

1 EINLEITUNG

Die Schrittmachertherapie ist die langjährig etablierte Standardbehandlung für Patienten mit symptomatischer oder prognostisch relevanter Bradykardie. Im Jahre 1958 implantierten Senning und Elmquist erstmalig einen Einkammerschrittmacher vollständig im Körper eines Patienten. Der erste Prototyp des Zweikammerschrittmachers wurde 1962 entwickelt. Seit einigen Jahren werden zunehmend im Rahmen der kardialen Resynchronisationstherapie Dreikammerschrittmacher eingesetzt.

Während anfänglich die reine Bradykardievermeidung im Vordergrund stand, gewann in den letzten Jahren die Wiederherstellung eines möglichst physiologischen Ablaufs von elektrischer Erregung und myokardialer Kontraktion zunehmend an Bedeutung.

Nach dem Jahresbericht 2003 des Deutschen Herzschrittmacher-Registers [1] wurden im Jahre 2003 51.904 Schrittmacherneuplantationen in Deutschland statistisch erfasst. Dies entspricht 629 Neuplantationen je 1 Million Einwohner. Sinusknotendysfunktion [inklusive Bradykardie-Tachykardie-Syndrom] stellte bei 38% der Patienten [19.898] die Indikation zur Schrittmacherimplantation dar. Bezüglich der Systemwahl wurden 2003 bei den Patienten mit Sinusknotendysfunktion überwiegend DDD(R)-Schrittmacher implantiert [15.321 Patienten].

Patienten mit Sinusknotendysfunktion und intakter atrioventrikulärer Leitung können sowohl mit einem Einkammer- als auch mit einem Zweikammerschrittmacher therapiert werden.

Die Einführung der Zweikammerschrittmacher ermöglichte die Therapie im Vorhof und die Absicherung in der Kammer mit erhaltener AV-Sequenz. Jedoch resultiert aus dem DDD-Modus bei vielen Patienten unnötige rechtsventrikuläre Stimulation, deren ungünstige hämodynamische Auswirkung zunehmend in den Blickpunkt des wissenschaftlichen Interesses rückt.

Die Auswirkung rechtsventrikulärer Stimulation wurde in den letzten Jahren anhand mehrerer Studien untersucht. Zunehmende Hinweise auf ungünstige Begleiteffekte der RV-Stimulation aus diesen Studien haben dazu geführt, die Schrittmachertherapie bei Sinusknotendysfunktion und bei nur intermittierender AV-Blockierung zu modifizieren mit dem Ziel, Kammerstimulation bei intakter atrioventrikulärer und intraventrikulärer Erregungsleitung möglichst vollständig zu unterbinden. Verschiedene Vermeidungsstrategien wurden entwickelt, um dieses Ziel zu erreichen. Hierunter sind bei Zweikammerschrittmachern die automatisierte AV-Zeit-Verlängerung durch eine AV-Such-Hysterese und die individualisierte feste Verlängerung der AV-Zeit zu nennen. In neuester Zeit wurden zusätzlich Algorithmen entwickelt, mit denen eine vollständige Umschaltung zwischen dem DDD-Modus und dem AAI-Modus möglich wird.

1.1 Elektrophysiologie des Erregungsleitungssystems

1.1.1 Erregungsbildung

Der Erregungsvorgang der Herzmuskelzelle ist ein bioelektrischer Prozess an der Oberflächenmembran der Zelle, der in Form des Aktionspotentials dem Alles-oder-Nichts-Gesetz folgt. Die Erregungsauslösung erfolgt im Herzmuskel durch eine Verminderung des Membranpotentials bis zum Wert des so genannten Schwellenpotentials. Im Ruhezustand liegt zwischen der Innenseite der Membran und ihrer Außenoberfläche eine elektrische Potentialdifferenz von 60-90 mV. Das Erreichen eines kritischen Schwellenpotentials [SP] ist die Voraussetzung für den Eintritt einer Erregung. Durch die Ionenverschiebung über die Zellmembran erfolgt die Depolarisation der Kardiomyozyten, die in der Folge zu mechanischer Aktivierung führt. Im Anschluss an die nachfolgende Repolarisation nimmt das Membranpotential, ausgehend von dem so genannten maximalen diastolischen Potential [MDP], in Form einer langsamen diastolischen Depolarisation [LDD] ab, erreicht erneut das kritische Schwellenpotential und löst wiederum ein Aktionspotential aus. Diese drei Faktoren [MDP, LDD, SP] spielen auch bei der Änderung der intrinsischen Schrittmacherfrequenz eine Rolle. In erster Linie ist sie abhängig von der Steilheit der langsamen diastolischen Depolarisation.

Der intrinsische Schrittmacher wird stark vom autonomen System beeinflusst. Die positiv chronotrope Wirkung des Sympathikus führt zu einer Zunahme der Steilheit der diastolischen Depolarisation, die das Schwellenpotential schneller erreicht. Die vagale Reizung führt hingegen zu der Abflachung der diastolischen Depolarisation und dadurch zu einer Abnahme der Herzfrequenz.

