

Aus dem CharitéCentrum  
für Innere Medizin mit Kardiologie, Gastroenterologie, Nephrologie  
Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie  
Direktor: Prof. Dr. med. Rainer Dietz

## **Habilitationsschrift**

# **Elektromechanisch optimierte Herzschrittmachertherapie durch Vermeidung unnötiger und verbesserte Applikation indizierter Stimulation**

zur Erlangung der Lehrbefähigung  
für das Fach Innere Medizin

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

**Dr. med. Martin Stockburger**  
**geboren am 5. November 1963 in Hepsisau**

|               |   |
|---------------|---|
| Eingereicht:  | November 2009                               |
| Dekanin:      | Professor Dr. med. Annette Grüters-Kieslich |
| 1. Gutachter: | Prof. Dr. med. Michael Böhm (Homburg/Saar)  |
| 2. Gutachter: | Prof. Dr. med. Andreas Mügge (Bochum)       |

# Inhaltsverzeichnis

|   |              |
|---|--------------|
| <b>1. Einleitung</b>  | <b>Seite</b> |
| 1.1. Grundzüge der Entwicklung der Herzschrittmachertherapie  | 3            |
| 1.2. Epidemiologische Aspekte der Herzschrittmachertherapie   | 3            |
| 1.3. Schrittmacher-Funktionsmodi (Auswahl)  | 4            |
| 1.3.1. Ventrikuläre inhibierte Einkammerstimulation (VVI)   | 4            |
| 1.3.2. Atriale inhibierte Einkammerstimulation (AAI)  | 5            |
| 1.3.3. Zweikammerstimulation mit Integration von Inhibition und Tracking (DDD)                            | 6            |
| 1.3.4. Inhibierter Zweikammermodus ohne atriales Tracking (DDI)   | 7            |
| 1.3.5. Funktionsmodi mit bidirektionaler Umschaltung zwischen AAI und DDD                                 | 8            |
| 1.3.6. Frequenzadaptation   | 9            |
| 1.4. Prognosebezogene Evaluation des DDD(R)-Modus gegenüber dem VVI(R)-Modus                              | 10           |
| 1.5. Pathophysiologie der rechtsventrikulär apikalen Stimulation  | 11           |
| 1.6. Klinische Bedeutung stimulationsinduzierter Kammerasynchronie  | 13           |
| 1.7. Elektromechanische Asynchronie bei nativem Linksschenkelblock  | 13           |
| 1.8. Elektromechanische Asynchronie auf Vorhofebene   | 15           |
| <b>2. Therapeutische Ansätze zur elektromechanischen Optimierung der Herzschrittmachertherapie</b>        | <b>16</b>    |
| 2.1. Strategien zur Vermeidung unnötiger Kammerstimulation  | 16           |
| 2.1.1. Wie viel Kammerstimulation ist angemessen? <b>Originalarbeit 1</b>                                 | 16           |
| 2.1.2. AAI(R)-Modus   | 28           |
| 2.1.3. DDD(R)-Modus mit verlängertem AV-Intervall/DDIR-Modus, <b>Originalarbeit 2</b>                     | 29           |
| 2.1.4. VVI-Modus mit niedriger Interventionsfrequenz, <b>Originalarbeit 3</b>                             | 40           |
| 2.1.5. Bedarfsangepasste bidirektionale Umschaltung zwischen AAI(R) und DDD(R)                            | 48           |
| 2.2. Strategien zur verbesserten Applikation unvermeidbarer Kammerstimulation                             | 48           |
| 2.2.1. alternative rechtsventrikuläre Stimulationsorte  | 48           |
| 2.2.2. Linksventrikuläre Stimulation  | 51           |
| 2.2.3. Biventrikuläre Stimulation, <b>Publikation Studiendesign PreVent-HF</b>                            | 52           |
| 2.3. Kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) ( <b>Originalarbeit 4, Originalarbeit 5</b> )              | 59           |
| 2.4. Strategien zur atrial resynchronisierenden Stimulation ( <b>Originalarbeit 6, Originalarbeit 7</b> ) | 73           |
| <b>3. Diskussion</b>  | <b>90</b>    |
| <b>4. Zusammenfassung (deutsch und englisch)</b>  |              |
| 4.1. Zusammenfassung  | 99           |
| 4.2. Summary  | 99           |
| <b>5. Literaturverzeichnis</b>  | <b>102</b>   |
| <b>6. Danksagung</b>  | <b>121</b>   |
| <b>7. Erklärung</b>   | <b>123</b>   |

## **1. Einleitung:**

### **1.1. Grundzüge der Entwicklung der Herzschrittmachertherapie**

Die Therapie mit implantierbaren Herzschrittmachern wurde nach ihrer erstmaligen Anwendung vor mehr als 50 Jahren [1] [2] über Jahrzehnte zunächst als sicher Asystolie und Bradykardie vermeidende Behandlungsoption verstanden. Die reine Kammerstimulation erwies sich zwar als lebenserhaltend, aber die anfängliche vollständige Nichtbeachtung von Kammereigenaktionen und eines zugrunde liegenden atrialen Rhythmus bewirkten erhebliche hämodynamisch unerwünschte Effekte und führten zu teils intolerablen Symptomen bis hin zu passagerem Bewusstseinsverlust [3] [4]. Bereits früh im Verlauf waren daher die Einführung inhibierter und getriggelter Funktionsmodi [5] [6] und die Addition von Wahrnehmung und Stimulation im Vorhof [7] folgerichtige Schritte der weiteren Therapieentwicklung. Nachdem inhibierte und getriggerte Zweikammerstimulation technisch möglich geworden waren, richtete sich der wissenschaftliche Focus auf die Optimierung der atrioventrikulären Sequenz [8] [9] und der verbesserten Frequenzanpassung durch Weiterentwicklung von Aktivitätssensoren [10] [11] [12] [13]. Obwohl tierexperimentell bereits vor Jahrzehnten elektromechanische Kammerasynchronie mit beeinträchtigter ventrikulärer Hämodynamik als Folge unifokaler Kammerstimulation beschrieben wurden [14], werden erst in jüngster Zeit Konzepte zur Vermeidung ungünstiger Kammerstimulation und elektromechanisch verbesserter Schrittmachertherapie für die klinische Anwendung entwickelt und evaluiert.

### **1.2. Epidemiologische Aspekte der Herzschrittmachertherapie**

Es werden nach Angaben des Herstellerverbundes Eucomed in Europa zurzeit jährlich über 350000 antibradykarde Herzschrittmacher (entsprechend ca. 878 je

Million Einwohner) neu implantiert [15]. Verlässliche Information über die aktuelle Zahl von Patienten mit chronisch implantiertem Schrittmacher ist nicht verfügbar. Bei mehr als der Hälfte der Schrittmacherpatienten beruht die Indikation auf einer zumindest zeitweilig eingeschränkten atrioventrikulären Leitungskapazität [16], so dass intermittierend oder permanent Kammerstimulation nötig ist. Setzt man voraus, dass bei etwa der Hälfte dieser Patienten bei nur intermittierendem AV-Block wirksam Kammerstimulation verhindert werden kann [17], dann verbleiben dennoch jährlich mehr als 85000 neu mit einem Schrittmacher implantierte Patienten, bei denen häufige oder permanente Kammerstimulation zu erwarten ist. Mögliche unerwünschte Wirkungen konventionell applizierter kardialer Schrittmachertherapie betreffen also eine quantitativ bedeutsame Patientengruppe.

### **1.3. Schrittmacherfunktionsmodi (Auswahl)**

#### **1.3.1. Ventrikuläre inhibierte Einkammerstimulation (VVI)**

Bei der ventrikulären inhibierten Stimulation im VVI-Modus erfolgt Kammerstimulation immer dann, wenn während des der programmierten Grundfrequenz entsprechenden Basisintervalls kein wahrgenommenes Ereignis auftritt. Ein wahrgenommenes oder stimulierte Ereignis setzt das Basisintervall zurück. Früh nach ventrikulär wahrgenommenen oder stimulierten Ereignissen erfolgt während eines definierten Zeitraums, der ventrikulären Refraktärperiode, keine Wahrnehmung. Hiermit wird fehlerhafte Inhibition durch evozierte Potentiale und T-Wellen vermieden. Durch die beschriebene Zeitsteuerung wird bezogen auf die Kammer bedarfsangepasste Stimulation realisiert. Allerdings kann die Vorhofaktivität nicht mit einbezogen werden, so dass bei Sinusrhythmus durch die VVI-Stimulation neben der

intraventrikulären Erregungssequenz auch die die atrioventrikuläre Sequenz häufig bedeutsam beeinträchtigt ist. Dies kann sich klinisch einerseits in geminderter Belastbarkeit widerspiegeln, andererseits führt die intermittierend simultan auftretende Kontraktion von Vorhöfen und Ventrikeln zur Vorhoffropfung. Mögliche klinische Folgen reichen von unangenehm empfundenen Palpitationen bis hin zu Synkopen. Für den aus der atrioventrikulären Desynchronisation resultierenden Symptomkomplex wurde der Begriff Schrittmachersyndrom [18] geprägt. In der Gegenwart von permanentem Vorhofflimmern ist der VVI-Modus die angemessene Betriebsart. Auch bei nur sehr selten intermittierend auftretenden Bradyarrhythmien kann VVI mit niedrig programmierter Grundfrequenz ein sinnvoller Funktionsmodus sein.

### **1.3.2. Atriale inhibierte Einkammerstimulation (AAI)**

Im AAI-Modus erfolgt Wahrnehmung und Stimulation im Vorhof, wobei wahrgenommene Ereignisse die Stimulation inhibieren. Die Zeitsteuerung besteht wiederum aus einem Basisintervall, welches durch atrial wahrgenommene oder stimulierte Ereignisse zurückgesetzt wird und einer Refraktärperiode zur Vermeidung unangemessener Wahrnehmung von evozierten Potentialen oder Repolarisationsanteilen. Bei erhaltener intrinsischer atrioventrikulärer und intraventrikulärer Leitung bewahrt der AAI-Modus die atrioventrikuläre Erregungssequenz und die intrinsische Sequenz der Kammererregung. Wenn es allerdings intermittierend zu AV-Blockierungen oder Vorhofflimmern mit bradykarder Überleitung auf die Kammer kommt, so können diese Bradyarrhythmien im AAI-Modus nicht behandelt werden. Diese Limitation hat in den meisten Ländern dazu geführt, dass der AAI-Modus trotz seiner Vorteile nur sehr selten angewandt wird.

### **1.3.3. Zweikammerstimulation mit Integration von Inhibition und Tracking**

#### **(DDD)**

Bei Applikation des DDD-Modus kann im Vorhof und in der Kammer wahrgenommen und stimuliert werden. Wie in den inhibierten Einkammermodi verhindern atrial wahrgenommene Ereignisse atriale Stimulation und ventrikulär wahrgenommene Ereignisse inhibieren ventrikuläre Stimulation. Zusätzlich sind aber Vorhof- und Kammerkanal so aufeinander abgestimmt, dass der atrialen Aktivierung ventrikuläre Aktivierung nachgeführt wird („Tracking“). Atriale und ventrikuläre Ereignisse werden sequenzialisiert. Atrial wahrgenommene oder atrial stimulierte Ereignisse führen zu ventrikulärer Stimulation, wenn ein programmierbares atrioventrikuläres Erwartungsintervall (AV-Intervall) ohne ein ventrikulär wahrgenommenes Ereignis abgelaufen ist. Die Zeitsteuerung beinhaltet beim DDD-Modus das VA-Intervall und das AV-Intervall, deren Summe der Zykluslänge der programmierten Grundfrequenz entspricht (Basisintervall). Die Zeitsteuerung kann hierbei entweder auf dem atrialen oder dem ventrikulären Kanal basiert sein. Zur Vermeidung von Fehlwahrnehmung innerhalb eines Kanals und zwischen beiden Kanälen („Crosstalk“) sowie zur Ausblendung atrialer Aktivierung durch retrograde Leitung sind zusätzlich atriale und ventrikuläre Refraktärperioden erforderlich (Blankingperioden, atriale Refraktärperiode: ARP, postventrikuläre atriale Refraktärperiode: PVARP, ventrikuläre Refraktärperiode: VRP). Die Zykluslänge der Grenzfrequenz, bis zu der ventrikuläre Stimulation der atrialen Wahrnehmung nachgeführt werden kann, ergibt sich aus der Summe der atrialen Refraktärperioden. Der DDD-Modus wurde durch vielfache weitere hier nicht näher ausgeführte Modifikationen (frequenzabhängige Verkürzung der AV-Zeit, passagere Verlängerung der PVARP nach ventrikulären Extrasystolen, ventrikuläre Sicherheitsstimulation u. a.) zur Absicherung gegen unerwünschte Wirkungen und bessere Anpassung an die physiologische Regulation

weiterentwickelt. Der DDD-Modus erhält die atrioventrikuläre Sequenz und vermeidet so die ungünstige atrioventrikuläre Entkopplung des VVI-Modus und das Schrittmachersyndrom. Allerdings sind die vom Schrittmacher gemessenen Zeitabstände zwischen atrial wahrgenommenen oder stimulierten und ventrikulär wahrgenommenen Ereignissen zum Teil sehr lang und übersteigen das PR-Intervall des Oberflächen-EKGs bei weitem. Hierdurch kommt es im klassischen DDD-Modus häufig zu unerwünscht hohen ventrikulären Stimulationsanteilen auch bei offenkundig unbeeinträchtigter intrinsischer atrioventrikulärer Leitung. Zur Begünstigung intrinsischer ventrikulärer Aktivierung kann die AV-Zeit um ein Hystereseintervall ergänzt werden. Im Vorhofkanal wahrgenommene, durch retrograde Leitung ausgelöste Ereignisse können zu schrittmacherbasierter Kreiserregung („Schrittmachertachykardien“) führen. Diese werden nicht selten durch Extrasystolen getriggert. Sie treten insbesondere mit hoher Wahrscheinlichkeit bei Patienten mit Sinusknotendysfunktion unter fix lang programmierter AV-Zeit und entsprechend verkürzter PVARP auf.

