

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Schrittmacherbasierte Analyse der atrioventrikulären Leitung und
atrialer Tachyarrhythmien bei Patienten mit primärer
symptomatischer Sinusknotendysfunktion unter Therapie mit
einem bidirektionalen AAI(R)-DDD(R)-Umschaltmodus**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Frederike Trautmann

aus Rostock

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. med. M. Stockburger
 2. Prof. Dr. med. U. Wiegand
 3. Priv.-Doz. Dr. med. C. W. Israel

Datum der Promotion: 24.02.2012

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	6
1 EINLEITUNG	7
1.1 Elektrophysiologische Grundlagen der Reizbildung und Reizleitung im Herzen.....	7
1.1.1 Erregungsbildung	7
1.1.2 Erregungsausbreitung	8
1.1.3 Erregungsrückbildung	8
1.2 Sinusknotendysfunktion	9
1.2.1 Atrioventrikuläre Überleitungsstörungen bei Sinusknotendysfunktion.....	9
1.2.2 Ätiologie und Pathophysiologie	10
1.2.3 Diagnostik	11
1.3 Herzschrittmachertherapie zur Therapie gestörter Erregungsbildung und Erregungsleitung.....	14
1.3.1 Schrittmacherfunktionsmodi.....	14
1.3.2 Indikation zur Schrittmachertherapie bei Sinusknotendysfunktion	16
1.3.3 Schrittmacher-Systemwahl bei symptomatischer Sinusknotendysfunktion	17
1.3.4 Aktuelle Weiterentwicklung der Schrittmachertherapie	18
1.3.5 Prognose von Patienten mit Sinusknotendysfunktion	20
2 ZIELSETZUNG	21
3 METHODEN.....	22
3.1 Studienpatienten	22
3.2 Schrittmachersystem und gerätebasierte Rhythmusdokumentation	22
3.2.1 Funktionsweise des AAIsafeR-Betriebsmodus.....	24
3.2.2 Schrittmacherprogrammierung und Speicherauslesung	27
3.3 Verlaufsuntersuchungen	29
3.4 Schrittmacherbasierte Auswertung intrakardialer AV-Delays	29
3.5 AV-Block-Episoden – Schrittmacherbasierte Dokumentation.....	29
3.6 Validierung und Bewertung der AV-Block-Episoden	30
3.7 Dokumentation und Validierung von atrialen Tachyarrhythmien	31
3.8 Statistische Auswertung.....	32

4	ERGEBNISSE	33
4.1	Patientencharakteristika und Nachbeobachtungsdauer	33
4.2	Elektrokardiographische und klinische Schrittmacherindikation	35
4.3	Medikamentöse Begleitbehandlung.....	35
4.4	Verteilung der atrialen und ventrikulären Stimulationsanteile und assoziierte Einflussfaktoren	36
4.5	Im AAI(R)-Modus verbrachte Zeit	38
4.6	Intrakardiale AV-Delays	39
4.7	Auftreten von AAI(R)- zu DDD(R)-Umschaltungen.....	39
4.8	Elektrogrammbasierte Validierung von AAI(R)- zu DDD(R)- Umschaltungen.....	41
4.8.1	Verteilung und klinisch-funktionelle Bewertung der validierten Umschaltepisoden bezogen auf die Gesamtzahl der Episoden	46
4.8.2	Verteilung von Ätiologie und potentieller klinischer Relevanz der AV- Block-Episoden bezogen auf die Studienpatienten	47
4.9	Einflussfaktoren auf AAI(R)-DDD(R)-Umschaltepisoden und potentiell relevante AV-Blockierungen	48
4.9.1	Vorbekannter AV-Block I°	49
4.9.2	Herzinsuffizienz Stadium NYHA \geq II und linksventrikulärer enddiastolischer Diameter	49
4.9.3	Linksventrikuläre Hypertrophie und intraventrikuläre Leitungsstörung	50
4.9.4	Atrialer Stimulationsanteil	50
4.9.5	Herzfrequenz, PQ-Zeit, QRS-Dauer, KHK und Geschlecht.....	51
4.10	Atriale Tachyarrhythmien – Validierung und kumulative Prävalenz	52
4.11	Einflussfaktoren auf die kumulative Prävalenz von atrialen Tachyarrhythmien.....	53
4.11.1	Vorgeschichte von atrialen Tachyarrhythmien.....	53
4.11.2	Alter zum Implantationszeitpunkt.....	53
4.11.3	Ventrikulärer Stimulationsanteil	53
4.11.4	Geschlecht, Vorhandensein einer KHK, AV-Block I°, LA-Diameter, LVEDD, P-Wellendauer, QRS-Dauer, Herzfrequenz bei Implantation und atrialer Stimulationsanteil	54
5	DISKUSSION	56
5.1	Studienlage zur Schrittmachertherapie bei Sinusknotendysfunktion	56
5.1.1	AAI(R) versus VVI(R)	56
5.1.2	VVI(R) versus DDD(R)	58

