.



## 7 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 3.1: Funktionsweise AAlsafR .....	13
Abbildung 3.2: AV-Block 3.Grades .....	13
Abbildung 3.3: AV-Block 2.Grades .....	14
Abbildung 3.4: AV-Block 1.Grades .....	14
Abbildung 3.5: AAlsafR bei Belastung .....	15
Abbildung 3.6: Rückschaltversuch nach 12 spontanen aufeinander folgenden Ventrikelaktionen .....	15
Abbildung 3.7: Rückschaltversuch nach 100 ventrikulären Stimulationen .....	16
Abbildung 3.8: Frustraner Rückschaltversuch von DDD nach AAlsafR; EKG- und IEGM-Aufzeichnung .....	16
Abbildung 3.9: Histogramm der spontanen AV-Überleitung .....	17
Abbildung 3.10: Histogramm der AAlsafR-Aktivität .....	17
Abbildung 3.11: IEGM-Aufzeichnung eines Vorhofflimmerns .....	18
Abbildung 3.12: IEGM-Aufzeichnung einer ventrikulären Tachykardie .....	18
Abbildung 3.13: Statistische Aufzeichnungen des Schrittmacher-Speichers .....	19
Abbildung 3.14: IEGM-Ausdruck eines AV-Block 3.Grades .....	20
Abbildung 3.15: IEGM-Ausdruck eines AV-Block 2.Grades .....	20
Abbildung 3.16: IEGM-Ausdruck eines AV-Block 1.Grades .....	21
Abbildung 3.17: IEGM-Dokumentation nach Erfüllung des Pausenkriteriums .....	21
Abbildung 3.18: IEGM-Ausdruck eines Safety-Window-Pacing .....	22
Abbildung 3.19: IEGM-Ausdruck eines postventrikulären Blankings .....	22
Abbildung 3.20: IEGM-Ausdruck eines ventrikulären Undersensings .....	23
Abbildung 3.21: IEGM-Ausdruck einer Vorhofflimmer-Episode .....	23
Abbildung 3.22: IEGM-Ausdruck von atrial wahrgenommenen Muskelpotenzialen ..	24
Abbildung 3.23: IEGM-Ausdruck eines Mode-Switch .....	24
Abbildung 4.1: Verteilung der Beobachtungszeiten aller Patienten .....	26
Abbildung 4.2: Verteilung des dauerhaften Verlustes von AAlsafR über die Zeit ...	27
Abbildung 4.3: Gründe für den dauerhaften Verlust von AAlsafR, gesamtes Patientenkollektiv .....	28
Abbildung 4.4: Gründe für den dauerhaften Verlust von AAlsafR, Patienten mit Sinusknotensyndrom .....	28

Abbildung 4.5: Gründe für den dauerhaften Verlust von AAIsafeR, Patienten mit paroxysmalelem AV-Block.....	28
Abbildung 4.6: Kaplan-Meier-Kurve: Patienten der Gruppe Sinusknotensyndrom ...	29
Abbildung 4.7: Kaplan-Meier-Kurve: Patienten mit Sinusknotensyndrom inklusive AV-Überleitungsstörungen.....	31
Abbildung 4.8: Kaplan-Meier-Kurve: Patienten mit paroxysmalelem AV-Block und bifaszikulärem Block.....	33
Abbildung 4.9: Zeit bis zur dauerhaften Umschaltung der Patienten mit paroxysmalelem AV-Block (Gruppe 2A) .....	34
Abbildung 4.10: IEGM eines postatrialen Blankings .....	36
Abbildung 4.11: IEGM eines ventrikulären Undersensings.....	37
Abbildung 4.12: IEGM eines Vorhofflimmerns .....	37
Abbildung 4.13: IEGM mit atrialen Myopotenzialen .....	38
Abbildung 4.14: Fehlinterpretation: Noise.....	38
Abbildung 4.15: Fehlinterpretation: Ventrikuläre Extrasystolen .....	39
Abbildung 5.1: 12-Kanal-EKG des Patienten mit 5 Synkopen vor Schrittmacher-Implantation .....	55
Abbildung 5.2: Patient mit 5 Synkopen vor Schrittmacher-Implantation: statistische Aufzeichnung der Umschaltungen wegen AVB III sowie von %VP .....	56
Abbildung 5.3: Patient mit 5 Synkopen vor Schrittmacher-Implantation: EKG nach Implantation .....	57