#### **1.3.4. Inhibierter Zweikammermodus ohne atriales Tracking (DDI)**

Die Zeitsteuerung des DDI-Modus besteht aus dem Basisintervall der eingestellten Grundfrequenz, einem AV-Intervall nach atrialer Stimulation sowie den ventrikulären und atrialen Ausblend- und Refraktärzeiten. Im DDI-Modus löst ein atrial wahrgenommenes Ereignis kein AV-Intervall aus. Es erfolgt also kein Tracking. Allein nach atrialer Stimulation wird ein AV-Intervall gestartet. Ventrikuläre Stimulation erfolgt dann analog zum DDD-Modus, wenn während des AV-Intervalls keine ventrikuläre Wahrnehmung auftritt. Da kein Tracking erfolgt, sind keine nachteiligen Auswirkungen retrograder Leitung im Sinne von schrittmacherbasierten Kreiserregungen möglich. Dies ermöglicht die Programmierung kürzerer atrialer

Refraktärzeiten und längerer AV-Intervalle, so dass bei intakter AV-Leitung Kammerstimulation im Vergleich zum DDD-Modus leichter vermieden werden kann. Die Anwendung des DDI-Modus bei AV-Blockierungen und einer Sinusfrequenz oberhalb der programmierten Grundfrequenz führt allerdings zur vollständigen atrioventrikulären Dissoziation wie im VVI-Modus. Als Nachteil lang programmierter AV-Zeiten im DDD- oder DDI-Modus kann allerdings potentiell proarrhythmische R-auf-T-Stimulation insbesondere bei niederamplitudigem Vorhofflimmern und intermittierendem Undersensing auftreten. Die spontane Kammererregung wird dann möglicherweise während der Refraktärperiode nach inadäquater atrialer Stimulation nicht wahrgenommen. Als Folge kann ventrikuläre Stimulation während der vulnerablen Repolarisationsphase resultieren.

### **1.3.5. Funktionsmodi mit bidirektionaler Umschaltung zwischen AAI und DDD**

Aus der günstigen Datenlage für die AAI(R)-Stimulation bei Sinusknotendysfunktion und den doch in relevanter Zahl auftretenden bedeutsamen sekundären AV-Blockierungen ergab sich das Ziel, symptomatische Bradykardien möglichst mit rein vorhofbasierter Stimulation zu behandeln, zugleich aber auch eine strikt bedarfslimitierte ventrikuläre antibradykarde Absicherung zu implementieren. Um dies möglichst zuverlässig zu erreichen, wurden von zwei Herstellerfirmen in den letzten Jahren neuartige Zweikammer-Schrittmachermodi entwickelt [17] [19], bei denen während rein vorhofbasierter Stimulation der Kammerkanal permanent beobachtet wird (Firma Sorin/ELA Medical: SafeR-Modus, Firma Medtronic: Managed Ventricular Pacing [MVP-Modus]). Wenn im Kammerkanal anhaltend stark verzögerte (nur SafeR-Modus) oder fehlende atrioventrikuläre Überleitung detektiert wird, erfolgt eine zeitweilige Umschaltung in einen klassischen DDD(R)-Modus zur Bereitstellung der nun erforderlichen Kammerstimulation. Nach kurzer Zeit wird

jedoch die atrioventrikuläre Leitung automatisch erneut überprüft. Im Fall wieder etablierter spontaner Überleitung wird die Kammerstimulation durch Rückschaltung in den AAI(R)-Modus wieder beendet. Sowohl im SafeR-Modus als auch im MVP-Modus werden fehlende Kammeraktionen kurzfristig toleriert. Der MVP-Modus lässt einen ausfallenden Kammerkomplex zu. Danach erfolgt zunächst einmalig ventrikuläre Stimulation. Im folgenden Zyklus wird wieder auf ventrikuläre Stimulation verzichtet. Fällt auch diese Überleitung aus, so wird von AAI nach DDD umgeschaltet. Der SafeR-Modus wendet unterschiedliche Muster gestörter AV-Leitung als Umschaltkriterien an. Zur Umschaltung von AAI nach DDD führt ein anhaltend sehr langes intrinsisches atrioventrikuläres Intervall (AV-Block-I-Kriterium), das Auftreten von drei von zwölf konsekutiven Vorhofaktionen ohne nachfolgende Kammerwahrnehmung (AV-Block-II-Kriterium) und das Fehlen zweier konsekutiver atrioventrikulärer Überleitungen (AV-Block-III-Kriterium). Zusätzlich ist eine Zeit maximal tolerierter ventrikulärer Asystolie als Sicherheitsintervall programmierbar.

### **1.3.6. Frequenzadaptation**

Die große Mehrzahl der Schrittmacheraggregate verfügt heute über Sensoren, die auf unterschiedliche Weise körperliche und ggf. auch emotionale Belastung detektieren sollen, um daran angepasst die Schrittmachergrundfrequenz passager anzuheben. Es werden in verschiedenen Schrittmachern hierzu Signale aus Akzelerometern, die in das Gehäuse oder die Schrittmachersonde integriert sein können, Thorax- oder Sondenimpedanzänderungen und die Dauer des QT-Intervalls prozessiert. Die Signaländerungen werden in einen Frequenzanstieg und nachfolgenden Abfall umgesetzt. Einige Schrittmacheraggregate integrieren zwei verschiedene Sensorsysteme. Schrittmacherfunktionsmodi, welche die Möglichkeit

zur Frequenzadaptation beinhalten, werden mit einem R an der vierten Stelle bezeichnet (z.B. VVIR, AAIR, DDDR, DDIR).

#### **1.4. Prognosebezogene Evaluation des DDD(R)-Modus gegenüber dem VVI(R)-Modus**

Einen noch nicht bewiesenen bedeutsamen Nutzen der Zweikammer-Konfiguration für die Patienten vorwegnehmend, wurde für die atrioventrikuläre Schrittmachertherapie zeitweilig der Begriff der „physiologischen Stimulation“ [20] geprägt. Nachdem die Entwicklung der Schrittmachertherapie während der ersten zwei Jahrzehnte eher durch die Implementierung fortschreitender technischer Funktionen bestimmt war, wurden in den 90er Jahren des vergangenen Jahrhunderts dann erstmals groß angelegte Studien zur prognosebezogenen Überprüfung des Effektes unterschiedlicher Funktionsmodi und Systemkonfigurationen konzipiert. Die auf relevante klinische Endpunkte wie Mortalität und Schlaganfallhäufigkeit bezogene Evaluation der Zweikammer-Schrittmachertherapie erbrachte jedoch insgesamt ernüchternde Resultate [21] [22] [23] [24], in deren Licht der Begriff der „physiologischen Stimulation“ euphemistisch erscheinen musste [25]. Es konnte ein Vorteil der vorhofbeteiligten Stimulation im Hinblick auf die Vermeidung von Vorhofflimmern, nicht jedoch bezüglich kombinierter klinischer Endpunkte und Mortalität gezeigt werden.

## 1.5. Pathophysiologie der rechtsventrikulär apikalen Stimulation

Ein möglicher Schlüssel zum Verständnis der fehlenden prognosebezogenen Überlegenheit von atrioventrikulär sequentieller Schrittmachertherapie [DDD(R)-Modus] gegenüber der ventrikulären Einkammerstimulation [VVI(R)-Modus] liegt darin, dass in beiden Modi üblicherweise die elektrische Kammeraktivierung unifokal über eine in den rechtsventrikulären Apex platzierte Elektrode erreicht wird. Der trabekularisierte apikale Anteil der rechten Herzkammer bietet den technischen Vorteil, dass dort ausgesprochen mechanisch stabile und – gemessen an abzuleitendem intrinsischem Signal und erreichbarer Reizschwelle – elektrisch vorteilhafte Sondenpositionen meist unproblematisch erreicht werden. Diese Art der ventrikulären Elektrostimulation hat jedoch ihren pathophysiologischen Preis. Sie führt zu einer im Vergleich zur Aktivierung über das His-Purkinje-System deutlich verlangsamten Erregungsausbreitung [26], die sich im Oberflächen-EKG als starke Deformation und ausgeprägte Prolongation des QRS-Komplexes und häufig als mehr oder weniger typisches Linksschenkelblockbild widerspiegelt. Die Impulspropagation erfolgt vom rechtsventrikulären Apex aus langsam über das Arbeitsmyokard, und die Erregung erreicht über den rechten Ventrikel und das Septum stark verspätet die linke Kammer [27] [28]. Aus Beobachtungsstudien unter langfristiger Schrittmacherstimulation bei pädiatrischen Patienten [29] und tierexperimentellen Untersuchungen [30] ist bekannt, dass unifokale Kammerstimulation zu asymmetrischen Veränderungen der Ventrikelgeometrie und der linksventrikulären Myokardstruktur führt. Nahe am Stimulationsort kommt es zu sehr früher elektromechanischer Aktivierung ohne wesentliche Opposition der noch nicht aktivierten Segmente. Diese Phasenverschiebung wirkt sich auch auf die diastolische Funktion aus. Die frühe Kontraktion der elektrodennahen Segmente führt zu einer passiven Überdehnung der opponierenden Bereiche. In Folge der asymmetrischen

und asynchronen Beanspruchung der Kammersegmente kommt es zur Wandausdünnung und partiellem fibrös-fettigem Umbau nahe dem Stimulationsort und zu asymmetrischer myokardialer Hypertrophie der überbeanspruchten spät erregten Segmente [31]. Auch asymmetrische Expression verschiedener myokardialer Funktionsproteine (phosphorylierte erk mitogen-aktivierte Proteinkinase, Sarkoplasmatische Reticulum Calcium ATPase 2alpha [SERCA], Phospholamban und Connexin 43) wurde als Konsequenz asynchroner Kammerstimulation aus dem rechtsventrikulären Apex tierexperimentell nachgewiesen [32]. Anhand der Aufzeichnung von linksventrikulären Druck-Volumenschleifen und mittels koronarer Flussmessungen wurden die ungünstigen hämodynamischen Effekte rechtsventrikulär apikaler Schrittmacherstimulation aufgezeigt [33]. Bei Patienten mit chronisch implantiertem Zweikammerschrittmacher und langfristig applizierter rechtsventrikulär apikaler Stimulation fand sich eine verminderte linksventrikuläre kontraktile Myokardfunktion und ein verschlechterter Blutfluss in der dominanten Koronararterie. Die Restitution der intrinsischen Kammererregung führte hingegen zu akuter Verbesserung der linksventrikulären Hämodynamik und zur Erhöhung des Koronarflusses. Als weitere ungünstige Auswirkungen chronischer rechtsventrikulär apikaler Stimulation wurden myokardiale Perfusionsausfälle berichtet, deren Ausmaß mit der Dauer der Stimulation zunimmt. Die myokardialen Perfusionsstörungen sind hierbei mit apikalen Wandbewegungsstörungen und einer Einschränkung der globalen linksventrikulären Funktion verbunden [34]. Auch regionale Änderungen der myokardialen adrenergen Innervation im Vergleich zu einer nicht stimulierten Kontrollgruppe wurde als Langzeitfolge rechtsventrikulär apikaler Stimulation gefunden [35]. Die Beeinträchtigung adrenerger myokardialer Innervation kann Arrhythmien begünstigen

und wurde bereits vor mehr als einem Jahrzehnt als möglicher Risikofaktor für kardiale Sterblichkeit beschrieben [36].

### **1.6. Klinische Bedeutung stimulationsinduzierter Kammerasynchronie**

Konkordante Resultate mehrerer retrospektiver oder nicht präspezifizierter Analysen und Ergebnisse weniger gezielter prospektiver klinischer Studien lassen vermuten, dass die aus akuten Messungen abgeleiteten experimentellen Ergebnisse auch für die Symptomatik und Prognose der Schrittmacherpatienten bedeutsam sein können. Post-Hoc-Analysen mehrerer multizentrischer Schrittmacher- und Defibrillatorstudien [21] [37] [38] [39] [40] [41], eine monozentrische randomisierte Studie [42] und ein prospektiv multizentrisches Projekt [43] lassen bedeutsame unerwünschte Effekte der apikal applizierten rechtsventrikulären Stimulation auf die Entstehung von Rhythmusstörungen und Herzinsuffizienz zumindest für Untergruppen von Schrittmacherpatienten vermuten. Ein wesentlicher Einflussfaktor für die Ausprägung stimulationsinduzierter linksventrikulärer Asynchronie, klinischer Herzinsuffizienzsymptome und einer progressiven Funktionseinschränkung der linken Kammer scheint hierbei eine bereits vorbestehende linksventrikuläre Schädigung zu sein [44] [45].