	Seite
5.1.3 DDD(R) versus AAI(R).....	60
5.2 Nachteilige Auswirkungen rechtsventrikulärer Stimulation.....	62
5.2.1 Ventrikuläre Desynchronisation.....	62
5.2.2 Kardiovaskuläre Mortalität.....	62
5.2.3 Herzinsuffizienz.....	63
5.2.4 Vorhofflimmern.....	64
5.2.5 Myokardiale Perfusion.....	64
5.2.6 Schrittmachersyndrom.....	65
5.3 Studienpopulation und Medikation.....	66
5.4 Intrakardiale AV-Delays, atriale und ventrikuläre Stimulationsanteile.....	67
5.5 Inzidenz und Validierung von AAI(R)-DDD(R)-Umschaltungen und potentiell relevanten AV-Block-Episoden.....	68
5.6 Inzidenz, Validierung und Determinanten von atrialen Tachyarrhythmien.....	70
5.7 Methodische Limitationen der Studie.....	71
6 SCHLUSSFOLGERUNG.....	72
7 ZUSAMMENFASSUNG.....	73
LITERATURVERZEICHNIS.....	75
LEBENSLAUF.....	88
PUBLIKATIONSLISTE.....	89
EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG.....	90
DANKSAGUNG.....	91

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACE	Angiotensin-converting-enzyme
AT	atriale Tachyarrhythmie
AP	Atrial pacing (atriale Stimulation)
AS	Atrial sensing (atriale Wahrnehmung)
AV	Atrioventrikulär
CRT	Kardiale Resynchronisationstherapie
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie — Herz- und Kreislaufforschung e.V.
EKG	Elektrokardiogramm
KHK	Koronare Herzkrankheit
LSB	Linksschenkelblock
LVEDD	Linksventrikulärer enddiastolischer Diameter
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVH	Linksventrikuläre Hypertrophie
NYHA	New York Heart Association
RSB	Rechtsschenkelblock
VP	Ventricular pacing (ventrikuläre Stimulation)
VS	Ventricular sensing (ventrikuläre Wahrnehmung)

1 EINLEITUNG

1.1 Elektrophysiologische Grundlagen der Reizbildung und Reizleitung im Herzen

Ein funktionierendes Reizbildungs- und -leitungssystem bestehend aus Sinusknoten, atrialen Leitungsbahnen, AV-Knoten, His-Bündel, Tawara-Schenkeln und Purkinje-Fasernetz bildet die Voraussetzung für eine koordinierte Erregungsausbreitung, die in einer mechanischen optimal koordinierten atrialen und ventrikulären systolischen Kontraktion resultiert. Grundlage der elektrophysiologischen Abläufe in den Herzmuskelzellen ist, wie in anderen Muskel- und Nervenzellen auch, das Aktionspotenzial. Dieses wird bei Erreichen eines Schwellenpotenzials von spezialisierten, zur Reizbildung befähigten Zellen in Sinus- und AV-Knoten generiert und depolarisiert die benachbarten Arbeitsmyokardzellen, wobei auch deren Schwellenpotenzial erreicht wird, und setzt sich somit fort, bis zum Zustand der vollständigen Erregung des Herzen mit resultierender Kontraktion infolge elektromechanischer Kopplung. Bei Nicht-Erreichen des Schwellenpotenzials bleibt das Aktionspotenzial, dem Alles-oder-Nichts-Gesetz folgend, aus. Die für das Aktionspotenzial notwendige überschwellige Erregung kann auch in Form eines kurzen Stromimpulses von einer Schrittmachersonde stammen. Auf die Phasen des Aktionspotenzials und dessen Unterschied zwischen Arbeitsmyokardzelle und Sinus- bzw. AV-Knotenzelle sei hier nicht näher eingegangen und auf entsprechende Physiologie-Fachliteratur verwiesen.