Die Zellen mit der höchsten Spontanfrequenz der intrinsischen Schrittmacherfunktion des Herzens sind im Sinuatrialknoten lokalisiert. Dieser liegt in der Regel an der Verbindung zwischen dem rechten Vorhof und der V. cava superior und wird in ca. 70 Prozent der Fälle durch die rechte Koronararterie versorgt [2].

1.1.2 Erregungsausbreitung

Die Erregung breitet sich vom Sinusknoten über beide Vorhöfe aus und erreicht den AV-Knoten. Der AV-Knoten liegt basal im Vorhofseptum, etwas oberhalb des Trikuspidalrings und vor dem Koronarsinusostium und wird in 80 Prozent der Fälle durch die rechte Koronararterie versorgt [2].

Das His-Bündel verläuft im proximalen Anteil des Ventrikelseptums und teilt sich nach 1-2 cm in die beiden Tawara-Schenkel. Der rechte und der linke Tawara-Schenkel verzweigen sich schließlich in das Purkinje-Fasernetz. Das Purkinje-Fasernetz erstreckt sich über das gesamte Endokard des rechten und des linken Ventrikels. Aufgrund der schnellen Leitungsgeschwindigkeit der Purkinje-Fasern werden der rechte und der linke Ventrikel fast zeitgleich erregt, was zur sowohl inter- als auch intraventrikulär nahezu simultanen Kontraktion führt.

1.2 Sinusknotendysfunktion

Unter der Sinusknotendysfunktion (Synonyme: Sinusknotensyndrom, Sick-Sinus-Syndrom) werden verschiedene Manifestationen einer gestörten Schrittmacherfunktion des Sinusknotens zusammengefasst: Sinusbradykardie, Sinuatrialer Block, Sinusknotenstillstand [3] und Bradykardie-Tachykardie-Syndrom [4]. Häufig findet sich auch eine symptomatische chronotrope Inkompetenz unter Belastung [5]. Bei 20-30% der Patienten mit Sinusknotenerkrankung wird phasenweise Vorhofflimmern paroxysmal oder persistierend dokumentiert [6]. Beim Bradykardie-Tachykardie-Syndrom kann nach einer tachykarden Vorhofarrhythmie eine symptomatische präautomatische Pause auftreten. Die konsekutive Asystolie ist eine häufige Synkopenursache. Die Progression der Sinusknotenerkrankung ist meist langsam [3] und die Überlebensrate der betroffenen Patienten ist nicht schlechter als die der Durchschnittsbevölkerung [7]. Die Sinusknotendysfunktion kann auch begleitend mit anderen Erregungsleitungsstörungen auftreten. Andersen et al. [8] berichteten über eine jährliche Inzidenz von 0,6% für die Entwicklung eines höhergradigen AV-Blocks bei hinsichtlich ungestörter initialer AV-Knotenfunktion selektierten Patienten mit Sinusknotendysfunktion. In der Studie von Kristensen et al. [9] mit ebenfalls selektierten 399 Patienten mit Sinusknotensyndrom und AAI/AAIR-Schrittmacher lag die jährliche Inzidenzrate bei 1,7%. Eine

Metaanalyse von Sutton et al. [10] untersuchte die Inzidenz einer AV-Blockierung bei unselektierten Patienten mit Sinusknotendysfunktion. Hierbei ergab sich eine Inzidenz von 8,4% in einer Nachbeobachtungsdauer von 34,2 Monaten. Bei Patienten mit Bradykardie-Tachykardie-Syndrom, die bradykardisierende Medikamente für die tachykarden Phasen einnehmen, liegt das Risiko für die Verlängerung der atrioventrikulären Überleitung noch deutlich höher [11]. Insgesamt liegt also die zu erwartende jährliche Inzidenz für eine sekundäre AV-Überleitungsstörung bei Patienten mit Sinusknotendysfunktion vermutlich knapp unter 3%. Im Hinblick auf eine Schrittmacherlaufzeit von ca. 7-9 Jahren kann hieraus durchaus berechtigt das Erfordernis eines Systems abgeleitet werden, welches im Bedarfsfall auch die AV-Knotenfunktion substituieren kann.

1.2.1 Pathophysiologie

Die Ätiologie der Sinusknotendysfunktion ist meist multifaktoriell [10]. Die Sinusknotendysfunktion wird häufig bei der älteren Bevölkerung beobachtet. Bei Kindern tritt sie selten und überwiegend nach operativer Korrektur einer kongenitalen Herzerkrankung auf [12]. Die Symptomatik wird häufig durch eine notwendige bradykardisierende Medikation verstärkt. Es wurde in einzelnen Fällen über eine familiäre Komponente berichtet [13]. Eine gestörte Blutversorgung des Sinusknotens kann ebenfalls ursächlich sein, allerdings gibt es nur eine schwache Korrelation zwischen einer Obstruktion der Sinusknotenarterie und Sinusknotendysfunktion [14]. Einige spezifische Erkrankungen, wie die Amyloidose und die Borreliose (Lyme-Karditis) gehen mit Vorhofinfiltration einher und sind mit einer Sinusknotendysfunktion assoziiert.