### **1.7. Elektromechanische Asynchronie bei nativem Linksschenkelblock**

Pathophysiologische und klinische Konsequenzen ausgeprägt verzögerter elektromechanischer Kammeraktivierung als Folge einer intraventrikulären Leitungsstörung, insbesondere eines spontanen Linksschenkelblocks, sind in den vergangenen zwei Jahrzehnten verstärkt in den Blickpunkt des wissenschaftlichen Interesses gerückt. Mehrfach wurde in Sekundäranalysen prospektiver Studien und

umfangreichen Beobachtungsstudien gezeigt, dass die ventrikulär verzögerte Erregungsleitung bei herzinsuffizienten Patienten ein unabhängiger Prognosefaktor ist [46] [47] [48]. Die verlängerte QRS-Dauer markiert Patienten mit weiter fortgeschrittener systolischer Herzinsuffizienz und bereits hierdurch eingeschränktem Überleben [49] [50]. Es ist angesichts der prognoseverbessernden Wirksamkeit der kardialen Resynchronisation [51] jedoch wahrscheinlich, dass zusätzlich auch die Effizienzminderung der Kammerkontraktion [52] einen Circulus Vitiosus etabliert und zur weiteren Progression der Herzinsuffizienz und erhöhter Mortalität beiträgt. Die elektromechanische Kammervverzögerung führt zur inter- und intraventrikulären Asynchronie mit konsekutiv gravierender Beeinträchtigung der systolischen und diastolischen Zeitintervalle des Herzzyklus [53]. Die ineffiziente Kammerkontraktion und verlangsamte Relaxation spiegelt sich in deutlich verlängerten isovolumetrischen Zeiten bei zugleich verkürzter Diastolendauer wider. Die resultierenden Phasenverschiebungen lassen sich technisch einfach und reproduzierbar dopplerechokardiographisch abbilden [54]. Hingegen stellt die reliable direkte echokardiographische Dokumentation der intraventrikulären Asynchronie eine technische Herausforderung dar, die trotz rascher Weiterentwicklung von Algorithmen zur segmentalen zeitbezogenen Wandbewegungsanalyse und zur Darstellung segmentaler myokardialer Deformation bisher noch nicht befriedigend gelöst ist [55]. Die dreidimensionale Ausprägung der ventrikulären Erregungsleitungstörung kann bei morphologisch ähnlich deformierten QRS-Komplexen durchaus variieren [56]. Hieraus erklärt sich, dass die Phänomene der verzögerten ventrikulären Erregungsleitung und mechanischer Asynchronie zwar sehr häufig koinzident, aber nicht deckungsgleich sind [57].

## 1.8. Elektromechanische Asynchronie auf Vorhofebene

Chronische linkskardiale hämodynamische Belastung mit erhöhten ventrikulären und atrialen Füllungsdrücken führt zu Fibrose begünstigender Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems [58] und struktureller atrialer Dilatation. Es kommt konsekutiv in den Vorhöfen zu intra- und interatrial verzögerter Leitung. Im Oberflächen-EKG kommt die interatriale Verzögerung typischerweise als doppelgipfliges P sinistriaale zum Ausdruck. Das interatriale Delay lässt sich durch Ableitung rechtsatrialer, koronarvenöser und ösophagealer [59] Potentiale objektivieren. Abgesehen von initiierenden – häufig pulmonalvenös lokalisierten – Triggern ist atriale Fibrosierung mit verzögerter und inhomogener Vorhofaktivierung und disperser Repolarisation des atrialen Myokards entscheidend mit an der Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern beteiligt [60] [61] [62]. Bei vielen Patienten mit Sinusknotendysfunktion, verzögerter atrialer Aktivierung und intermittierendem Vorhofflimmern ist konsekutiv die linkskardiale atrioventrikuläre Sequenz gestört. Durch die ungünstige strukturelle myokardiale Alteration und die elektromechanische Verzögerung ist häufig auch die Ejektionsgeschwindigkeit des linken Vorhofohrs vermindert [63]. Der verminderte Vorhofohrfluss ist wiederum ein gut dokumentierter Risikofaktor für das Auftreten zentraler oder peripherer Embolien bei Patienten mit paroxysmale Vorhofflimmern [64] [65]. Die Arrhythmiepromotion durch verzögerte atriale Erregungsleitung und die unter anderem durch elektromechanische Verzögerung geminderten mechanische Vorhoftransportfunktion führte zu der Hypothese, dass die elektrische Korrektur der atrialen Aktivationszeit durch Stimulation präventiv antiarrhythmisch und embolieprotektiv wirksam sein könnte [66] [67].

## **2. Therapeutische Ansätze zur elektromechanischen Optimierung der Herzschrittmachertherapie**

### **2.1. Strategien zur Vermeidung unnötiger Kammerstimulation**

#### **2.1.1. Wie viel Kammerstimulation ist angemessen?**

Technisch bedingt wird insbesondere im klassischen DDD(R)-Modus meist ein ausgesprochen hoher ventrikulärer Stimulationsanteil nicht nur bei Patienten mit fortgeschrittenem atrioventrikulärem Block, sondern auch bei Patienten mit wenig oder überhaupt nicht beeinträchtigter atrioventrikulärer Leitung bewirkt [37]. Ein bedeutsamer Anteil der resultierenden Kammerstimulation ist hierbei vermutlich nicht erforderlich. Angesichts der oben geschilderten ungünstigen Effekte rechtsventrikulärer Stimulation muss der Vermeidung unnötiger Kammerstimulation hohe Priorität eingeräumt werden.

Die Voraussetzung für die angemessene Vermeidung unnötiger Kammerstimulation ist zunächst die Determination, wie viel Kammerstimulation bei welchen Patienten tatsächlich erforderlich ist. Hierfür essentiell ist die Einschätzung der Integrität der atrioventrikulären Leitung im Langzeitverlauf. Bei Patienten mit permanentem AV-Block kann die ventrikuläre Stimulationsvermeidung sicher keine Rolle spielen. Anders ist die Situation bei Patienten mit intermittierendem AV-Block und mit Sinusknotenerkrankung. Bei beiden letztgenannten Gruppen erscheint eine bedarfsangepasste Vermeidung von Kammerstimulation möglich. Allerdings ermöglichen die im klinischen Alltag angewandten Methoden (Monitorüberwachung, Ruhe-EKG, Langzeit-EKG) zumeist nur einen kurzzeitigen Blick auf den Rhythmus, so dass die tatsächliche Variationsbreite intermittierend oder progredient beeinträchtigter atrioventrikulärer Leitung hierdurch nicht erfasst werden kann. Die

Frage, wie häufig AV-Leitungsstörungen bei primärer Sinusknotendysfunktion auftreten, wurde historisch anhand der Notwendigkeit sekundärer Aufrüstungsoperationen bei primär implantierten AAI-Systemen zu beantworten versucht. Das tatsächliche Ausmaß zeitweilig gestörter AV-Leitung bei unselektierten Patienten mit Sinusknotensyndrom ist aber bisher nicht bekannt.

Ein seit kurzem verfügbarer innovativer Schrittmachermodus (SafeR-Modus, Fa. Sorin/ELA Medical, Mailand/Italien und Paris/Frankreich) mit der Möglichkeit zur bidirektionalen Umschaltung zwischen AAI(R) und DDD(R) dokumentiert fortlaufend AV-Block-Episoden während rein vorhofbasierter Stimulation. In begrenzter Zahl lassen sich diese Episoden am Speicherelektrogramm validieren. Im Rahmen einer trizentrischen Beobachtungsstudie wurde die Häufigkeit und potentielle klinische Bedeutung valider AV-Block-Episoden bei Patienten mit primärem Sinusknotensyndrom erstmalig schrittmacherbasiert dokumentiert und bewertet **(Originalarbeit 1)**. Zusätzlich wurde ebenfalls elektrogrammbasiert das Auftreten von atrialen Tachyarrhythmien untersucht und es wurden Arrhythmie begünstigende Faktoren identifiziert.

**Originalarbeit 1:**

Stockburger M, Trautmann F, Nitardy A, Just-Teetzmann M, Schade S, Celebi O, Krebs A, Dietz R. *Pacemaker based analysis of atrioventricular conduction and atrial tachyarrhythmias in patients with primary sinus node dysfunction*. Pacing Clin Electrophysiol Pacing and Clinical Electrophysiology 2009;32:604-613.

Wie häufig therapiebedürftige AV-Block-Episoden bei denjenigen Patienten tatsächlich auftreten, die aufgrund eines AV-Blocks mit einem Schrittmacher therapiert werden, kann der aktuell publizierten Datenlage nicht entnommen werden. Ein aktuell noch laufendes, unter unserer Leitung konzipiertes internationales multizentrisches randomisiertes Studienprojekt (ANSWER-Studie, Clinicaltrials.gov-Registriernummer NCT 00562107) zur klinisch orientierten Untersuchung des SafeR-Algorithmus im Vergleich zum klassischen DDD(R)-Modus bei Patienten mit Sinusknotendysfunktion oder AV-Block wird als Sekundärergebnis eine differenzierte elektrogrammbasierte Längsschnittanalyse der AV-Leitung auch bei AV-Block-Patienten erlauben.

Zur Vermeidung nicht indizierter ventrikulärer Stimulation sind die unter 2.1.2. bis 2.1.5. geschilderten Methoden denkbar.

### **2.1.2. AAI(R)-Modus**

Rein vorhofbasierte Stimulation (AAI(R)-Modus) bei Patienten mit Sinusknotendysfunktion schließt Kammerstimulation und somit auch deren ungünstige Nebeneffekte sicher aus. Vergleichsstudien zwischen dem AAI(R)-Modus einerseits und dem VVI(R)-Modus oder dem DDD(R)-Modus andererseits lassen eine klinisch relevante Überlegenheit des rein vorhofbasierten Modus vermuten [68] [69] [70]. Problematisch ist allerdings die fehlende ventrikuläre antibradykarde Absicherung. Trotz gezielt an integrierter AV-Leitung orientierter Vorauswahl (normale QRS-Breite, normales PR-Intervall, kein Einsatz leitungsverzögernder Antiarrhythmika) wird bei einer geringen, aber nicht zu vernachlässigenden Zahl von Patienten mit Sinusknotendysfunktion (mindestens ca. 1%/Jahr) eine operative Aufrüstung zur Ergänzung einer Kammersonde bei symptomatischem sekundärem AV-Block nötig. Ein weiterer Nachteil des AAI(R)-Modus besteht darin, dass –

beispielsweise unter Belastung auftretende - für die atrioventrikuläre elektromechanische Sequenz ungünstig lange Überleitungszeiten nicht durch zeitgerechte Stimulation korrigiert werden können. Aus der **Originalarbeit 1** wird deutlich, dass tatsächlich atrioventrikuläre Leitungsstörungen bei einem Alltagskollektiv mit Sinusknotendysfunktion wesentlich häufiger sind und keinesfalls nur nachts und in Ruhephasen auftreten. Trotz der für die AAI(R)-Stimulation günstigen Studienlage konnte sie sich aufgrund von Sicherheitsbedenken weder in Europa, noch in den USA mit relevantem Anteil etablieren.

### **2.1.3. DDD(R)-Modus mit verlängertem AV-Intervall/DDIR-Modus**

Zweikammerstimulation mit manueller oder automatisierter Verlängerung der AV-Intervalle kann Kammerstimulation partiell vermeiden und das Auftreten intrinsischer ventrikulärer Erregung begünstigen. Allerdings muss auch bei Patienten ohne primäre Beeinträchtigung der atrioventrikulären Leitung je nach Sondenposition hierbei ein Zeitintervall programmiert werden, welches die im Oberflächen-EKG dokumentierte PR-Zeit bei weitem (bis zu > 100 ms) übersteigt. Die fixe Programmierung einer sehr langen AV-Zeit im DDD(R)-Modus birgt jedoch einige Probleme. Technisch bedingt muss die postventrikuläre atriale Refraktärzeit bei langer AV-Zeit kurz programmiert werden. Hierdurch wird aber bei retrograder ventrikuloatrialer Leitfähigkeit das Auftreten von intolerablen schrittmacherbedingten Reentrytachykardien begünstigt. Lange AV-Zeiten bergen zudem aufgrund verlängerter Refraktärperioden das Risiko, dass atriale Tachyarrhythmien weniger empfindlich wahrgenommen werden. Hieraus kann proarrhythmische R-auf-T-Stimulation mit potentiell gravierenden Konsequenzen folgen. Darüber hinaus wurde gezeigt, dass die fixe Verlängerung des AV-Intervalls im DDD(R)-Modus nur bei einem Drittel der Patienten mit Sinusknotensyndrom wirksam Kammerstimulation

reduziert [71]. Durch die Elimination der zwingenden Auslösung einer Kammeraktion nach einer wahrgenommenen Vorhofaktion (Verzicht auf das „Tracking“) im DDI(R)-Modus können Schrittmachertachykardien nicht mehr auftreten. Hierdurch wird die Programmierung langer stimulierter AV-Zeiten besser möglich. Sowohl die feste Programmierung langer AV-Zeiten, als auch die Elimination des Trackings sind aber wiederum nur unter der Voraussetzung einer integren AV-Leitung sinnvoll. Wird intermittierend aufgrund einer AV-Blockierung doch Kammerstimulation nötig, so wird diese nach ungünstig langem AV-Intervall oder sogar ohne jede Koordination mit der Vorhofaktivität realisiert und es kann eine erhebliche Verschlechterung der atrioventrikulären Füllungs- und Kontraktionssequenz resultieren. Es wurden daher Algorithmen entwickelt, bei denen die an sich kürzer programmierte AV-Zeit während Kammerstimulation intermittierend automatisch verlängert wird, damit eventuell auftretende intrinsische Erregung detektiert werden kann (AV-Suchhysterese).

**Originalarbeit 2** vergleicht die ventrikulären Stimulationsanteile im DDD(R)-Modus in Kombination mit einer einfachen AV-Suchhysterese mit dem DDI(R)-Modus unter Einschluss einer fest lang programmierten AV-Verzögerung bei Patienten mit Sinusknotensyndrom ohne primäre AV-Leitungsstörung.

**Originalarbeit 2:**

Nitardy A, Langreck H, Dietz R, Stockburger M. *Reduction of right ventricular pacing in patients with sinus node dysfunction through programming a long atrioventricular delay along with the DDIR mode.* Clinical Research in Cardiology 2009;98:25-32.

#### **2.1.4. VVI-Modus mit niedriger Interventionsfrequenz**

Bei Patienten mit nur sehr selten auftretender Bradyarrhythmie ohne chronotrope Inkompetenz kann generell weitestgehend auf antibradykarde Stimulation verzichtet werden. Dies ist durch Programmierung des VVI-Modus mit niedriger Interventionsfrequenz (z.B. 40/min) hoch effektiv erreichbar [39] und auch als mögliche Option in den aktuellen deutschen Leitlinien [72] enthalten. Allerdings muss die Absicherung der Patienten gegen doch auftretende symptomatische Bradykardien gewährleistet bleiben. Sollte doch Stimulation in größerem Umfang nötig werden, so wird diese wiederum in pathophysiologisch besonders nachteiliger Weise ohne Berücksichtigung der atrioventrikulären Erregungssequenz realisiert und subjektiv oft schlecht toleriert.