1.1.1 Erregungsbildung

Im Unterschied zum Arbeitsmyokard haben die spezialisierten reizbildenden Schrittmacherzellen von Sinus- und AV-Knoten kein konstantes Ruhepotenzial, sondern depolarisieren spontan bei Erreichen eines Schwellenpotenzials von -50 mV bis -60 mV. Die Sinusknotenzellen depolarisieren am schnellsten und steilsten, sodass sie früher das Schwellenpotenzial erreichen als die Zellen der nachfolgenden Reizbildungszentren (AV-Knoten, His-Bündel) und geben somit dem Sinusknoten die Stellung des primären Schrittmachers, dessen Eigenfrequenz mit 60 bis 70/min über der aller nachfolgenden Automatiezentren liegt.

Bei Ausfall des jeweils höher liegenden Schrittmachers übernimmt der AV-Knoten mit einer Eigenfrequenz von 40 bis 50/min als sekundäres Zentrum die Schrittmacherfunktion und das His-Bündel sowie ventrikuläre Rhythmen mit einer Eigenfrequenz von 25 bis 40/min können als tertiäre Ersatzzentren fungieren.

1.1.2 Erregungsausbreitung

Nahe der Einmündung der Vena cava superior in das rechte Atrium gelegen befindet sich der längsovale, ca. 3 mm × 10 mm große Sinusknoten. Von hier breitet sich die atriale Erregung radiär aus, erreicht mit einer Latenz von 20 bis 40 ms den linken Vorhof und den ca. 7 mm langen AV-Knoten. Durch AV-Leitungsverzögerung um 60 bis 120 ms und lange Refraktärzeit werden im kranialen Anteil des AV-Knotens sehr hohe Frequenzen aus den Vorhöfen, wie sie z. B. bei Vorhofflimmern auftreten, ausgesiebt und somit eine Ventrikelfrequenz gefördert, die eine ausreichende diastolische Füllungsdauer gewährleistet. Vom His-Bündel (bis 20 mm lang) aus verzweigt sich die Leitungsbahn in den rechten und linken Tawara-Schenkel, die im subendokardialen Purkinje-Fasernetz enden. Infolge der hohen Erregungsleitungsgeschwindigkeit der Tawara-Schenkel und Purkinje-Fasern kommt es zu einer raschen und nahezu synchronen ventrikulären Depolarisation. Die ventrikuläre Depolarisation beginnt in linksseitigen Anteilen und breitet sich nach apikal aus. Zuletzt werden die basalen Anteile des Septums und linken Ventrikels depolarisiert, worauf eine Phase vollständiger Erregung beider Ventrikel folgt.

1.1.3 Erregungsrückbildung

Während sich die Repolarisation in den Vorhöfen über den annähernd gleichen Weg wie die Erregungsausbreitung vollzieht, kommt es in den Kammern zu einer von epikardial und apikal ausgehenden Erregungsrückbildung.

1.2 Sinusknotendysfunktion

Gebräuchliche Synonyme für das Krankheitsbild sind „Sinusknotensyndrom“ und „Sick Sinus Syndrome“. Unter Sinusknotendysfunktion werden eine Vielzahl von Störungen der Erregungsbildung und Erregungsleitung im Sinusknoten und dem diesen umgebenden Vorhofmyokard subsumiert. Diese Störungen können sich in Form von Sinusbradykardie, sinuatrialem Block (SA-Block), Sinusarrest oder als Kombination einer der zuvor genannten Bradykardien im Wechsel mit atrialen Tachyarrhythmien (AT, Vorhofflimmern) als sogenanntes Bradykardie-Tachykardie-Syndrom manifestieren.