Im Allgemeinen wird die Pathogenese der Sinusknotendysfunktion durch die Reduktion der Sinusknotenzellen, fettige Infiltration und fibrotische Degeneration des Sinusknotens erklärt [15]. They et al. [14] untersuchten die postmortale Histologie der Sinusknoten von 111 Patienten mit Sinusknotendysfunktion. Diese zeigte eine Reduktion der Zahl der Sinusknotenzellen auf $\leq 5\%$ bei einigen Patienten. Sugiura und Ohkawa [15] konnten in ihren histologischen Studien eine Proliferation von Kollagenfasern und eine Fettgewebsinfiltration nachweisen.

Trainierte Menschen weisen physiologischerweise eine Bradykardie auf. Bei einer Untersuchung mehrerer Studenten und Air-Force-Soldaten wurde in 28% der Fälle eine Herzfrequenz von unter

60/min gefunden [16]. Eine asymptotische Sinusbradykardie ist also nicht notwendigerweise Ausdruck einer Sinusknotenerkrankung.

1.2.2 Diagnosestellung

Zur Feststellung einer Sinusknotendysfunktion sind Anamnese, klinische Untersuchung, Ruhe-EKG, Langzeit-EKG-Monitoring (Holter) und Ergometrie unabdingbar. Kipptischuntersuchung, Karotissinuskompression zum Ausschluss eines hypersensitiven Baroreflexkreises, der Einsatz eines Ereignisrekorders und in einzelnen Fällen eine elektrophysiologische Untersuchung können die Diagnostik sinnvoll ergänzen.

EKG-Beispiele:

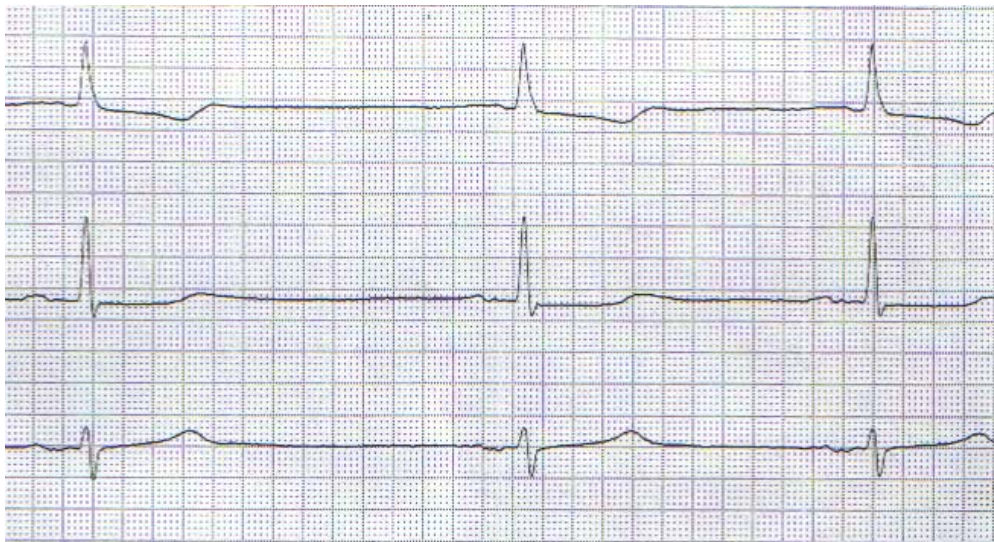


Abbildung 1: Sinusbradykardie (Herzfrequenz zwischen 40/min. und 48/min.). Deutlich verlängerte und doppelgipflige P-Welle als weiterer Hinweis auf elektrophysiologisch alterierte Vorhöfe.

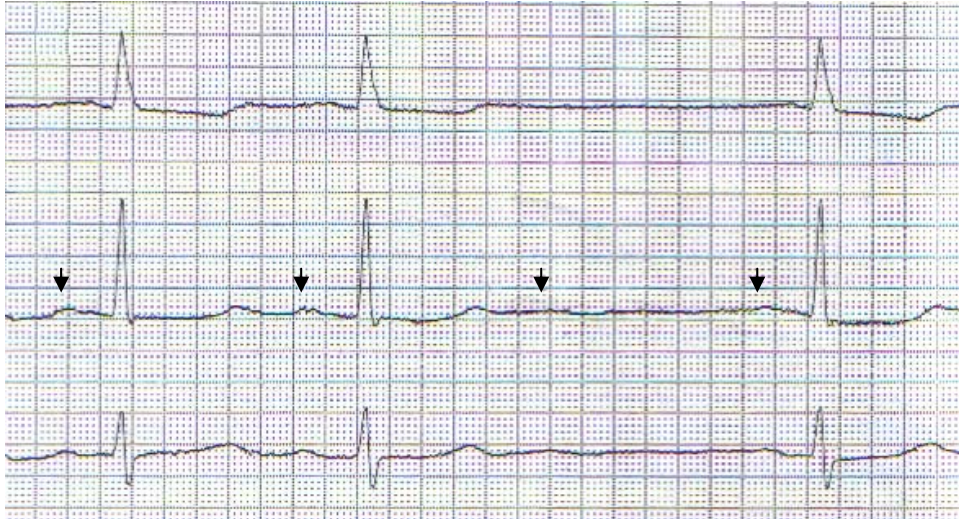


Abbildung 2: Sinuatrialer Block II. Grades

Das EKG zeigt das Verschwinden von P-Wellen während des Sinusrhythmus mit resultierender kompensatorischer Pause.