**Originalarbeit 3** beschreibt eine prognoseorientierte Beobachtungsstudie an nicht selektierten ICD-Patienten, bei denen zur Vermeidung von Kammerstimulation eine individualisierte Programmierung von VVI-Stimulation mit niedriger Grundfrequenz oder Zweikammerstimulation mit langer AV-Zeit, Applikation von AV-Suchhysteresen und (bei augenscheinlich intakter AV-Leitung) der DDI(R)-Modus angewandt wurde. Obwohl in dieser Studie das Ziel der Prävention von Kammerstimulation bei der ganz überwiegenden Zahl der Patienten erreicht wurde, so war dennoch bei der Minderheit der Patienten mit ineffektiver Prävention die Kammerstimulation univariat und multivariat mit schlechterem Überleben assoziiert.

**Originalarbeit 3:**

Stockburger M, Celebi O, Knaus T, Krebs A, Nitardy A, Habedank D, Dietz R. *Right ventricular pacing is associated with impaired overall survival, but not with increased incidence of ventricular tachyarrhythmias in routine cardioverter/defibrillator recipients.* Europace. 2009;11:924-930.

### **2.1.5. Bedarfsangepasste bidirektionale Umschaltung zwischen AAI(R) und DDD(R)**

Die Funktionsweise der in den letzten Jahren entwickelten bidirektionalen Umschaltmodi zwischen AAI(R) und DDD(R) ist in Kapitel 1.3.6. näher erläutert. Trotz unterschiedlicher Kriterien zur Aktivierung der Umschaltung von AAI(R) nach DDD(R) scheinen beide Funktionsarten in ähnlicher Weise sehr effektiv Kammerstimulation zu vermeiden [17] [73]. Für den SafeR-Modus wurde dies auch in **Originalarbeit 1** gezeigt. Für den MVP-Modus liegen erste Daten aus einer an klinischen Endpunkten orientierten randomisierten Interventionsstudie vor, die auf eine gute Wirksamkeit dieser neuen Methode zur Prävention anhaltender atrialer Tachyarrhythmien schließen lassen [43]. Die beobachtende Arrhythmieanalyse in **Originalarbeit 1** lässt einen vergleichbaren Effekt auch für den SafeR-Modus wahrscheinlich erscheinen. Die von uns geleitete ANSWER-Studie (Clinicaltrials.gov-Registriernummer NCT 00562107) zur multizentrisch-internationalen randomisiert vergleichenden Untersuchung des Stimulation vermeidenden SafeR-Algorithmus im Vergleich zum klassischen DDD(R)-Modus bei Patienten mit Sinusknotendysfunktion oder AV-Block wird weiteren Aufschluss über die Vermeidung von Herzinsuffizienzereignissen und Vorhoffarrhythmien durch die Applikation des SafeR-Modus bei Patienten mit Sinusknotendysfunktion und/oder AV-Block geben.

## **2.2. Strategien zur verbesserten Applikation unvermeidbarer Kammerstimulation**

### **2.2.1. Alternative rechtsventrikuläre Stimulationsorte**

Die rechtsventrikuläre Sondenimplantation außerhalb des Apex verfolgt das Ziel, durch Stimulation in räumlicher Nähe zum His-Tawara-Purkinje-System mit der

artifiziellen Erregung unmittelbar oder mittelbar das intrinsische Erregungsleitungssystem zu erreichen und so stimulationsinduzierte Kammerasynchronie zu vermindern. Aus pathophysiologischer Sicht ist die Effektivität der Stimulation am intrinsischen Erregungsleitungssystem sowohl auf Höhe des His-Bündels, als auch distal davon zwingend an die funktionelle Integrität der Leitungsbahnen gebunden. Bei gestörter intraventrikulärer Leitung distal des His-Bündels erscheint daher a priori eher die Evaluation multifokaler Stimulation sinnvoll. Die Datenlage zur septalen Stimulation ist inhomogen und lässt zum heutigen Zeitpunkt keine abschließende Bewertung dieser Option zu. Mehrere kleine Studien zum Vergleich septaler mit apikaler rechtsventrikulärer Stimulation erbrachten Hinweise auf hämodynamisch günstige Effekte des septalen Stimulationsorts [74] [75], während andere keinen Vorteil erkennen ließen [76] [77]. Eine Metaanalyse kleiner Studien bewertet die Datenlage zur septalen Stimulation insgesamt positiv [78]. Das Ergebnis ist allerdings in erster Linie durch eine Arbeit mit stark positiv abweichendem Resultat geprägt [79]. Eine bereits im Jahr 1999 publizierte Untersuchung [80] fand bei einem kleinen Patientenkollektiv eine Korrelation zwischen hämodynamischem Effekt und QRS-Breite und unterstützt den Ansatz, die Sondenposition an der QRS-Breite zu orientieren. Als weitere Konfiguration zur Minderung stimulationsinduzierter elektromechanischer Asynchronie wurde rechtsventrikulär simultan bifokales Pacing aus der Spitze und dem Ausflusstrakt untersucht [76]. Hierbei ließ sich zumindest im kurzfristigen klinischen Verlauf kein Vorteil für die bifokale Konfiguration im Hinblick auf Lebensqualität und Belastbarkeit zeigen.

Der theoretisch konsequenteste Ansatz zur Nutzbarmachung des intraventrikulären Leitungssystems für artifizielle Kammeraktivierung bei AV-Blockierungen ist die direkte His-Bündel-Stimulation. Die oben erwähnte Korrelation zwischen erreichter

stimulierter QRS-Breite und linksventrikulärer Hämodynamik spricht für die Verwendung dieser Sondenposition. Allerdings kann sie im Regelfall nicht bei lokalisierter infrahissärer AV-Blockierung oder diffuser distaler Schädigung des Tawara-Purkinje-Systems zum Einsatz kommen. Technisch wird His-Bündel-Stimulation durch gezielte aktive Fixierung einer Schrittmachersonde während simultaner Dokumentation des His-Potentials über einen Elektrophysiologie-Katheter erreicht. Neben direkt hisärer wird auch parahissäre Stimulation beschrieben. Unterscheidbar sind beide Positionen dadurch, dass bei direkt hisärer Stimulation niedrige Spannungen einen schmalen QRS-Komplex bewirken, der sich bei höheren Spannungen durch additive unspezifische myokardiale Aktivierung verbreitert, während bei parahissärer Stimulation höhere Spannungen erst das His-Bündel direkt aktivieren und zu einer Verschmälerung des QRS führen. In Händen des erfahrenen Elektrophysiologen ist direkte His-Stimulation über eine permanent fixierte Sonde bei der Mehrzahl der Patienten machbar. Auch bei gelungener Implantation stellen aber ungewöhnlich hohe Reizschwellen und kleine intrinsische Ventrikelsignale in sehr naher räumlicher Beziehung zu den Vorhöfen Quellen für Probleme der chronischen Schrittmacherbehandlung dar [81]. Klinisch überzeugende Belege zur Überlegenheit der His-Bündel-Stimulation über rechtsventrikulär septale Stimulation liegen bisher nicht vor, während zumindest anhand von abgeleiteten Endpunkten die His-Bündel-Stimulation der rechtsventrikulär apikalen Stimulation bei Patienten mit normaler systolischer LV-Funktion überlegen zu sein scheint [82]. Zum jetzigen Zeitpunkt kann die publizierte Datenlage eindeutige klinisch orientierte Vorteile alternativer rechtsventrikulärer Stimulationskonfigurationen nicht belegen [83]. Ob sich durch an das intrinsische Erregungsleitungssystem angenäherte Positionen für Patienten mit erhaltener Ventrikelfunktion im Vergleich zur rechtsventrikulär apikalen Stimulation Vorteile ergeben, sollte weiter untersucht werden.

### **2.2.2. Linksventrikuläre Stimulation**

Vor nunmehr über 50 Jahren wurde die erste permanente Implantation eines Herzschrittmachers offen chirurgisch unter Verwendung einer linksventrikulären epimyokardialen Stimulationselektrode realisiert [1]. Die implantationstechnischen Vorteile des transvenös rechtsventrikulären Zugangs haben dann aber binnen weniger Jahre die rechtsventrikuläre Sondenposition zum technischen Standard werden lassen [84]. Unter zwei Gesichtspunkten kann die isoliert linksventrikuläre Stimulation nun aber erneut an Bedeutung gewinnen. Zum einen hat die Entwicklung koronarvenös applizierbarer linksventrikulärer Schrittmacherelektroden die Möglichkeit eröffnet, auch in Gegenwart einer Kunstklappe in Trikuspidalposition eine Schrittmacherimplantation als transvenösen Eingriff auszuführen. Hierüber wurde bisher allerdings nur kasuistisch berichtet [85]. Zum anderen kann aus pathophysiologischer Sicht die rein linksventrikuläre Stimulation im Rahmen der Suche nach Wegen zu elektromechanisch verbesserter Schrittmachertherapie erwogen werden. Tierexperimentell [86] und bei pädiatrischen Patienten [87] mit epimyokardial applizierten Sonden konnten günstige Effekte rein linksventrikulärer Stimulation gezeigt werden. Allerdings sind die linksventrikulären koronarvenösen Sonden weiterhin mit einer erhöhten Dislokationsrate belastet [88], die aus technischer Sicht aktuell ihren routinemäßigen Einsatz bei Patienten mit AV-Block ohne absichernde rechtsventrikuläre Sonde nicht empfehlenswert erscheinen lässt. Wenige wissenschaftliche Arbeiten haben sich bisher mit der Option isoliert linksventrikulärer Stimulation zur antibradykarden Kammerstimulation befasst [89]. Hierbei zeigte sich im Hinblick auf die Belastbarkeit und Lebensqualität ein geringer Vorteil biventrikulärer, nicht aber isoliert linksventrikulärer Stimulation im Vergleich

zur rechtsventrikulären Stimulation bei Patienten mit Vorhofflimmern und erfolgter AV-Knoten-Ablation.

### **2.2.3. Biventrikuläre Stimulation, Publikation Studiendesign PreVent-HF**

Die biventrikuläre Kammerstimulation über eine in der rechten Herzkammer platzierte Sonde und eine weiteren Sonde zur linksventrikulären Stimulation, die über einen Koronarvenenast lateral auf der linken Kammer lokalisiert ist, stellt eine viel versprechende Option zur Verminderung stimulationsinduzierter Asynchronie und deren nachteiligen funktionellen und symptomatischen Konsequenzen dar. In zwei monozentrischen randomisierten Studien zum Vergleich rechtsventrikulärer und biventrikulärer Stimulation bei AV-Block wurden Patienten mit fortgeschrittener systolischer Herzinsuffizienz [90] und auch Patienten mit normaler linksventrikulärer Funktion [91] untersucht. In beiden Studien ließ sich ein vorteilhafter Effekt der biventrikulären Stimulation bezogen auf linksventrikuläre Volumina und Ejektionsfraktion statistisch signifikant nachweisen. Die Ergebnisse für das Kollektiv mit fortgeschrittener linksventrikulärer Dysfunktion waren allerdings deutlicher ausgeprägt. Kongruent mit den Resultaten zum linksventrikulären Remodeling fanden sich bei den herzinsuffizienten Patienten auch günstige neurohumorale und leistungsphysiologische Effekte der biventrikulären Stimulation [90]. Multizentrische Studien zum randomisierten Vergleich konventionell rechtsventrikulärer und biventrikulärer Stimulation bei AV-Block sind aktuell im Gange. Die BIOPACE-Studie [92] und die Block-HF-Studie [93] vergleichen beide Optionen im Hinblick auf einen kombinierten klinischen Endpunkt unter Einschluss von Belastbarkeit, Lebensqualität, Herzinsuffizienz und Mortalität. Die von uns mit initiierte und maßgeblich mit durchgeführte international multizentrische PreVent-HF-Studie verfolgt das Ziel, biventrikuläre im Vergleich zu rechtsventrikulärer Stimulation im Hinblick auf

linksventrikuläre Volumina, linksventrikuläre Auswurfraction, das Ausmaß einer Mitralklappeninsuffizienz, Herzinsuffizienzereignisse, die kardiopulmonale Belastbarkeit und NT-proBNP-Plasmaspiegel zu vergleichen. Das Design dieser Studie wurde von uns im Jahr 2007 publiziert:

de Teresa E, Gómez-Doblas JJ, Lamas G, Alzueta J, Fernández-Lozano I, Cobo E, Navarro X, Navarro-López F, Stockburger M. *Preventing ventricular dysfunction in pacemaker patients without advanced heart failure: rationale and design of the PREVENT-HF study*. *Europace*. 2007;9:442-446

### 2.3. Kardiale Resynchronisationstherapie (CRT)

Die nicht antibradykard indizierte kardiale Elektrostimulation über ein atrioventrikuläres Herzschrittmachersystem zur Behandlung der elektromechanischen Asynchronie bei ausgeprägter intraventrikulärer Leitungsstörung wurde erstmals im Jahr 1994 von Serge Cazeau aus der Arbeitsgruppe von Philippe Ritter und Jacques Mugica (St Cloud, Frankreich) publiziert [94]. Bereits mehr als ein Jahrzehnt zuvor war eine kleine Arbeit zur Korrektur der Asynchronie bei Linksschenkelblock durch fusionierte linksventrikuläre Stimulation als Abstract vorgestellt worden war [95] [96], ohne dass der Ansatz zunächst weiter verfolgt worden wäre. Ende der neunziger Jahre des vergangenen Jahrhunderts wurde die erste randomisierte Studie vorgestellt, die biventrikulären Stimulation bei schwerer systolischer Herzinsuffizienz und intraventrikulär gestörter Erregungsausbreitung als symptombezogen wirksame Therapieoption charakterisierte [97]. Außerordentlich konkordante Resultate weiterer symptom- und prognosebezogener randomisierter Studien etablierten die atrioventrikuläre Schrittmachertherapie innerhalb des folgenden Jahrzehntes als klar indizierte Therapieoption [51] [98] [99]. Seit dem Jahr 2000 hat sich der Begriff Kardiale Resynchronisationstherapie („Cardiac Resynchronization Therapy“, abgekürzt CRT) für diese Methode durchgesetzt. Allerdings ist der CRT-Therapieeffekt nicht homogen. Eine je nach Zielkriterium variierende, quantitativ aber relativ konstante Subgruppe von ca. 30% erfährt keine Besserung nach dem technisch komplexen und kostenintensiven Eingriff. Aktuelle wissenschaftliche Zielsetzungen bestehen daher einerseits in der Identifikation von Kriterien, mit denen ein günstiger Therapieeffekt vorhergesagt werden kann und andererseits darin, Implantationstechnik und postoperative Systemoptimierung so zu gestalten, dass die Patienten den maximal möglichen Nutzen von der Therapie haben. **Originalarbeit 4**

wendet die Dopplerechokardiographie als Methode zur Vorhersage struktureller linksventrikulärer Verbesserung unter CRT an und leistet so einen Beitrag zur Identifikation geeigneter Auswahlkriterien. **Originalarbeit 5** befasst sich mit der ebenfalls anhand der Dopplerechokardiographie abgebildeten hämodynamischen Optimierung der Resynchronisation.