Dabei ist die Klinik der Sinusknotendysfunktion durch Leistungsminderung bei bradykarder Herzinsuffizienz, bei fehlender Herzfrequenzvariabilität mit chronotroper Inkompetenz (bei Belastung) oder durch Beschwerden infolge zerebraler Minderperfusion wie Schwindelattacken, Präsynkopen bis hin zu Synkopen gekennzeichnet [1]. Zu dem breiten Spektrum an Beschwerdebildern gehören aber auch unspezifische Symptome wie Müdigkeit, Dyspnoe, Palpitationen, pektanginöse Beschwerden aber auch völlige Symptombefreiheit ist möglich.

1.2.1 Atrioventrikuläre Überleitungsstörungen bei Sinusknotendysfunktion

Die Sinusknotendysfunktion liegt nicht zwangsläufig nur isoliert vor, sie kann auch von atrioventrikulären (AV-) Leitungsstörungen begleitet sein, jedoch ist die Studienlage diesbezüglich spärlich.

Sutton et al. [2] berichteten 1986 in einem Literatur-Review über den Verlauf von insgesamt 1808 Sinusknotensyndrom-Patienten, von denen 16,6 % AV-Blockierungen zum Zeitpunkt der Diagnose aufwiesen. Während eines medianen Beobachtungszeitraumes von 34,2 Monaten bei 1395 Patienten betrug die Inzidenz für AV-Blockierungen 8,4 %. Die Entwicklung einer binodalen Erkrankung bei Sinusknotensyndrom ist in der Regel ein langsamer Prozess.

Brandt et al. [3] deckten während eines Beobachtungszeitraums von 60 Monaten eine Inzidenz von hochgradigem AV-Block von 8,5 % (1,8 %/Jahr) auf. Bei gleichzeitig bestehendem bifaszikulärem oder komplettem Schenkelblock vervierfachte sich das Risiko für hochgradige AV-Blockierungen. Nach Abzug der Patienten mit vorbekannter intraventrikulärer Leitungsstörung verblieb eine jährliche Inzidenz von hochgradigem AV-Block von 1,2 %.

In einem 28 Studien umfassenden Review von Rosenqvist und Obel [4] wird eine jährliche AV-Block-Inzidenzrate von 0,6 % angegeben. In einer weiteren Studie von Rosenqvist aus dem Jahr 1986 entwickelten 4 % der mit einem AAI(R)-Schrittmacher versorgten Patienten zweitgradige AV-Blockierungen [5].

Hayes und Furman [6] konnten bei 2 von 58 Patienten (3,4 %) sekundäre AV-Blockierungen nach 23 Monaten AAI-Stimulation nachweisen.

In einer retrospektiven Beobachtungsstudie bei Sinusknotenpatienten und implantiertem AAI-Schrittmacher machte eine jährliche AV-Block-Inzidenz von 1,7 % Aufrüstungsoperationen mit einer ventrikulären Sonde erforderlich [7].

In einer prospektiven Studie von Andersen et al. [8] zum Verlauf der AV-Leitung bei Sinusknotensyndrom waren bei 0,6 %/Jahr Aufrüstungsoperationen um eine ventrikuläre Sonde nach Entwicklung zweit- und drittgradiger AV-Blockierungen notwendig, wobei die Hälfte der Patienten bereits zum Implantationszeitpunkt einen Rechtschenkelblock aufwiesen.

Die oben genannten historischen Veröffentlichungen berichten eine niedrige jährliche Inzidenz von um 1 % benötigter Aufrüstungsoperationen von AAI(R) zu DDD(R) infolge symptomatischer sekundärer AV-Blockierung. Verlässliche und valide Informationen über die tatsächliche Inzidenz sekundär gestörter AV-Überleitung bei Sinusknotendysfunktion über einen längeren Zeitraum sind bisher nicht verfügbar, da konventionelle Zweikammer-Schrittmacher keine Dokumentation von AV-Block-Episoden ermöglichen.

1.2.2 Ätiologie und Pathophysiologie

Das Sinusknotensyndrom ist eine Erkrankung des älteren Menschen. Selten tritt es auch familiär gehäuft auf [9], wobei diese Form wiederum oftmals mit AV-Leitungsstörungen assoziiert ist [9, 10, 11].