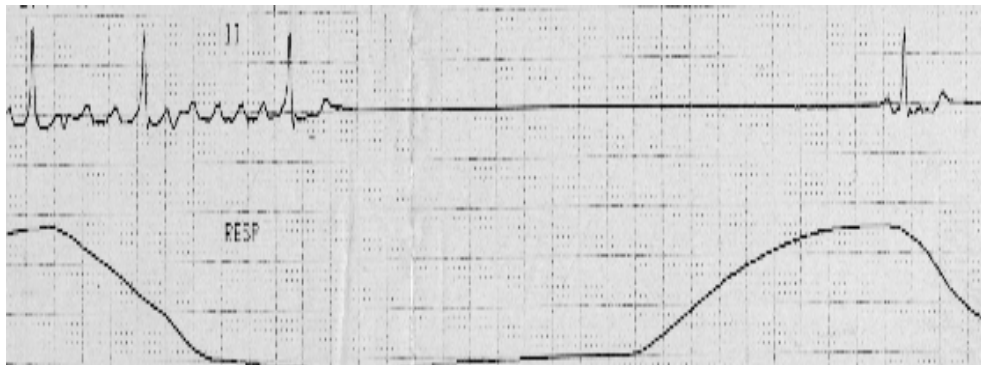


Abbildung 3:

Monitor-EKG mit supraventrikulärer Tachykardie, in diesem Fall Vorhofflattern, gefolgt von einer Pause vor dem Wiedereinsetzen der Sinusknotenfunktion. Typische Konstellation des Bradykardie-Tachykardie-Syndroms mit präautomatischer Pause.

1.2.3 Indikationsstellung

Die Schrittmacherindikation bei Sinusknotendysfunktion wird symptomorientiert gestellt. Die klinische Symptomatik umfasst akute Beschwerden zerebraler Minderperfusion (Synkope, Präsynkope, akute Schwindelattacken) sowie chronische Symptome einer bradykarden Herzinsuffizienz. Bei fraglicher Indikation wird eine abwartende Haltung empfohlen [17].

Nach den neuesten Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (2005) [17] wird die Indikation wie folgt gestellt:

- Indikation (Klasse I): Wenn die Sinusknotenfunktionsstörung, spontan oder infolge einer erforderlichen Medikation, mit eindeutigem Zusammenhang zur klinischen Symptomatik steht, inklusive der symptomatischen chronotropen Inkompetenz (Evidenzniveau C).
- Indikation (Klasse IIa): Wenn die Störung, spontan oder infolge einer erforderlichen Medikation, mit einem vermuteten Zusammenhang zur klinischen Symptomatik steht (Evidenzniveau C).
- Indikation (Klasse IIb): Chronische Herzfrequenzen unter 40/min. oder längere Pausen über 3 Sekunden außerhalb von Schlafphasen bei herzkranken Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion (Evidenzniveau C).

Definitionen [17]:

Klasse I: Evidenz oder allgemeine Übereinkunft, dass eine Therapieform oder eine diagnostische Maßnahme effektiv, nützlich oder heilsam ist.

Klasse II: Widersprüchliche Evidenz und/oder unterschiedliche Meinungen über den Nutzen/die Effektivität einer Therapieform oder einer diagnostischen Maßnahme.

Klasse IIa: Evidenzen/Meinungen favorisieren den Nutzen/ die Effektivität einer Maßnahme.

Klasse IIb: Nutzen/Effektivität einer Maßnahme ist weniger gut durch Evidenzen/Meinungen belegt.

Evidenzniveau C: Expertenkonsens, basierend auf nicht randomisierten Studien und klinischer Erfahrung.

1.3 Stimulationsmodi bei Sinusknotendysfunktion

Zur Charakterisierung der Schrittmachermodi wird der revidierte NASPE/BPEG-Code verwendet [18]. Der erste Buchstabe bezeichnet den Ort der Stimulation, der zweite beschreibt den Ort der Wahrnehmung und der dritte Buchstabe die Betriebsart. Ergänzt wird der 3-stellige Code durch einen 4. Buchstaben, der sich auf das Vorhandensein einer Frequenzadaptation (R) bezieht. Ein fünfter Buchstabe wird bei biventrikulärer oder biatrialer Stimulation verwendet.

Tabelle 1: NASPE/BPEG-Code [18]

1.	2.	3.	4.	5.
Ort der Stimulation	Ort der Wahrnehmung	Betriebsart	Frequenz-Adaptation	Multifokale Stimulation
O = Keine	O = Keine	O = Keine	O = Keine	O = Keine
A = Atrium	A = Atrium	T = Getriggert		A = Atrium
V = Ventrikel	V = Ventrikel	I = Inhibiert		V = Ventrikel
D = Dual (A+V)	D = Dual (A+V)	D = Dual (T + I)	R = Frequenz- adaptation ("rate modulation")	D = Dual (A + V)
S = Single (A oder V)	S = Single (A oder V)			

Seit den 80er Jahren wurden unterschiedliche Stimulationsmodi in der Therapie der Sinusknotendysfunktion diskutiert [19].