#### **Originalarbeit 4**

Stockburger M, Fateh-Moghadam S, Nitardy A, Celebi O, Krebs A, Habedank D, Dietz R.

*Baseline Doppler parameters are useful predictors of chronic left ventricular reduction in size by cardiac resynchronization therapy.* Europace 2008;10:69-74.

**Originalarbeit 5:**

Stockburger M, Fateh-Moghadam S, Nitardy A, Langreck H, Haverkamp W, Dietz R.

*Optimization of cardiac resynchronization guided by Doppler echocardiography: haemodynamic improvement and intraindividual variability with different pacing configurations and atrioventricular delays.* Europace 2006;8:881-886.

### 2.3. Strategien zur atrial resynchronisierenden Stimulation

Der Nachweis proarrhythmischer Eigenschaften von intra- und interatrialer Leitungsverzögerung [61] [100] führte zu der Hypothese, dass atrial resynchronisierende Stimulation günstige antiarrhythmische Auswirkungen haben könnte. Biatriale Stimulation [101] und rechtsatrial bifokale Stimulation wurden unter diesem Aspekt seit Mitte der neunziger Jahre des vergangenen Jahrhunderts evaluiert. Nach Dokumentation akut protektiver Effekte im Sinne einer verminderten Auslösbarkeit atrialer Arrhythmien [102] schien eine erste Studie darauf hinzuweisen, dass auch chronische rechtsatrial bifokale Stimulation zur Prävention von Vorhofflimmern geeignet sei [103]. In **Originalarbeit 7** wird dieser Ansatz unter gleichzeitiger standardisierter antiarrhythmischer Medikation mit Sotalol randomisiert in einem Crossover-Design untersucht. Der antiarrhythmische Therapieeffekt konnte hierbei nicht bestätigt werden. Bei einer Subgruppe der Patienten erfolgten vergleichende Flussmessungen im Vorhofrohr (**Originalarbeit 6**). Diese verwiesen auf günstige elektromechanische Auswirkungen der rechtsatrial bifokalen Stimulation mit Restitution des Vorhofohrflusses.

**Originalarbeit 6:**

Stockburger M, Bartels R, Gerhardt L, Butter C. *Dual-site right atrial pacing increases left atrial appendage flow in patients with sick sinus syndrome and paroxysmal atrial fibrillation*. Pacing and Clinical Electrophysiology 2007;30:20-27.

**Originalarbeit 7:**

Stockburger M, Gerhardt L, Helms S, Schlegl M, Butter C. *Bifocal versus unifocal right atrial pacing under plasma level controlled sotalol to prevent atrial fibrillation in patients with symptomatic sinus bradycardia and paroxysmal atrial fibrillation.*

Herzschrittmachertherapie und Elektrophysiologie 2007;18:250-258.

### 3. Diskussion

Artifizuell durch Schrittmacherstimulation bewirkte oder spontane intrakardiale Leitungsverzögerung führt regelhaft zu asynchroner elektromechanischer Aktivierung des Myokards sowohl auf Ebene der Vorhöfe als auch in den Herzkammern [26] [27]. Insbesondere im Kontext einer bereits vorbestehenden systolischen Herzinsuffizienz wirkt sich die die asynchrone Aktivierung des Ventrikelmyokards außerordentlich ungünstig aus [40] [41]. Aus den schädlichen Folgen der durch klassische rechtsventrikulär apikale Stimulation verursachten Kammerasynchronie ergibt sich für die Weiterentwicklung der Schrittmachertherapie eine zweifache Zielsetzung. Einerseits muss unnötige Kammerstimulation bei Sinusknotendysfunktion und intermittierendem AV-Block bestmöglich vermieden werden. Andererseits müssen Wege gesucht werden, wie unabdingbare Kammerstimulation in elektromechanisch günstigerer Weise appliziert werden kann. Soll unnötige ventrikuläre Stimulation vermieden werden, so ist es zunächst von essentieller Bedeutung, Information über die tatsächliche Inzidenz von atrioventrikulären Leitungsstörungen bei Schrittmacherpatienten zu gewinnen, um hiernach die Erfordernis ventrikulärer Stimulation differenziert einschätzen zu können. Technisch bedingt tritt bei traditionellen Zweikammerschrittmachern im DDD(R)-Modus meist ein hoher ventrikulärer Stimulationsanteil auf. Aus den Zählern lässt sich dann zwar ableiten, wie viele wahrgenommene und stimulierte Ereignisse aufgetreten sind. Wie viel Kammerstimulation allerdings klinisch angemessen war, lässt sich aus der Speicherinformation der meisten handelsüblichen Schrittmacher nicht ableiten. Bei Anwendung des vor wenigen Jahren entwickelten bidirektionalen AAI(R)-DDD(R)-Umschaltmodus SafeR (Firma Sorin CRM, Milano und Paris) wird die atrioventrikuläre Sequenz während vorhofbasierter Stimulation permanent

beobachtet. Marker und Elektrogramme von Episoden gestörter atrioventrikulärer Leitung werden dokumentiert. Zusätzlich ordnet der Speicheralgorithmus die AV-Block-Episoden auch dem Auftreten in Ruhe oder unter Belastung zu. Episoden während des Tages werden von nächtlichen Ereignissen unterschieden. So wird begrenzt eine funktionelle Bewertung der schrittmacherbasiert dokumentierten AV-Blockierungen ermöglicht. Die vorliegende **Originalarbeit 1** unternimmt eine differenzierte Auswertung der SafeR-Speicherdaten und bewertet unter körperlicher Belastung auftretende Episoden oder solche mit zwei konsekutiv ausfallenden Überleitungen als potentiell klinisch relevant. Hierauf basiert wird gezeigt, dass auch bei primärer Sinusknotendysfunktion in unerwartet hoher Zahl solche potentiell bedeutsame AV-Block-Episoden auftreten. Dies unterstützt die weithin geübte Praxis [16], auch bei Sinusknotendysfunktion ein Zweikammersystem zu implantieren, ohne dass allerdings die Kammer permanent stimuliert werden sollte. Die kürzlich entwickelten bidirektionalen AAI(R)-DDD(R)-Umschaltmodi [17] [19] vermeiden hochwirksam Kammerstimulation. Ein Umschaltalgorithmus wie der SafeR-Modus erscheint nach den hier dokumentierten Resultaten gut geeignet, das Ausmaß realisierter Kammerstimulation dem tatsächlich erforderlichen Quantum anzunähern. Erste Ergebnisse prospektiv randomisierter Studien scheinen die auch klinisch relevante protektive Wirkung reduzierter Kammerstimulation bei Patienten mit Sinusknotendysfunktion im Hinblick auf die Reduktion von Vorhofflimmerepisoden zu bestätigen [43]. Der klinische Stellenwert der Umschaltalgorithmen muss noch anhand aktuell laufender prospektiv vergleichender Studien letztgültig definiert werden. Das Ziel der möglichst umfassenden Prävention herkömmlicher Kammerstimulation wird dadurch unterstrichen, dass in **Originalarbeit 1** auch eine

niedrige Prävalenz solcher Stimulation im Hinblick auf die Prävalenz atrialer Arrhythmien noch mit messbar ungünstigen Effekten assoziiert ist.

In **Originalarbeit 2** wird gezeigt, dass durch individualisierte Programmierung auch bei Schrittmachern älterer Bauart zur Behandlung der Sinusknotendysfunktion im DDI(R)-Modus durch Deaktivierung des atrialen Trackings und Programmierung langer AV-Zeiten Kammerstimulation in hohem Maße gegenüber dem nominalen DDD(R)-Modus vermindert werden kann. Zugleich wird aus den Ergebnissen allerdings deutlich, dass auch im DDI(R)-Modus mit langer AV-Zeit bei einigen Patienten trotz augenscheinlich initial intakter atrioventrikulärer Leitung häufige Kammerstimulation auftritt. Diese Patienten werden dann mit außerordentlich ungünstiger AV-Sequenz und konsekutiv beeinträchtigter ventrikulärer Diastole stimuliert. Demzufolge muss dieses Konzept individuell regelmäßig und sorgfältig auf seine Effektivität hin überprüft werden. Kammerarrhythmien wurden in **Originalarbeit 2** nicht beobachtet. Dennoch müssen auch potentiell proarrhythmischer Effekte langer stimulierter AV-Zeiten bedacht werden. Diese können dann entstehen, wenn eine Kammerextrasystole während der atrialen Blankingzeit auftritt und nach Ablauf des AV-Intervalls dann während der Kammerrepolarisation ein ventrikulärer Stimulus abgegeben wird. Auch bei niederamplitudigem interkurrentem Vorhofflimmern mit atrialem Undersensing und inadäquater Vorhofstimulation können Ventrikeigenaktionen ausgeblendet sein und es kann in ähnlicher Weise arrhythmogene Kammerstimulation auftreten. Die Kombination von DDI(R) und langer AV-Zeit zur Therapie der symptomatischen Sinusknotendysfunktion sollte daher nur zum Einsatz kommen, wenn keine ausreichend lange AV-Suchhysterese und kein AAI-DDD-Umschaltmodus zur Verfügung steht.

**Originalarbeit 3** verweist darauf, dass rechtsventrikulär apikale Stimulation bei herzinsuffizienten Defibrillatorpatienten auch bei zurückhaltender Programmierung

mit schlechterem Überleben assoziiert ist und vollständig vermieden werden sollte. Die Resultate von **Originalarbeit 3** decken sich mit den Daten der DAVID-Studie [39] [40] und einer Subanalyse der MADIT-2-Studie [41], die ebenfalls eine prognostische Beeinträchtigung von Defibrillatorpatienten durch apikale rechtsventrikuläre Stimulation aufgezeigt haben. Es ist wahrscheinlich, dass unabdingbare Kammerstimulation insbesondere bei diesem Patientenkollektiv in elektromechanisch sinnvollerer Weise realisiert werden sollte. Auch für Patienten mit noch erhaltener Kammerfunktion wurden allerdings bereits arrhythmogene und Herzinsuffizienz begünstigende Effekte der rechtsventrikulär apikalen Stimulation gezeigt [37] [43]. Als Folge der stimulationsbedingt beeinträchtigten linksventrikulären Füllung wurde eine linksatriale Dilatation nachgewiesen [42]. Zur verbesserten Realisierung unvermeidbarer Kammerstimulation werden alternative rechtsventrikuläre, linksventrikuläre und biventrikuläre Stimulationskonfigurationen in Betracht gezogen. Die Datenlage zur rechtsventrikulär septalen Stimulation ist inhomogen [74] [75] [76] [77] [78] [79] und lässt zum heutigen Zeitpunkt keine abschließende Bewertung dieser Option zu. Ein grundlegendes Problem der septalen Stimulation scheint insbesondere die Auswahl und genaue Definition der Insertionsstelle für die Sonde zu sein. Es werden Lokalisationen sowohl am mittleren Septum als auch hoch septal und im septalen rechtsventrikulären Ausflusstrakt berichtet. Es ist gut möglich, dass die Variationsbreite und mangelnde Definition bisher berichteter alternativer rechtsventrikulärer Sondenpositionen die Inhomogenität der Studienergebnisse teilweise erklären kann. Aus elektrophysiologischer Sicht ist am ehesten die Festlegung der Sondenposition anhand einer möglichst kurzen stimulationsinduzierten QRS-Breite plausibel. Für simultane rechtsventrikulär bifokale

Stimulation aus dem Apex und dem Ausflusstrakt ließ sich in einer randomisierten Studie kein Vorteil im Hinblick auf Lebensqualität und Belastbarkeit ableiten [76]. Der konsequenteste Ansatz zur Verwendung des spezifischen ventrikulären Leitungssystems bei der Realisierung unabdingbarer Kammerstimulation ist die direkte His-Bündel-Stimulation. Voraussetzung für den Einsatz dieser technisch komplexen Option [81] ist die weitgehende Integrität der infranodalen Leitung. His-Bündel-Stimulation scheint der rechtsventrikulär apikalen Stimulation bezogen auf abgeleitete Endpunkte bei Patienten mit normaler LV-Funktion überlegen zu sein [82]. Klinisch überzeugende Belege zur Überlegenheit der His-Bündel-Stimulation über rechtsventrikulär septale Stimulation liegen bisher nicht vor.