## 8 TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 4.1: Prozentuale Verteilung der Umschaltgründe bezogen auf alle Umschaltungen, Patienten mit alleinigem SSS oder BTS .....	30
Tabelle 4.2: Prozentuale Verteilung der Umschaltgründe bezogen auf die Gruppenstärke, Patienten mit alleinigem SSS oder BTS.....	30
Tabelle 4.3: Prozentuale Verteilung der Umschaltgründe bezogen auf die Gruppenstärke, Patienten mit Sinusknotensyndrom ohne und mit AV-Überleitungsstörungen .....	32
Tabelle 4.4: Prädiktoren für die Ergebnisvariable [Manuelle Reprogrammierung], gesamte Patienten.....	40
Tabelle 4.5: Prädiktoren für die Ergebnisvariable [Manuelle Reprogrammierung wegen Vorhofflimmern], gesamte Patienten.....	41
Tabelle 4.6: Prädiktoren für die Ergebnisvariable [Manuelle Reprogrammierung wegen AV-Block], gesamte Patienten .....	41
Tabelle 4.7: Prädiktoren für die Ergebnisvariable [%Ventrikuläres Pacing], gesamte Patienten.....	42
Tabelle 4.8: Prädiktoren für die Ergebnisvariable [Manuelle Reprogrammierung wegen Vorhofflimmern], Patienten mit Sinusknotensyndrom .....	42
Tabelle 4.9: Prädiktoren für die Ergebnisvariable [Manuelle Reprogrammierung], Patienten mit Sinusknotensyndrom inklusive AV-Überleitungsstörungen.....	43
Tabelle 4.10: Prädiktoren für die Ergebnisvariable [Manuelle Reprogrammierung wegen Vorhofflimmern], Patienten mit Sinusknotensyndrom inklusive AV-Überleitungsstörungen .....	43
Tabelle 4.11: Vierfeldertafel für das Merkmal „Umschaltung aufgrund eines AV-Blocks“ in Bezug auf die beiden Gruppen „Patienten mit Sinusknotensyndrom mit und ohne AV-Überleitungsstörung“ .....	44

## 9 ANHANG

### 9.1 Tabelle Datenakquisition

Patienten, n=158		Anzahl (in%)
Alter in Jahren		71,03 ± 14,842 (3-96)
männlich		90 (57%)
weiblich		78 (43%)
Schrittmacherindikation	Gruppe 1A	39 (24,7%)
	Gruppe 1B	41 (25,9%)
	Gruppe 2A	33 (20,9%)
	Gruppe 2B	6 (3,8%)
	Gruppe SSS+AVB/BBB	32 (20,3%)
	Synkopen	7 (4,4%)
Erkrankungen	SSS	112 (70,9%)
	BTS	66 (41,8%)
	Chronotrope Inkompetenz	14 (8,9%)
	Synkopen	61 (38,6%)
Schenkelblock	Paroxysmaler AVB	42 (26,6%)
	LAH	37 (23,4%)
	RSB	26 (12,0%)
	LSB	19 (16,5%)
	BifB	31 (19,6%)
PQ, n=105		197,21 ± 45,579
SQ, n=151		198,44 ± 53,866
Vorerkrankungen	KHK	68 (43%)
	Herzinsuffizienz	67 (42,4)
	HCM	1 (0,6%)
	ICM	3 (1,9%)
	DCM	5 (3,1%)
NYHA-Stadium	NHYA1	10 (6,3%)
	NYHA2	38 (24,1%)
	NYHA3/4	21 (13,3%)
	LVEF	65 ± 15,686
Angeborenes Vitium	EMAH	11 (7%)
	ASD	6 (3,8%)
	VSD	3 (1,9%)
	TI	1 (0,6%)
	PA	1 (0,6%)
	AST	1 (0,6%)
	Fallot-Tetralogie	1 (0,6%)
Erworbenes Vitium	MI	77 (48,7%)
	MS	3 (1,9%)
	MiV	2 (1,3%)
	TI	59 (37,3%)
	AI	24 (15,1%)