Der AAI-Modus ist ein vorhofbasierter Modus. Bei fehlender Wahrnehmung im Vorhof wird am Ende des Grundintervalls ein Impuls abgegeben. Die Impulsabgabe wird durch ein wahrgenommenes intrinsisches Ereignis inhibiert. Während im AAI-Modus die Wahrnehmung und die Stimulation im Vorhof stattfinden, geschehen diese im VVI-Modus im Ventrikel.

Bei DDD-Modus wird sowohl im Vorhof als auch im Ventrikel wahrgenommen und stimuliert, dabei wird die AV-Sequenz erhalten.

Die Datenlage zu den unterschiedlichen Stimulationsmodi bei Sinusknotendysfunktion wird in den folgenden Kapiteln dargestellt.

1.3.1 AAI(R) versus VVI(R)

Andersen et al. berichteten in ihrer prospektiven Studie über 225 Patienten mit Sinusknoten-erkrankung und normaler atrioventrikulärer Leitung, die auf AAI versus VVI-Stimulation randomisiert wurden [20, 21]. Nach der Follow-up-Dauer war die Gesamtmortalität signifikant niedriger in der AAI-Gruppe im Vergleich zur VVI-Gruppe [$p=0,045$]. Darüber hinaus hatten die im VVI-Modus stimulierten Patienten nach 5,5 Jahren Nachbeobachtungszeit eine signifikant höhere Prävalenz von Vorhofflimmern [35% in der VVI-Gruppe versus 24% in der AAI-Gruppe; $p=0,012$]. Die NYHA-Klasse verschlechterte sich im Verlauf unter VVI-Stimulation.

Nielsen et al. [22] konnten in der langen Follow-up-Studie [AAI(R) versus VVI(R)] zeigen, dass die VVI-Gruppe im Vergleich zu AAI-Gruppe mit einer erhöhten Herzinsuffizienzrate und dadurch resultierender erhöhter Einnahme von Diuretika verbunden ist. Die VVI-Gruppe war außerdem mit verminderter Auswurffraktion und Vergrößerung des linken Vorhofs assoziiert. Eine erhöhte Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität unter VVI-Stimulation wurden auch in den retrospektiven Studien von Rosenqvist et al. [23] und Santini et al. [24] berichtet.

1.3.2 VVI(R) versus DDD(R)

Aus pathophysiologischer Sicht wäre zu vermuten, dass der DDD-Modus angesichts der erhaltenen AV-Sequenz dem VVI-Modus überlegen sein sollte. In mehreren randomisierten multizentrischen Studien wurden diese beiden Modi miteinander verglichen.

Im Jahre 1998 wurde die PASE-Studie (The Pacemaker Selection in the Elderly Trial) [25] veröffentlicht. Die Studie randomisierte 407 Patienten über 65 Jahre mit Sinusknotenerkrankung oder AV-Block auf VVI(R) versus DDD(R). Die Follow-up-Dauer war 2,5 Jahre. Der primäre Endpunkt war die Lebensqualität, die sich zwischen den beiden Gruppen nicht unterschied. Die DDD(R)-Gruppe zeigte einen Vorteil bezüglich des Vorhofflimmerns und der Gesamtmortalität bei Patienten mit Sinusknotendysfunktion.

In der CTOPP-Studie (The Canadian Trial of Physiological Pacing) [26] wurden 2568 Patienten mit symptomatischer Bradykardie bei Sinusknotendysfunktion oder AV-Block eingeschlossen und auf VVI(R) versus AAI(R)/DDD(R) randomisiert. Nach 3 Jahren Nachbeobachtungszeit gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen DDD(R) und VVI(R)-Stimulation bezüglich des kombinierten Endpunktes Schlaganfall und kardiovaskuläre Mortalität. Die Vorhofflimmerrate war höher in der VVI(R)-Gruppe. Auch nach 6 Jahren blieben die Ergebnisse ähnlich [27].

Die MOST-Studie (The Mode Selection Trial in Sick Node Dysfunction) [28], die 2010 Patienten mit Sinusknotendysfunktion einschloss und auf VVI(R) versus DDD(R) randomisierte, berichtete keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen für den primären kombinierten Endpunkt Tod oder Schlaganfall und für die weiteren Endpunkte Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität und Hospitalisation wegen Herzinsuffizienz. Bezüglich des Auftretens von Vorhofflimmern und der Lebensqualität fand sich ein geringer Vorteil für die DDD(R)-Stimulation.

Entgegen der ursprünglichen Erwartung hat also die Bewahrung der AV-Sequenz im DDD(R)-Modus nur einen geringen, auf die Verminderung der Inzidenz von Vorhofflimmern zu beziehenden Vorteil ergeben. Bedenkenswert ist in diesem Zusammenhang der hohe Anteil inadäquater sequentieller RV-Stimulation in der jeweiligen DDD(R)-Gruppe, der möglicherweise für die geringe Ausprägung der Unterschiede in den Endpunkten mitverantwortlich sein kann.