Insgesamt lässt sich derzeit nicht ableiten [83], dass alternative rechtsventrikuläre Stimulationsorte dem Problem der durch Schrittmachertherapie bewirkten elektromechanischen Asynchronie bei Patienten mit unvermeidbarer Kammerstimulation sicher wirksam und mit messbaren klinischen Vorteilen für die Patienten begegnen. Dies gilt vermutlich insbesondere bei bereits manifester systolischer Herzinsuffizienz. Eine breitere Evaluation rechtsventrikulärer alternativer Stimulationsorte erscheint dagegen bei Patienten mit erhaltener linksventrikulärer Funktion sinnvoll.

Im Tierversuch und bei pädiatrischen Patienten wurde als weitere Option auch rein linksventrikuläre Stimulation als Erfolg versprechende Option beschrieben [86] [87]. Die Datenlage hierzu ist allerdings sehr eingeschränkt. Bei lateral linksventrikulärer Sondenpositionierung ist zu bedenken, dass ähnlich wie bei unifokal rechtsventrikulärer Stimulation elektromechanische Kammerasynchronie induziert werden kann. Die im Vergleich zur rechtsventrikulären Fixation weiterhin noch höhere Dislokationsrate [88] koronarvenöser linksventrikulärer

Stimulationselektroden lässt das rein linksventrikuläre transvenöse Pacing aktuell nicht als ausreichend sichere Standardoption erscheinen. Allerdings kann diese Methode doch bei vorimplantierter Trikuspidalklappenprothese sinnvoll anwendbar sein [85]. Eine vorliegende klinische Studie zur vergleichenden Evaluation rein linksventrikulärer Stimulation bei AV-Block erbrachte keinen Vorteil im Hinblick auf Belastbarkeit und Lebensqualität im Vergleich zur rechtsventrikulär apikalen Stimulation [89].

Nach heutigem Stand ist es wahrscheinlich, dass bei bereits fortgeschrittener Herzinsuffizienz insbesondere biventrikuläre Stimulation in der Lage ist, stimulationsinduzierte Asynchronie klinisch relevant zu vermindern oder zu vermeiden [90]. Bei Patienten mit erhaltener Ventrikelfunktion wird aktuell im Rahmen der PreVent-HF-Studie (**Publikation des Studiendesigns S. 53 ff**), der Block-HF-Studie [93] und der BIOPACE-Studie [92] multizentrisch auf breiter Basis untersucht, ob biventrikuläre Stimulation zur Behandlung von AV-Blockierungen im Vergleich zu rechtsventrikulärer Stimulation Vorteile im Hinblick auf abgeleitete und klinische Endpunkte erbringt. Eine monozentrische randomisierte Studie erbrachte einen signifikant messbaren, allerdings quantitativ eher gering ausgeprägten Vorteil für die biventrikuläre Stimulation bezogen auf die linksventrikuläre Auswurfraction, die linksventrikuläre Synchronizität und den NT-proBNP-Spiegel [91].

Bei schwerer systolischer Herzinsuffizienz und spontaner ventrikulärer Leitungsverzögerung insbesondere vom Linksschenkelblocktyp hat sich die atrioventrikuläre Schrittmachertherapie zur kardialen Resynchronisation (CRT) als sehr wirksames Behandlungskonzept erwiesen [51] [98] [99]. Allerdings scheint der Therapieeffekt nicht homogen zu sein, und ein Anteil von ca. 30% der Patienten profitiert - je nach Zielkriterium unterschiedlich definiert – nicht von der technisch

komplexen Behandlung. **Originalarbeit 4** befasst sich mit der Identifikation einfach und reliabel zu erfassender Prädiktoren zur Vorhersage eines günstigen Behandlungseffektes der Resynchronisation. Es wird hierbei untersucht, ob die initiale in der Dopplerechokardiographie abgebildete Alteration des Herzzyklus mit Verlängerung der linksventrikulären Präejektionszeit und Phasenverschiebung zwischen rechts- und linksventrikulärer Ejektion eine Vorhersage der linksventrikulären Verkleinerung im Verlauf unter CRT zulässt. Es konnte gezeigt werden, dass lange anfängliche linksventrikuläre Präejektionszeiten und eine ausgeprägte Phasenverschiebung zwischen linksventrikulärer und rechtsventrikulärer Ejektion eine erfolgreiche Verkleinerung des linken Ventrikels unter CRT antizipieren lassen. Die Messung dieser einfachen Dopplerparameter ist also zur Vorhersage des erwünschten Therapieeffektes sinnvoll. Der negativ prädiktive Wert ist allerdings begrenzt. Daher sollten Patienten nicht anhand dieser Parameter von der Therapie ausgeschlossen werden. Die Befunde von **Originalarbeit 4** decken sich mit den Resultaten der PROSPECT-Studie [55], bei der unterschiedliche konventionelle Dopplermaße und Gewebedopplerparameter auf ihren Vorhersagewert hin überprüft wurden. Hierbei fand sich eine hohe Reliabilität der Dopplerparameter, während für Gewebedopplerwerte eine hohe Messungengenauigkeit aufgezeigt wurde. Angesichts der noch nicht befriedigenden negativen Vorhersagegenauigkeit muss aktuell die Patientenauswahl für CRT weiterhin auf der Kombination von schwerer symptomatischer systolischer Herzinsuffizienz und ausgeprägter elektrischer intraventrikulärer Leitungsverzögerung basiert bleiben.

Neben der passenden Auswahl der Patienten ist die möglichst individuell optimale Applikation der atrioventrikulären Stimulation von Bedeutung, um einen günstigen Therapieeffekt zu erzielen und Therapieversager zu vermeiden. In **Originalarbeit 5** wird aufgezeigt, wie die Resynchronisation anhand der in den transvalvulären

Dopplerspektren reflektierten Hämodynamik individuell optimiert werden kann. Es wird zudem deutlich, dass durch eine ungünstige Programmierung der gesamte Therapieeffekt in Frage stehen kann.

Auch auf Ebene der Vorhöfe wirkt sich fibrotischer Umbau und die konsekutive elektrische Inhomogenität ungünstig aus. Die atriale Leitungsverzögerung und Dispersion der Repolarisation kann als bedeutsamer Kofaktor für die Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern angesehen werden [60] [61] [62]. Begleitend ist häufig auch die systolische Funktion des linken Vorhofohrs gestört [63].

Entsprechend wurden verschiedene Konzepte zur bifokalen atrialen Stimulation [101] [102] mit der Zielsetzung entwickelt, das Auftreten von Vorhofflimmern zu vermindern und auch die mechanische Funktion günstig zu beeinflussen. Erste Daten ließen einen antiarrhythmisch protektiven Effekt rechtsatrial bifokaler Stimulation vermuten [103]. Die weitere Evaluation des Konzepts verlief aber dann eher ernüchternd. In der multizentrischen DAPPAF-Studie ließ sich ein antifibrillatorischer Effekt der bifokalen Vorhofstimulation nur noch in der Subgruppenanalyse bei antiarrhythmisch vortherapierten Patienten nachweisen [104]. In **Originalarbeit 6** ist der Vergleich der prognostisch mit der Inzidenz kardiogener Embolien assoziierten Auswurfgeschwindigkeit des linken Vorhofohrs unter unifokaler und bifokaler Vorhofstimulation dokumentiert. Hierbei konnte ein deutlicher Vorteil für die bifokale Stimulationskonfiguration in der transösophagealen Echokardiographie nachgewiesen werden. Die primäre Zielsetzung der bifokalen Stimulation bestand allerdings in der Verminderung der Vorhofflimmerlast.

**Originalarbeit 7** berichtet über eine eigene randomisiert kontrollierte Studie zum Vergleich von unifokaler und bifokaler Vorhofstimulation, die unter spiegelkontrollierter Sotalol-Begleittherapie durchgeführt wurde. Hierbei konnte bei

Patienten mit symptomatischer Sinusbradykardie und paroxysmalem Vorhofflimmern kein Vorteil für die technisch komplexere und auch mit diagnostischen Fallstricken behaftete rechtsatrial bifokale Konfiguration im Hinblick auf die gerätebasiert dokumentierte Vorhofflimmerlast nachgewiesen werden. Die aktuelle Datenlage lässt trotz des positiven Befundes einer verbesserten Vorhofohrflussgeschwindigkeit keine Empfehlung zur bifokalen rechtsatrialen Stimulation mit dem Ziel der Prävention von paroxysmalem Vorhofflimmern bei Patienten mit Sinusknotendysfunktion zu.

## 4. Zusammenfassung/Summary

### 4.1. Zusammenfassung

Elektromechanisch verzögerte und asynchrone myokardiale Aktivierung ist als bedeutsamer Kofaktor an der Verursachung oder Verschlechterung einer Herzinsuffizienz beteiligt und begünstigt das Auftreten von Herzrhythmusstörungen. Die Leitungsverzögerung kann spontan im Krankheitsverlauf auftreten oder iatrogen durch konventionelle Schrittmacherstimulation verursacht werden. Folgerichtige Ziele elektromechanisch optimierter Herzschrittmachertherapie sind demnach die Vermeidung stimulationsinduzierter Asynchronie und die Minderung spontan auftretender Asynchronie durch korrigierende Stimulation. Stimulationsinduzierte Kammerasynchronie kann vermieden werden, indem nicht indizierte Stimulation der rechten Kammer konsequent verhindert und unvermeidliche Kammerstimulation in elektromechanisch günstigerer Weise appliziert wird. Vermeidung unnötiger Kammerstimulation kann bei sehr selten auftretender Bradykardie durch zurückhaltende Einkammerstimulation bewirkt werden. In Zweikammersystemen sind die Verlängerung der AV-Zeit, die Vermeidung atrioventrikulären Trackings und die bidirektionale Umschaltung zwischen AAI(R) und DDD(R) mögliche Methoden zur Stimulationsprävention. Der letztgenannte Ansatz scheint besonders effektiv zu sein und berücksichtigt die individuelle Variabilität der intrinsischen AV-Leitung in besonderer Weise. Als Modalitäten zur verbesserten Applikation unvermeidbarer Kammerstimulation bei gestörter AV-Leitung werden alternative rechtsventrikuläre Stimulationsorte und atrioventrikuläre Konfigurationen aktuell evaluiert. Insbesondere bei bereits bestehender systolischer Herzinsuffizienz scheint sich biventrikuläre Stimulation funktionell günstig auszuwirken. Biventrikuläre Stimulation ist auch geeignet, bei spontan verzögerter intraventrikulärer Aktivierung die

Kammerasynchronie zu mindern und wird dann als kardiale Resynchronisationstherapie bezeichnet. Diese lässt sich dopplergesteuert optimieren. Der therapeutische Effekt der Resynchronisation kann anhand der dopplerechokardiographisch abgebildeten initialen asynchroniebedingten Alteration des Herzzyklus mit hohem positivem Vorhersagewert antizipiert werden. Auf Vorhofebene haben resynchronisierende Stimulationskonfigurationen trotz vereinzelt berichteter partiell günstiger Effekte bisher enttäuscht.

#### **4.2. Summary**

Delayed and asynchronous electromechanical myocardial activation is an important cofactor favouring the development and impairment of heart failure and promoting arrhythmias. Delayed activation may occur spontaneously, but can also be produced by conventional pacemaker stimulation. Hence the prevention of iatrogenic asynchrony and the attenuation of spontaneously occurring asynchrony by corrective pacing are consequent objectives of electromechanically improved cardiac pacing. Pacing-induced ventricular asynchrony can be avoided through thorough prevention of unnecessary right ventricular stimulation and electromechanically more appropriate application of unpreventable ventricular pacing. Prevention of unnecessary ventricular pacing can be achieved using reserved single chamber pacing, when bradycardia occurs only very rarely. In dual chamber pacemakers prolongation of the AV interval, disabling of tracking, and bidirectional changeover modes between AAI(R) and DDD(R) can be useful. The last-mentioned method appears to be particularly effective while specifically adapting to the individual variability of the AV conduction. Alternative right ventricular pacing sites and biventricular stimulation are currently being evaluated as modalities for improved application of unavoidable ventricular pacing. Especially in the presence of already

advanced systolic heart failure, biventricular pacing appears to produce favourable functional effects. Biventricular pacing is known to reduce ventricular asynchrony in the presence of spontaneously delayed ventricular activation and is termed cardiac resynchronization in this context. Resynchronization can be optimized guided by Doppler echocardiography. The treatment effect of cardiac resynchronization can be anticipated with high positive predictive accuracy based on the initial alteration of the cardiac cycle as reflected by Doppler echocardiography.

On the atrial level, resynchronizing pacing configurations have been largely disappointing, although some partially favourable results have been reported.

## 5. Literaturverzeichnis

1. Elmquist R, Landegren J, Pettersson SO, Senning Å, William-Olsson G  
Artificial pacemaker for the treatment of Adams-Stokes syndrome and slow heart rate. *American Heart Journal* 1963;65:731–48.
2. Larsson B, Elmquist H, Ryden L, Schüler H. Lessons From the First Patient with an Implanted Pacemaker: 1958-2001. *Pace* 2003;26:114-24
3. Cohen SI, Frank HA. Preservation of active atrial transport; an important clinical consideration in cardiac pacing. *Chest*. 1982;81:51-4.
4. Sutton R. Pacing in atrial arrhythmias. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1990;13(12 Pt 2):1823-7.
5. Neville J, Millar K, Keller W, Abildskov JA An implantable demand pacemaker. *Clinical Research* 1966;14:256–8.
6. Nathan DA, Center S, Wu C-Y, Keller W. An implantable, synchronous pacemaker for the long-term correction of complete heart block. *Circulation* 1963;27:682–5.
7. Berkovits BV, Castellanos A Jr, Lemberg L (1969) Bifocal demand pacing. *Circulation* 1969;40(Suppl):44–52.