	AST	9 (5,7%)
Begleiterkrankungen	Arterielle Hypertonie	110 (69,6%)
	Diabetes mellitus	40 (25,3%)
Medikamente	β-Blocker	93 (58,9%)
	Digitalis	11 (7%)
	Verapamil	3 (1,9%)
	Amiodaron	30 (19%)
	Antihypertensiva	93 (58,9%)
Schrittmacherdaten letzte 6 Mo	%VP, n=157	21,06 ± 32,82
	%AP, n=157	39,11 ± 30,061
	%ARR, n=157	16,91 ± 21,701
	%APg, n=157	55,66 ± 39,418
Switch nach DDD letzte 6 Mo		137 (86,7%)
Ursache	AVB III	32 (20,2%)
	AVB II	87 (55%)
	AVB I Ruhe	20 (12,7%)
	AVB I Belastung	44 (27,8%)
	Pause	39 (24,7%)
Switch ohne AVB		90 (57%)
Permanenter Switch		35 (22,2%)
	wegen AVB, n=148	22 (14,9%)
	wegen AF, n=155	8 (5,1%)
Definitive Umschaltung		61 (38,6%)
	wegen AVB II/II	20 (12,7%)
	wegen AVB I	5 (3,2%)
	wegen AF	26 (16,5%)
	unklare/andere Gründe	13 (8,2%)
Zeit bis Verlust AAsafeR, (in Mo)		24,97 ± 16,070

## 9.2 Abkürzungsverzeichnis

AF	Vorhofflimmern; atrial fibrillation
AI	Aorteninsuffizienz
Ap	Vorhofstimulation
As	Vorhofeigenaktion
AST	Aortenstenose
ASD	Vorhofseptumdefekt
AVB	atrioventrikulärer Block
AV-Knoten	atrioventrikulärer Knoten
AV-Zeit	atrioventrikuläre Überleitungszeit
AAI(R)	Schrittmachermodus mit Wahrnehmung und Stimulation im Atrium sowie Betriebsmodus: inhibiert (Frequenzadaptation)
BBB/BifB	Bifaszikulärer Block; bundle branch block
BTS	Bradykardie-Tachykardie-Syndrom
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
DDD/I(R)	Schrittmacherrmodus mit Wahrnehmung und Stimulation in Atrium und Ventrikel sowie Betriebsmodus: inhibiert und getriggert / nur inhibiert (Frequenzadaptation)
EMAH	Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern
EKG	Elektrokardiogramm
ES	Extrasystole
HCM	Hypertrophe Kardiomyopathie
HV-Intervall	Zeit des His-Potenzials bis zum Beginn der Kammererregung im His-Bündel-EKG
ICM	Idiopathische (restriktive) Kardiomyopathie
IEGM	intrakardiales Elektromyogramm
ICD	implantierbarer Kardioverter/Defibrillator
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI/CI	Konfidenzintervall
LAH	linksanteriorer Hemiblock
LEVF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LSB	Linksschenkelblock
MI	Mitralinsuffizienz

MiV	kombiniertes Mitralvitium
min	Minute
ms	Millisekunde
MS	Mitralstenose
NYHA	New York Heart Association; Klassifikation der Herzinsuffizienz
PA	Pulmonalatresie
PAVB	postventrikuläres atriales Blanking
PQ	Zeit von Beginn der P-Welle bis zur Q-Zacke; entspricht der atrio-ventrikulären Überleitungszeit
QRS	QRS-Komplex; entspricht der Erregungsausbreitung in den Ventrikeln
RSB	Rechtsschenkelblock
RR	Relative Risikoreduktion
s	Sekunde
SQ	Zeit von Beginn der schrittmachergesteuerten S- bis zur Q-Zacke
SSS	Sinusknotensyndrom
SVES	supraventrikuläre Extrasystole
TI	Trikuspidalinsuffizienz
VES	ventrikuläre Extrasystole
Vp	Ventrikelstimulation
Vs	Ventrikeleigenaktion
VSD	Ventrikelseptumdefekt
VVI(R)	Schrittmachermodus mit Wahrnehmung und Stimulation im Ventrikel sowie Betriebsmodus: inhibiert (Frequenzadaptation)
%AP:	Prozent atrial stimulierter an allen Zyklen bei Grundfrequenz
%ARR:	Prozent der frequenzadaptiv stimulierten Vorhofaktionen
%APg:	prozentualer Anteil stimulierter (%AP + %ARR) an sämtlichen Vorhofaktionen
%VP:	prozentualer Anteil stimulierter an sämtlichen Ventrikelaktionen