1.3.3 AAI(R) versus DDD(R)

Über den Vergleich der beiden vorhofbasierten Stimulationsmodi zur Therapie der Sinusknotendysfunktion existiert bisher nur eine prospektive randomisierte Studie.

Nielsen et al. [29] untersuchten in der prospektiven randomisierten Studie 177 konsekutive Patienten mit Sinusknotensyndrom ohne atrioventrikuläre Leitungsstörung, die auf AAIR, DDDR mit langer AV-Zeit [300 ms] oder DDDR mit kurzer AV-Zeit [150 ms] randomisiert wurden. Die AAIR-Gruppe zeigte keine signifikanten Veränderungen der Vorhofgröße, des linksventrikulären endsystolischen Durchmessers oder der Auswurfraction im Vergleich zu den Ausgangswerten. Beide DDDR-Gruppen hatten einen vergrößerten Vorhof und linksventrikulären Durchmesser am Ende der Nachbeobachtungszeit. Die drei Gruppen wurden auch hinsichtlich des Auftretens von Vorhofflimmern beobachtet. Die Vorhofflimmerrate war in

der DDDR-Gruppe höher als in der AAIR-Gruppe. Die Patienten mit DDDR und kurzer AV-Zeit hatten einen erhöhten Anteil rechtsventrikulärer Kammerstimulation (90% Kammerstimulation) im Vergleich zu der Gruppe mit DDDR und langer AV-Zeit (17% Kammerstimulation) und wiesen ein höheres Risiko für Vorhofflimmern auf.

1.3.4 Laufende Studien

Die DAN-PACE-Studie (The Danish Multicenter Randomized Study on Atrial Inhibited Versus Dual Chamber Pacing in Sick Sinus Syndrome) [30], die Patienten mit Sinusknotensyndrom eingeschlossen hat, vergleicht die AAI-Stimulation mit DDD mit „Ventricular Capture“. Der primäre Endpunkt ist Mortalität.

Die SAVE-PACE-Studie (The Search-AV Extension for Promoting Atrioventricular Conduction Study) untersucht die Wirkung der Verlängerung der AV-Zeit bis 350 ms auf die Verminderung der ventrikulären Stimulation und Vorhofflimmern bei Patienten mit Sinusknotendysfunktion.

1.4 Ungünstige Effekte der rechtsventrikulären Schrittmacherstimulation

In den im vorherigen Kapitel genannten Studien zeigte sich jeweils ein Nachteil für diejenigen Patientengruppen mit Sinusknotendysfunktion, die in der rechten Kammer stimuliert wurden. Nur Stimulation im AAI-Modus erbrachte einen deutlichen Vorteil gegenüber anderen Stimulationsarten.

Im Folgenden wird auf mögliche Erklärungen für ungünstige Auswirkungen rechtsventrikulärer Stimulation eingegangen.

1.4.1 Hämodynamik

Physiologischerweise führen die Erregungsbildung und -leitung zu einer zeitgerecht optimierten Füllung und Relaxation von Vorhof und Ventrikel. Bei ventrikulären Schrittmachern wurde eine unkoordinierte Ventrikelkontraktion nachgewiesen, die zu ventrikulärer Asynchronie führen kann. Während der rechtsventrikulären Stimulation pflanzt sich die Erregung von der Implantationsstelle am Apex durch das Myokard fort [31], so dass die ersten erreichten Stellen des linken Ventrikels das Septum und die inferioren Areale sind [32]. Die ventrikuläre Aktivierung erst im rechten, dann im linken Ventrikel führt zur vorzeitigen Ventrikelkontraktion rechts, so dass die anschließende linksventrikuläre Kontraktion zu einer Vorwölbung des bereits wieder erschlafften Septums in den rechten Ventrikel führt. Die Folge kann eine Erhöhung des endsystolischen Volumens [22, 33] und das Absinken des Schlagvolumens [22] sein.

Stojnic et al. [34] untersuchten den Effekt von rechtsventrikulärer Stimulation auf die Funktion des linken Ventrikels bei Patienten mit VDD-Modus und AAI-Modus. Eine paradoxe Bewegung des Septums und eine asynchrone linksventrikuläre Relaxation wurden bei der Mehrheit der Patienten im VDD-Modus beobachtet. Eine Verschlechterung der systolischen und der diastolischen Funktion wurden von Boerth et al. [35], Burkhoff et al. [36], Zile et al. [37], Tatengo et al. [38], Leclercq et al. [39] und Rosenqvist et al. [40] in ihren Studien beobachtet. Eine Assoziation der rechtsventrikulären Stimulation mit Entwicklung oder Verschlechterung einer Mitralinsuffizienz [41, 42, 43], erhöhtem rechtsatrialem Druck sowie erhöhtem pulmonalkapillärem Verschlussdruck [39, 44] wurde beobachtet. Mohan et al. [45] berichteten über eine Vergrößerung des linksventrikulären enddiastolischen Durchmessers (LVEDD) unter Ventrikelstimulation (VVI) nach 5,3 Jahren Beobachtungszeit.