8. Ritter P, Dib JC, Mahaux V, Lelièvre T, Soyeur D, Lavergne T, Cazeau S, Guize L, Rabine LM, Daubert C. New Method for Determining the Optimal Atrio-Ventricular Delay in Patients Paced in DDD Mode for Complete Atrio-Ventricular Block. (abstract) *Pacing Clin Electrophysiol* 1995;18:855,
9. Lemke B, Gude J, von Dryander S, Barmeyer J, Braun BE, Krieg M. [Effect of AV synchronization and rate increase on hemodynamics and on atrial natriuretic peptide in patients with total AV block] *Z Kardiol.* 1990;79:547-56.
10. Wirtzfeld A, Goedel-Meinen L, Bock T, Heinze R, Liss HD, Munteanu J. Central venous oxygen saturation for the control of automatic rate-responsive pacing *Pacing Clin Electrophysiol.* 1982;5:829-35.
11. Humen DP, Kostuk WJ, Klein GJ. Activity-sensing, rate-responsive pacing: improvement in myocardial performance with exercise. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1985;8:52-9.
12. Heuer H, Koch T, Müller-Rochholz JF. [Suitability of piezo-quartz as a sensor for a frequency-adapting pacemaker system] *Biomed Tech* 1986;31:79-84.
13. Clémenty J. Dual chamber rate responsive pacing system driven by contractility: final assessment after 1-year follow-up. The European PEA Clinical Investigation Group. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1998;21(11 Pt 2):2192-7.

14. Miyazawa K, Arai T, Shirato K, Haneda T, Ikeda S. Regional contraction patterns of the left ventricle during ventricular pacing. *Tohoku J Exp Med* 1977;122:167-74.
15. [www.Eucomed.com](http://www.Eucomed.com)
16. [www.pacemaker-register.de](http://www.pacemaker-register.de)
17. Gillis AM, Pürerfellner H, Israel CW, Sunthorn H, Kacet S, Anelli-Monti M, Tang F, Young M, Boriani G; Medtronic Enrhythm Clinical Study Investigators. Reducing unnecessary right ventricular pacing with the managed ventricular pacing mode in patients with sinus node disease and AV block. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2006;29:697-705.
18. Erbel R. Pacemaker syndrome. *Am J Cardiol.* 1979;44:771-2.; Travill CM, Sutton R. Pacemaker syndrome: an iatrogenic condition. *Br Heart J.* 1992;68:163-6.
19. Savouré A, Fröhlig G, Galley D, Defaye P, Reuter S, Mabo P, Sadoul N, Amblard A, Limousin M, Anselme F. A new dual-chamber pacing mode to minimize ventricular pacing. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2005;28 Suppl 1:S43-6.
20. Furman S. Physiologic pacing. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1980;3:639-40.

21. Lamas GA, Lee KL, Sweeney MO, Silverman R, Leon A, Yee R, Marinchak RA, Flaker G, Schron E, Orav EJ, Hellkamp AS, Greer S, McAnulty J, Ellenbogen K, Ehlert F, Freedman RA, Estes NA 3rd, Greenspon A, Goldman L; Mode Selection Trial in Sinus-Node Dysfunction. Mode Selection Trial in Sinus-node dysfunction. Ventricular pacing or dual-chamber pacing for sinus-node dysfunction. *N Engl J Med* 2002;346:1854 –62.
22. Lamas GA, Orav EJ, Stambler BS, Ellenbogen KA, Sgarbossa EB, Huang SK, Marinchak RA, Estes NA 3rd, Mitchell GF, Lieberman EH, Mangione CM, Goldman L. Quality of life and clinical outcomes in elderly patients treated with ventricular pacing as compared with dual-chamber pacing. Pacemaker Selection in the Elderly Investigators. *N Engl J Med*. 1998;338:1097-104.
23. Connolly SJ, Kerr CR, Gent M, Roberts RS, Yusuf S, Gillis AM, Sami MH, Talajic M, Tang AS, Klein GJ, Lau C, Newman DM. 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;342:1385–91.
24. Toff WD, Camm AJ, Skehan JD; United Kingdom Pacing and Cardiovascular Events Trial Investigators. Single-chamber versus dual-chamber pacing for high-grade atrioventricular block. *N Engl J Med* 2005;353:145-55.
25. Kass DA. Pathophysiology of physiologic cardiac pacing: advantages of leaving well enough alone. *JAMA* 2002;288:3159-61.

26. Prinzen FW, Augustijn CH, Allessie MA, Arts T, Delhaas T, Reneman RS. The time sequence of electrical and mechanical activation during spontaneous beating and ectopic stimulation. *Eur Heart J* 1992;13:535-43.
27. Lupi G, Sassone B, Badano L, Peraldo C, Gaddi O, Sitges M, Parthenakis F, Molteni S, Pagliuca MR, Grovale N, Menozzi C, Brignole M; Ablate and Pace in Atrial Fibrillation (APAF) Pilot Echocardiographic Trial Investigators., on behalf of the Ablate and Pace in Atrial Fibrillation (APAF) Pilot Echocardiographic Trial Investigators. Effects of Right Ventricular Pacing on Intra-Left Ventricular Electromechanical Activation in Patients With Native Narrow QRS, *Am J Cardiol* 2006;98:219 –22.
28. Peichl P, Kautzner J, Cihak R, Riedlbauchova L, Bytesnik J. Ventricular activation patterns during different pacing modes. An insight from electroanatomical mapping. *Kardiol Pol.* 2005;63:622-32.
29. Karpawich PP, Rabah R, Haas JE. Altered cardiac histology following apical right ventricular pacing in patients with congenital atrioventricular block. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1999;22:1372-7.
30. Prinzen FW, Hunter WC, Wyman BT, McVeigh ER Mapping of regional myocardial strain and work during ventricular pacing: experimental study using magnetic resonance imaging tagging. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33:1735-42.

31. van Oosterhout MF, Prinzen FW, Arts T, Schreuder JJ, Vanagt WY, Cleutjens JP, Reneman RS Asynchronous electrical activation induces asymmetrical hypertrophy of the left ventricular wall. *Circulation*. 1998;98:588-95.
32. Spragg DD, Leclercq C, Loghmani M, Faris OP, Tunin RS, DiSilvestre D, McVeigh ER, Tomaselli GF, Kass DA Regional alterations in protein expression in the dyssynchronous failing heart. *Circulation*. 2003;108:929-32.
33. Simantirakis EN, Kochiadakis GE, Vardakis KE, Igoumenidis NE, Chrysostomakis SI, Vardas PE. Left ventricular mechanics and myocardial blood flow following restoration of normal activation sequence in paced patients with long-term right ventricular apical stimulation. *Chest*. 2003;124:233-41.
34. Lee MA, Dae MW, Langberg JJ, Griffin JC, Chin MC, Finkbeiner WE, O'Connell JW, Botvinick E, Scheinman MM, Rosenqvist M. Effects of long-term right ventricular apical pacing on left ventricular perfusion, innervation, function and histology. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:225-32.
35. Simantirakis EN, Prassopoulos VK, Chrysostomakis SI, Kochiadakis GE, Koukouraki SI, Lekakis JP, et al. Effects of asynchronous ventricular activation on myocardial adrenergic innervation in patients with permanent dual-chamber pacemakers; an I(123)-metaiodobenzylguanidine cardiac scintigraphic study. *Europ Heart J* 2001;22:323-32.

36. Nakata T, Miyamoto K, Doi A, Sasao H, Wakabayashi T, Kobayashi H, Tsuchihashi K, Shimamoto K. Cardiac death prediction and impaired cardiac sympathetic innervation assessed by MIBG in patients with failing and nonfailing hearts. *J Nucl Cardiol* 1998;5:579-90.
37. Sweeney MO, Hellkamp AS, Ellenbogen KA, Greenspon AJ, Freedman RA, Lee KL, Lamas GA; MOde Selection Trial Investigators. 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;107:2932-7.
38. Shukla HH, Hellkamp AS, James EA, Flaker GC, Lee KL, Sweeney MO, Lamas GA; Mode Selection Trial (MOST) Investigators. Heart failure hospitalization is more common in pacemaker patients with sinus node dysfunction and a prolonged paced QRS duration. *Heart Rhythm*. 2005;2:245-51.
39. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, Greene HL, Hallstrom AP, Hsia H, Kutalek SP, Sharma A; Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator Trial Investigators. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. *JAMA*. 2002;288:3115-23.
40. Sharma AD, Rizo-Patron C, Hallstrom AP, O'Neill GP, Rothbart S, Martins JB, Roelke M, Steinberg JS, Greene HL; DAVID Investigators. Percent right

ventricular pacing predicts outcomes in the DAVID trial. *Heart Rhythm* 2005;2:830-4.

41. Steinberg JS, Fischer A, Wang P, Schuger C, Daubert J, McNitt S, Andrews M, Brown M, Hall WJ, Zareba W, Moss AJ; MADIT II Investigators. The clinical implications of cumulative right ventricular pacing in the multicenter automatic defibrillator trial II. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2005;16:359-65.
42. Nielsen JC, Kristensen L, Andersen HR, Mortensen PT, Pedersen OL, Pedersen AK. A randomized comparison of atrial and dual-chamber pacing in 177 consecutive patients with sick sinus syndrome: echocardiographic and clinical outcome. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:614-23.
43. Sweeney MO, Bank AJ, Nsah E, Koullick M, Zeng QC, Hettrick D, Sheldon T, Lamas GA; Search AV Extension and Managed Ventricular Pacing for Promoting Atrioventricular Conduction (SAVE PACe) Trial. Minimizing ventricular pacing to reduce atrial fibrillation in sinus-node disease. *N Engl J Med.* 2007;357:1000-8.
44. Pastore G, Noventa F, Piovesana P, Cazzin R, Aggio S, Verlato R, Zanon F, Baracca E, Roncon L, Padeletti L, Barold SS. Left ventricular dyssynchrony resulting from right ventricular apical pacing: relevance of baseline assessment. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2008;31:1456-62.

45. Vernooy K, Dijkman B, Cheriex EC, Prinzen FW, Crijns HJ. Ventricular remodeling during long-term right ventricular pacing following His bundle ablation. *Am J Cardiol.* 2006;97:1223-7.
46. Baldasseroni S, Opasich C, Gorini M, Lucci D, Marchionni N, Marini M, Campana C, et al. Left bundle-branch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality rate in 5517 outpatients with congestive heart failure: A report from the Italian Network on Congestive Heart Failure. *Am Heart J* 2002;143:398-405.
47. Kalra PR, Sharma R, Shamim W, Doehner W, Wensel R, Bolger AP, Genth-Zotz S, et al. Clinical characteristics and survival of patients with chronic heart failure and prolonged QRS duration. *International Journal of Cardiology* 2002;86:225–31.
48. Juliano S, Fisher SG, Karasik PE, Fletcher RD, Singh SN, for the Department of Veterans Affairs Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure. QRS duration and mortality in patients with congestive heart failure. *Am Heart J* 2002;143:1085-91.
49. Shenkman HJ, Pampati V, Khandelwal AK, McKinnon J, Nori D, Kaatz S, Sandberg KR, et al. Congestive Heart Failure and QRS Duration Establishing Prognosis Study. *CHEST* 2002; 122:528–34.

50. Sandhu R, Bahler RC. Prevalence of QRS Prolongation in a Community Hospital Cohort of Patients With Heart Failure and Its Relation to Left Ventricular Systolic Dysfunction. *Am J Cardiol* 2004;93:244–46.
51. Cleland JGF, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L. for the Cardiac Resynchronization — Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The Effect of Cardiac Resynchronization on Morbidity and Mortality in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2005;352:1539-49.
52. Nelson GS, Berger RD, Fetters BJ, et al. Left ventricular or biventricular pacing improves cardiac function at diminished energy cost in patients with dilated cardiomyopathy and left bundle-branch block. *Circulation* 2000;102:3053–9.
53. Grines CL, Bashore TM, Boudoulas H, Olson S, Shafer P, Wooley CF. Functional abnormalities in isolated left bundle branch block. The effect of interventricular asynchrony. *Circulation* 1989;79:845-53.
54. Breithardt OA, Stellbrink C, Franke A, Balta O, Diem BH, Bakker P, Sack S, Auricchio A, Pochet T, Salo R; Pacing Therapies for Congestive Heart Failure Study Group; Guidant Congestive Heart Failure Research Group. Acute effects of cardiac resynchronization therapy on left ventricular Doppler indices in patients with congestive heart failure. *Am Heart J* 2002;143:34-44.
55. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, Sun JP, Nihoyannopoulos P, Merlino J, Abraham WT, Ghio S, Leclercq C, Bax JJ, Yu CM, Gorcsan J 3rd, St John

Sutton M, De Sutter J, Murillo J. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation*. 2008;117:2608-16.

56. Auricchio A, Fantoni C, Regoli F, Carbucicchio C, Goette A, Geller C, Kloss M, Klein H. Characterization of left ventricular activation in patients with heart failure and left bundle-branch block. *Circulation*. 2004;109:1133-9.

57. Ghio S, Constantin C, Klersy C, Serio A, Fontana A, Campana C, Tavazzi L. Interventricular and intraventricular dyssynchrony are common in heart failure patients, regardless of QRS duration. *Eur Heart J* 2004;25:571–578.

58. Goette A, Staack T, Röcken C, Arndt M, Geller JC, Huth C, Ansorge S, Klein HU, Lendeckel U. Increased expression of extracellular signal-regulated kinase and angiotensin-converting enzyme in human atria during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:1669-77.

59. Ismer B, Von Knorre GH, Voss W, Grille W, Klenke G, Pulya K, Koglek W, Suntinger A, Luessow H. Exercise induced sympathetic influences do not change interatrial conduction times in VDD and DDD pacing. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1996;19:1786-90.

60. Allessie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovascular Research* 2002;54:230–46;

61. Misier AR, Opthof T, Van Hemel NM, et al. Increased dispersion of refractoriness in patients with idiopathic paroxysmal atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:1531–5.