## **10 DANKSAGUNG**

Mein besonderer Dank gilt an dieser Stelle Herrn Prof. Dr. med. Gerd Fröhlig für die Überlassung des Themas und die hervorragende Betreuung der Arbeit während der gesamten Entstehungszeit.

Des Weiteren möchte ich mich bei meinem Mann Mathias Linn für seine Unterstützung während der Fertigstellung dieser Arbeit bedanken.

An dieser Stelle gilt mein Dank auch meiner Tochter Lena-Luisa, die mir durch ihre liebevolle und fröhliche Art eine große seelische und moralische Unterstützung in der gesamten Zeit gewesen ist.

Ebenso möchte ich bei meinen Eltern und Geschwistern bedanken, auf deren Hilfe ich mich immer verlassen konnte.



## 11 LEBENS LAUF

### Persönliche Daten:

Name: Julia Simone Großmann-Linn, geb. Großmann  
Adresse: Provinzialstraße 77a, 66663 Merzig  
Geburtsdatum und –ort: 23.09.1982, Frankfurt/Main  
Staatsangehörigkeit: deutsch  
Konfession: evangelisch  
Familienstand: verheiratet mit Mathias Linn seit 2007  
Kinder: Lena-Luisa Linn, 2007  
Eltern: Dr. Rainer Großmann, Arzt  
Dr. Christine Großmann, geb. Grüning, Juristin  
Geschwister: Nicolas Großmann, 24 Jahre  
Claudia Großmann, 21 Jahre  
Victoria Großmann, 17 Jahre  
Sophia Großmann, 15 Jahre

### Ausbildung:

1989-1993 Grundschule Göttschied, Idar-Oberstein  
1993-1995 Göttenbach-Gymnasium, Idar-Oberstein  
1995-2003 Gymnasium Birkenfeld, Birkenfeld  
Abschluss: Abitur  
Fremdsprachen: Englisch, Latein  
1999-2000 Grammar School, Tonbridge, England  
Seit 01.10.2003 Studium an der Universität Saarbrücken, Standort  
Homburg  
Studiengang: Human-Medizin

### Praktische Erfahrung im Bereich Medizin

05.08.2003-05.09.2003	Pflege-Praktikum Elisabeth-Stiftung Birkenfeld, Innere 1
01.03.2004-01.04.2004	Pflege-Praktikum Elisabeth-Stiftung Birkenfeld, Intensiv-Station
01.08.2004-01.09.2004	Pflege-Praktikum Elisabeth-Stiftung Birkenfeld, Intensiv-Station
01.03.2006-31.03.2006	Famulatur SHG Kliniken Merzig, Innere 1
01.09.2006-30.09.2006	Famulatur Gemeinschaftspraxis Dr. med. A. Malter, Dr. med. I. Battlehner, Dr. med. A. Härtel, Ärzte für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
21.02.2007-23.03.2007	Famulatur SHG Kliniken Merzig, Gynäkologie
23.07.2007-22.08.2007	Famulatur Schwemlinger Gemeinschaftspraxis Dr. med. Rettig-Ewen, Dr. med. Leinen, Lidia Donez, Dr. med. Küppers Fachärzte für Allgemeinmedizin, Sportmedizin, Innere Medizin, Gastroenterologie
Seit 24.08.2009	Praktisches Jahr, SHG Kliniken Merzig Anästhesie, Innere Medizin, Chirurgie

### Sonstige praktische Erfahrung:

Sommer 1998	2 Wochen Praktikum im Ev. Kindergarten Birkenfeld
12.1999-07.2000	Aushilfe als KassiererIn bei W.H.Smith, England
02.2001-10.2006	Aushilfe in der Gastronomie „Treibhaus“, Birkenfeld
20.10.2006-15.04.2007	Aushilfe im Globus Handelshof Losheim, Bäckerei