1.4.2 Histologische Veränderungen

Langfristige ventrikuläre Stimulation führt zu histologischen Veränderungen im Myokard [31, 46, 47, 48]. Karpawich et al. [46] konnten verschiedene zelluläre Veränderungen unter rechtsventrikulärer Stimulation beobachten. Lee et al. [48] zeigten bei 16 Hunden einen höheren Wert an myokardial nachweisbarem Norepinephrin in der Gruppe mit isolierter ventrikulärer Stimulation.

1.4.3 Ventrikuläre Geometrie

Langfristige rechtsventrikuläre Stimulation führt zu einer Veränderung der ventrikulären Geometrie mit Ausdünnung der früh stimulierten Regionen und Verdickung der spät stimulierten Regionen [49, 50, 51].

1.4.4 Myokardiale Perfusion

In Tierexperimenten führte die ventrikuläre Stimulation zu veränderter regionaler Perfusion [48], reduziertem Blutfluss und Sauerstoffverbrauch in den betroffenen Arealen [51, 52, 53].

Tse et al. [54] beobachteten mittels einer Tl-201-Szintigraphie eine reduzierte lokale myokardiale Perfusion in der stimulierten Region bei rechtsventrikulärer Stimulation auch bei erhaltener AV-Sequenz und Frequenzadaptation. Diese ging mit einer Veränderung der regionalen Wandbewegung insbesondere im apikalen Bereich und einer Reduktion der globalen Pumpfunktion einher. Abe et al. [55], Fu et al. [56] und Lakkis et al. [57] zeigten bei Patienten ohne koronare Herzkrankheit mit rechtsventrikulärer Stimulation mittels einer Tl-201-Szintigraphie eine Verminderung der Perfusion in inferoposterioren und apikalen Regionen, die mit T-Wellen-Inversion in den inferolateralen EKG-Ableitungen korrelierten.

Massaaki et al. [58] und Skolidis et al. [59] beobachteten ebenfalls eine Perfusionsstörung mit ventrikulärer Stimulation ohne koronare Herzerkrankung und eine Reduktion der koronaren Blutflussgeschwindigkeit unter ventrikulärer Stimulation.

Nielsen et al. [60] zeigten bei Patienten mit Sinusknotendysfunktion, dass DDD-Stimulation im Vergleich zu AAI-Stimulation einen verminderten inferioren, septalen und globalen myokardialen Blutfluss sowie eine Reduktion der linksventrikulären Pumpfunktion verursacht.

1.4.5 Schrittmachersyndrom

Das Schrittmachersyndrom ist eine mögliche und für die Patienten unangenehme Nebenwirkung unter Kammerstimulation im VVI-Modus. Das Syndrom wurde von Mitsui im Jahre 1969 berichtet [61].

Die Pathophysiologie des Schrittmachersyndroms umfasst eine komplexe Interaktion zwischen neurohumoralen, autonomen und vaskulären Veränderungen [62], die durch verschiedene Faktoren ausgelöst werden können:

- den Verlust des Vorhofeinflusses auf die ventrikuläre Systole
- einen vasodepressorischen Reflex, der durch die Vorhofkontraktion gegen die geschlossene Trikuspidalklappe verursacht wird
- eine systemische und pulmonalvenöse Regurgitation durch die Vorhofkontraktion gegen eine geschlossene AV-Klappe. Die erhöhten venösen Drücken verursachen eine vagale Reaktion, die zur Hypotension führen kann.

Das Schrittmachersyndrom besteht klinisch aus 3 Symptomkomplexen: Kongestive, hypotensive und unspezifische Symptome [62, 63, 64, 65]. Kongestive Symptome umfassen Dyspnoe, Orthopnoe, Pulsationen im Hals- und Thoraxbereich, Halsvenenstauung und periphere Ödeme. Hypotensive Symptome umfassen Schwindel, Synkopen und Präsynkope. An unspezifischen Symptomen werden Abgeschlagenheit und Kopfschmerzen genannt. Die Angaben zur Inzidenz sind sehr heterogen und schwanken zwischen 2% [20] und 83% [66]. Eine mögliche Erklärung für diese unterschiedlichen Angaben bezüglich der Inzidenz besteht in den unterschiedlichen Definitionen des Syndroms.

1.4.6 Herzinsuffizienz

Wesentliche Ergebnisse zum Zusammenhang zwischen rechtsventrikulärer Stimulation und Herzinsuffizienz liefert die DAVID-Studie [67]. In dieser Untersuchung wurden insgesamt 506 Patienten mit einer Ejektionsfraktion unter 40 Prozent (mean LVEF 27%) und einer Indikation für einen ICD zwischen einem DDDR-ICD mit einer Grundfrequenz von 70/min und einem VVI-ICD mit einer antibradykarden Schutzfrequenz von 40/min randomisiert. Die DDDR-ICD-Gruppe wies eine signifikant höhere rechtsventrikuläre Stimulationsrate im Vergleich zur VVI-ICD-Gruppe auf. Sie war mit einer signifikanten Erhöhung des kombinierten Endpunktes (Tod oder Krankenhauseinweisung wegen neu aufgetretener oder verschlechterter Herzinsuffizienz) verbunden.