61. Misier AR, Opthof T, Van Hemel NM, Defauw JJ, de Bakker JM, Janse MJ, van Capelle FJ. Increased dispersion of refractoriness in patients with idiopathic paroxysmal atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:1531–5.
62. Simpson RJ, Foster JR, Gettes LS. Atrial excitability and conduction in patients with interatrial conduction defects. *Am J Cardiol* 1982;50:1331–7.
63. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators Committee on Echocardiography. Transesophageal echocardiographic correlates of thromboembolism in high-risk patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 1998;128:639-47.
64. Pozzoli M, Febo O, Torbicki A, Tramarin R, Calsamiglia G, Cobelli F, Specchia G, Roelandt JR. Left atrial appendage dysfunction: a cause of thrombosis? Evidence by transesophageal echocardiography-Doppler studies. *J Am Soc Echocardiography* 1991;4:435-41.
65. Fatkin D, Kelly RP, Feneley MP. Relations between left atrial appendage blood flow velocity, spontaneous echocardiographic contrast and thromboembolic risk in vivo. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:961-9.
66. Daubert C, Gras D, Berder V, Leclercq C, Mabo P. Permanent atrial resynchronization by synchronous bi-atrial pacing in the preventive treatment of atrial flutter associated with high degree interatrial block. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 1994;87(Suppl):1535-46).

67. Ho PC, Tse HF, Lau CP, Hettrick DA, Mehra R. Effects of different atrioventricular intervals during dual-site right atrial pacing on left atrial mechanical function. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000;23:1748-51.
68. Rosenqvist M, Brandt J, Schüller H. Long-term pacing in sinus node disease: effects of stimulation mode on cardiovascular morbidity and mortality. *Am Heart J*. 1988;116:16-22.
69. Andersen HR, Nielsen JC, Thomsen PE, Thuesen L, Mortensen PT, Vesterlund T, Pedersen AK. Long-term follow-up of patients from a randomised trial of atrial versus ventricular pacing for sick-sinus syndrome. *Lancet*. 1997;350:1210-6.
70. Nielsen JC, Kristensen L, Andersen HR, Mortensen PT, Pedersen OL, Pedersen AK. A randomized comparison of atrial and dual-chamber pacing in 177 consecutive patients with sick sinus syndrome: echocardiographic and clinical outcome. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:614-23.
71. Nielsen JC, Pedersen AK, Mortensen PT, Andersen HR. Programming a fixed long atrioventricular delay is not effective in preventing ventricular pacing in patients with sick sinus syndrome. *Europace*. 1999;1:113-20.
72. Lemke B, Nowak B, Pfeiffer D. Leitlinien zur Herzschrittmachertherapie, *Z Kardiol* 2005;94:704-20.

73. Fröhlig G, Gras D, Victor J, Mabo P, Galley D, Saviouré A, Jauvert G, Defaye P, Ducloux P, Amblard A. Use of a new cardiac pacing mode designed to eliminate unnecessary ventricular pacing. *Europace*. 2006;8:96-101.
74. Mera F, DeLurgio DB, Patterson RE, Merlino JD, Wade ME, León AR. A comparison of ventricular function during high right ventricular septal and apical pacing after his-bundle ablation for refractory atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1999;22:1234-9.
75. Tse HF, Yu C, Wong KK, Tsang V, Leung YL, Ho WY, Lau CP. Functional abnormalities in patients with permanent right ventricular pacing: the effect of sites of electrical stimulation. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:1451-8.
76. Stambler BS, Ellenbogen K, Zhang X, Porter TR, Xie F, Malik R, Small R, Burke M, Kaplan A, Nair L, Belz M, Fuenzalida C, Gold M, Love C, Sharma A, Silverman R, Sogade F, Van Natta B, Wilkoff BL; ROVA Investigators. Right ventricular outflow versus apical pacing in pacemaker patients with congestive heart failure and atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2003;14:1180-6.
77. Victor F, Leclercq C, Mabo P, Pavin D, Deviller A, de Place C, Pezard P, Victor J, Daubert C. Optimal right ventricular pacing site in chronically implanted patients: a prospective randomized crossover comparison of apical and outflow tract pacing. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:311-6.

78. de Cock CC, Giudici MC, Twisk JW. Comparison of the haemodynamic effects of right ventricular outflow-tract pacing with right ventricular apex pacing: a quantitative review. *Europace*. 2003;5:275-8.
79. Giudici MC, Thornburg GA, Buck DL, Coyne EP, Walton MC, Paul DL, Sutton J. Comparison of right ventricular outflow tract and apical lead permanent pacing on cardiac output. *Am J Cardiol*. 1997;79:209-12.
80. Schwaab B, Fröhlig G, Alexander C, Kindermann M, Hellwig N, Schwerdt H, Kirsch CM, Schieffer H. Influence of right ventricular stimulation site on left ventricular function in atrial synchronous ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:317-23.
81. Zanon F, Baracca E, Aggio S, Pastore G, Boaretto G, Cardano P, Marotta T, Rigatelli G, Galasso M, Carraro M, Zonzin P. A feasible approach for direct his-bundle pacing using a new steerable catheter to facilitate precise lead placement. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006;17:29-33.
82. Zanon F, Bacchiega E, Rampin L, Aggio S, Baracca E, Pastore G, Marotta T, Corbucci G, Roncon L, Rubello D, Prinzen FW. Direct His bundle pacing preserves coronary perfusion compared with right ventricular apical pacing: a prospective, cross-over mid-term study. *Europace*. 2008;10:580-7.
83. Fröhlig G, Schwaab B, Kindermann M. Selective site pacing: the right ventricular approach. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2004;27(6 Pt 2):855-61.)

84. Ekestrom S, Johansson L, Lagergren H. Behandling av Adam Stokes syndrom med intracardiell pacemaker-electrod. *Opuscula Medica* 1962;7:175-6.
85. McGavigan AD, Morley-Davis A, Hogg KJ, Dunn FG. Coronary sinus pacing in an elderly patient with Bjork-Shiley tricuspid valve replacement. *Scott Med J*. 2001;46:148-9.
86. Peschar M, de Swart H, Michels KJ, Reneman RS, Prinzen FW. Left ventricular septal and apex pacing for optimal pump function in canine hearts. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1218-26.
87. van Geldorp IE, Vanagt WY, Bauersfeld U, Tomaske M, Prinzen FW, Delhaas T. Chronic left ventricular pacing preserves left ventricular function in children. *Pediatr Cardiol*. 2009;30:125-32.
88. Gras D, Böcker D, Lunati M, Wellens HJ, Calvert M, Freemantle N, Gervais R, Kappenberger L, Tavazzi L, Erdmann E, Cleland JG, Daubert JC; CARE-HF Study Steering Committee and Investigators. Implantation of cardiac resynchronization therapy systems in the CARE-HF trial: procedural success rate and safety. *Europace*. 2007;9:516-22.
89. Brignole M, Gammage M, Puggioni E, Alboni P, Raviele A, Sutton R, Vardas P, Bongiorni MG, Bergfeldt L, Menozzi C, Musso G; Optimal Pacing SITE (OPSITE) Study Investigators. Comparative assessment of right, left, and biventricular pacing in patients with permanent atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2005;26:712-22.

90. Kindermann M, Hennen B, Jung J, Geisel J, Böhm M, Fröhlig G. Biventricular versus conventional right ventricular stimulation for patients with standard pacing indication and left ventricular dysfunction: the Homburg Biventricular Pacing Evaluation (HOBIPACE). *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:1927-37.
91. Albertsen AE, Nielsen JC, Poulsen SH, Mortensen PT, Pedersen AK, Hansen PS, Jensen HK, Egeblad H. Biventricular pacing preserves left ventricular performance in patients with high-grade atrio-ventricular block: a randomized comparison with DDD(R) pacing in 50 consecutive patients. *Europace.* 2008;10:314-20.
92. Funck RC, Blanc JJ, Mueller HH, Schade-Brittinger C, Bailleul C, Maisch B; BioPace Study Group. Biventricular stimulation to prevent cardiac desynchronization: rationale, design, and endpoints of the 'Biventricular Pacing for Atrioventricular Block to Prevent Cardiac Desynchronization (BioPace)' study. *Europace.* 2006;8:629-35.
93. Curtis AB, Adamson PB, Chung E, Sutton MS, Tang F, Worley S. Biventricular versus right ventricular pacing in patients with AV block (BLOCK HF): clinical study design and rationale. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2007;18:965-71.
94. Cazeau S, Ritter P, Bakdach S, Lazarus A, Limousin M, Henao L, Mundler O, Daubert JC, Mugica J. Four chamber pacing in dilated cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1994;17(11 Pt 2):1974-9.

95. Barold SS, Cazeau S. The first reports of electrical multisite ventricular activation in humans. *PACE* 2000; 23: 2117-9.
96. De Teresa E, Chamorro JL, Pulpon LA. An even more physiological pacing: Changing the sequence of ventricular activation. In K Steinbach, D Glogar, A Laszkovics, et al (eds): *Cardiac pacing. Proceedings of the VIIIth World Symposium on Cardiac pacing.* Darmstadt, Steinkopff Verlag 1983, 395-400
97. Auricchio A, Stellbrink C, Block M, Sack S, Vogt J, Bakker P, Klein H, Kramer A, Ding J, Salo R, Tockman B, Pochet T, Spinelli J. Effect of pacing chamber and atrioventricular delay on acute systolic function of paced patients with congestive heart failure. The Pacing Therapies for Congestive Heart Failure Study Group. The Guidant Congestive Heart Failure Research Group. *Circulation.* 1999;99:2993-3001.
98. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, Kocovic DZ, Packer M, Clavell AL, Hayes DL, Ellestad M, Trupp RJ, Underwood J, Pickering F, Truex C, McAtee P, Messenger J; MIRACLE Study Group. Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *New Engl J Med* 2002;346:1845-53.
99. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, Estes NA 3rd, Foster E, Greenberg H, Higgins SL, Pfeffer MA, Solomon SD, Wilber D, Zareba W; the MADIT-CRT Trial Investigators. Cardiac-Resynchronization Therapy for the Prevention of Heart-Failure Events. *N Engl J Med.* 2009 Sep 1. [Epub ahead of print

100. Simpson RJ, Foster JR, Gettes LS. Atrial excitability and conduction in patients with interatrial conduction defects. *Am J Cardiol* 1982;50:1331–7.
101. Daubert C, Gras D, Berder V, Leclercq C, Mabo P. Permanent atrial resynchronization by synchronous bi-atrial pacing in the preventive treatment of atrial flutter associated with high degree interatrial block. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 1994;87(Suppl):1535-46.
102. Prakash A, Saksena S, Hill M, Krol RB, Munsif AN, Giorgberidze I, Mathew P, Mehra R. Acute effects of dual-site right atrial pacing in patients with spontaneous and inducible atrial flutter and fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29:1007-14.
103. Saksena S, Prakash A, Hill M, Krol RB, Munsif AN, Mathew PP, Mehra R. Prevention of recurrent atrial fibrillation with chronic dual-site right atrial pacing. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:687–94.
104. Saksena S, Prakash A, Ziegler P, Hummel JD, Friedman P, Plumb VJ, Wyse DG, Johnson E, Fitts S, Mehra R; DAPPAF Investigators. Improved suppression of recurrent atrial fibrillation with dual-site right atrial pacing and antiarrhythmic drug therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:1140-50.

## 6. Danksagung

An erster Stelle möchte ich meiner Frau Insa de Buhr-Stockburger und meinen Kindern Clara und Jan für ihre großartige Unterstützung und die außergewöhnliche Geduld danken, mit der sie die umfangreiche klinisch-wissenschaftliche Tätigkeit erst möglich gemacht haben.

In besonderer Weise hervorheben möchte ich die immer freundlich unterstützende Begleitung meines Weges durch Professor Dr. Rainer Dietz, der mir in seinem klar strukturierten wissenschaftlichen Denken und durch seinen konstruktiven und kollegialen Führungsstil fachlich und menschlich zum wichtigen Vorbild geworden ist.

Besonders bedanken möchte ich mich ebenfalls bei Professor Dr. Gert Baumann für die fruchtbare klinische Kooperation und die freundliche Unterstützung meines wissenschaftlichen Werdeganges.

Klinische Wissenschaft kann nur in konsequenter Teamarbeit erfolgreich sein. Ich möchte daher allen Wegbegleitern danken, die mich an den unterschiedlichen Stationen meines bisherigen beruflichen Werdeganges unterstützt haben.

Hervorheben möchte ich hierbei Herrn Priv. Doz. Dr. Christian Butter, dem ich für die gründliche technische Ausbildung, die langjährige wissenschaftliche Kooperation und die anhaltende große professionelle und persönliche Freundschaft danken möchte.

Besonders erwähnen möchte ich auch die konstruktive und fruchtbare Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Dr. Stefan Anker, Prof. Dr. Dr. Wolfram Döhner, Professor Dr. Eckart Fleck, Professor Dr. Ulrich Gleichmann, Prof. Dr. Wilhelm Haverkamp, Professor Dr. Hubert Seggewiß, sowie

Özlem Celebi, Priv. Doz. Dr. Suzanne Fateh-Moghadam, Dr. Dirk Habedank, Dr. Martin Just-Teetzmann, Birgit Kerkow, Dr. Thomas Knaus, Dr. Holger Langreck, Dr. Aischa Nitardy, Dr. Dr. Mathias Rauchhaus, Dr. Stefan Schade, Carina Werk-Wenzel, Frederike Trautmann, Dr. Ralf Bartels, Dr. Michael Schlegl, Dr. Martin Seifert, Dr. Klaus Fabian, Dr. Carsten König und Dr. Rolf Ocklenburg.

## 7. Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass

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

Berlin, 23.November 2009

Dr. med. Martin Stockburger