Sweeney et al. [68] beobachteten in der post hoc Analyse der MOST-Studie bei Patienten mit normalem QRS-Komplex ein 2,6-fach erhöhtes Risiko für Hospitalisation wegen Herzinsuffizienz, wenn es zu mehr als 40% im DDDR-Modus in der Kammer stimuliert wurde. Auch im VVIR-Modus zeigte sich ein 2,5-fach erhöhtes Risiko für Herzinsuffizienz bei Patienten mit über 80% ventrikulärer Stimulation. Die ventrikuläre Stimulation war also unabhängig vom Stimulationsmodus mit erhöhtem Risiko für Hospitalisation wegen Herzinsuffizienz verbunden.

Auch aus einer weiteren Defibrillatorstudie ergeben sich Hinweise auf Herzinsuffizienz verursachende Effekte der rechtsventrikulären Stimulation. Die MADIT II-Studie [69] war eine große Studie, die die prophylaktische Wirkung des ICDs bei Patienten nach Myokardinfarkt und hochgradig eingeschränkter Pumpfunktion untersuchte. Die Mortalität war niedriger im ICD-Arm im Vergleich zu konservativem Arm, allerdings wurde in der ICD-Gruppe eine erhöhte Rate von Verschlechterung der Herzinsuffizienz festgestellt. Die Patienten wurden je nach kumulativer ventrikulärer Stimulation in zwei Gruppen eingeteilt (<50% versus >50%). Die Patienten in der Gruppe mit >50% ventrikulärer Stimulation hatten ein 2-fach erhöhtes Risiko für die Verschlechterung ihrer Herzinsuffizienz.

1.4.7 Kardiovaskuläre Mortalität

Eine ungünstige Auswirkung der rechtsventrikulären Stimulation auf die Mortalität erscheint möglich. Die post hoc Analyse der CTOPP-Studie [70] untersuchte die Assoziation zwischen Schrittmacherabhängigkeit und kardiovaskulärer Mortalität sowie Schlaganfall. Diese zeigte eine

erhöhte kardiovaskuläre Mortalität bei Patienten mit Herzfrequenzen unter 60/min und damit höherer Schrittmacherabhängigkeit.

1.4.8 Neurohumorale Reaktion

Bei Patienten mit Sinusknotenerkrankung führte eine ventrikuläre Stimulationsfrequenz von 100-130/min. zu einem Anstieg des Ruhekatecholaminspiegels im periphervenösen Blut [71], der mit der Höhe der asynchronen Stimulationsfrequenz korrelierte. Seino et al. [72] beobachteten erhöhte ANP-Werte unter VVI-Stimulation sowohl in Ruhe als auch unter Belastung. Lemke et al. [73] berichteten über einen erhöhten Katecholaminspiegel unter Belastung unter der VVIR-Stimulation im Vergleich zu einem Kollektiv mit bradykardem Eigenrhythmus.

Marketou et al. [74] untersuchten die proinflammatorische Wirkung von rechtsventrikulärer Stimulation. In ihrer Studie wurden 25 Patienten mit Sinusknotenerkrankung, AV-Block ersten Grades und normaler intraventrikulärer Leitung auf AAI(R) versus DDD(R) randomisiert. Nach 15 Tagen waren die Spiegel für Interleukin-6 und Lipid peroxides in der DDD(R)-Gruppe signifikant erhöht im Vergleich zu AAI(R)-Gruppe. Der TNF- α -Spiegel war in der AAI(R)-Gruppe zwar niedriger als in der DDD(R)-Gruppe, jedoch ohne statistische Signifikanz.

1.4.9 Herzrhythmusstörungen

Steinberg et al. berichteten in MADIT II-Studie über ein signifikant erhöhtes Risiko für ventrikuläre Tachykardie/Kammerflimmern und häufigere ICD-Therapieepisoden bei Patienten mit erhöhtem Anteil ventrikulärer Stimulation [69].

Sweeney et al. [68] beobachteten ein erhöhtes Risiko für Vorhofflimmern bei vermehrter ventrikulärer Stimulation, wobei das Risiko linear zu ventrikulärer Stimulation anstieg.

Nielsen et al. [29] zeigten in der prospektiven randomisierten Studie (AAIR versus DDDR mit langer AV-Zeit versus DDDR mit kurzer AV-Zeit) bei 177 Patienten mit Sinusknotensyndrom ohne atrioventrikuläre Leitungsstörung, dass die Patienten mit DDDR und kurzer AV-Zeit, die einen höheren Anteil rechtsventrikulärer Stimulation (90% Kammerstimulation) hatten, ein erhöhtes Risiko für Vorhofflimmern aufwiesen.

1.5 Schlussfolgerung

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass rechtsventrikuläre Stimulation potentiell bedeutsame ungünstige Auswirkungen für die betroffenen Patienten hat. Dem Ziel, inadäquate rechtsventrikuläre Stimulation zu vermeiden, kommt daher in der schrittmacherbezogenen Forschung und Entwicklung aktuell ein zunehmend wichtiger Stellenwert zu.