Der Sinusknotendysfunktion liegen vielfältige Ursachen zu Grunde, sowohl auf zellulärer Ebene, als auch von Seite der Perfusion. So kann es infolge altersbedingter degenerativer Veränderungen zu einer Fibrosierung und Fetteinlagerung nahe des Sinusknotens kommen [12, 13]. Durch die zellgeometrische Veränderung kann die Erregungsausbreitung innerhalb des Sinusknoten (Sinusarrest) oder vom Sinusknoten zum Vorhofmyokard (SA-Blockierungen) gestört sein.

Im Rahmen eines Myokardinfarktes kann bei Beteiligung der rechten Koronararterie eine ischämisch bedingte Funktionsstörung oder ein Funktionsverlust des Sinusknoten resultieren [14].

Im Rahmen einer systemischen Amyloidose mit Herzbeteiligung zeigen sich neben häufigen atrioventrikulären und intraventrikulären Leitungsstörungen auch symptomatische Sinusknotenfunktionsstörungen infolge amyloider Infiltrationen von Sinusknotenzellen. Bei der Polyneuropathie-Form der familiären systemischen Amyloidose kann die Beteiligung des autonomen Nervensystems des Herzen ein symptomatisches Sinusknotensyndrom verursachen [15].

Ebenso können herzchirurgische Eingriffe, Kardiomyopathien und kongenitale Herz-erkrankungen degenerative Veränderungen zur Folge haben.

Ergänzend ist zu erwähnen, dass auch eine Reihe äußerer Faktoren das Entstehen eines Sinusknotensyndroms begünstigen, wobei es sich hierbei nicht um das Sinusknotensyndrom im engeren Sinn handelt. Hierzu zählt die Medikation mit Betablockern, Digitalisglykosiden, Kalzium-Antagonisten, Amiodaron und sympathikolytische Antihypertensiva (Reserpin, Clonidin) [16, 17].

1.2.3 Diagnostik

Die Diagnose Sinusknotendysfunktion ist symptomatischen therapiebedürftigen Formen von Bradykardie vorbehalten und wird gegen, vor allem gelegentlich unter vagaler Betonung auftretende, asymptotische Bradykardien abgegrenzt.

Zuerst bedarf es einer gründlichen Anamnese mit Augenmerk auf Symptome zerebraler Minderperfusion wie Schwindel, Präsynkopen, Synkopen oder bradykarder Herzinsuffizienz (Schwäche, Müdigkeit). Danach erfolgt die apparative Diagnostik in Form von Ruhe-, Langzeit- oder Belastungs-EKG. Dabei kann auch die Verwendung von subkutan implantierbaren Ereignisrekordern bei persistierenden Beschwerden und frustraner Diagnostik zielführend sein bei der Detektion symptomatischer Arrhythmien. Über das Vorliegen einer chronotropen Inkompetenz bei Sinusbradykardie gibt die ergometrische Untersuchung Aufschluss. Letztlich ist die Herstellung einer Symptom-Rhythmus-Korrelation ausschlaggebend für die Diagnosestellung.

EKG-basierte Rhythmusdiagnosen

— Sinusbradykardie:

Herzfrequenz $< 60/\text{min}$ mit beginnender Symptomatik meist ab Frequenzen $< 40/\text{min}$ oder fehlendem Frequenzanstieg unter Belastung mit Maximalfrequenzen < 100 bis $110/\text{min}$ (chronotrope Inkompetenz).

— SA-Block I°:

Im Oberflächen-EKG nicht zu erkennende verlängerte sinuatriale Leitungszeit.

— SA-Block II° Typ I (Wenckebach):

Verkürzung der PP-Intervalle (Intervall zwischen dem Beginn zweier konsekutiver P-Wellen) bis zum Ausfall einer Vorhofaktion, wobei die Pause bis zur nächsten Vorhofaktion kürzer als das Doppelte des vorangegangenen PP-Intervalls ist ($P_1P_2 > P_2P_3$, $P_3P_4 < 2 \times PP$).

— SA-Block II° Typ II (Mobitz):

Ausfall einer Vorhofaktion bei davor konstanten PP-Intervallen; die Pause bis zur nächsten Vorhofaktion beträgt das Doppelte des vorangegangenen PP-Intervalls ($P_1P_2 = P_2P_3$, $P_3P_4 = 2 \times PP$)

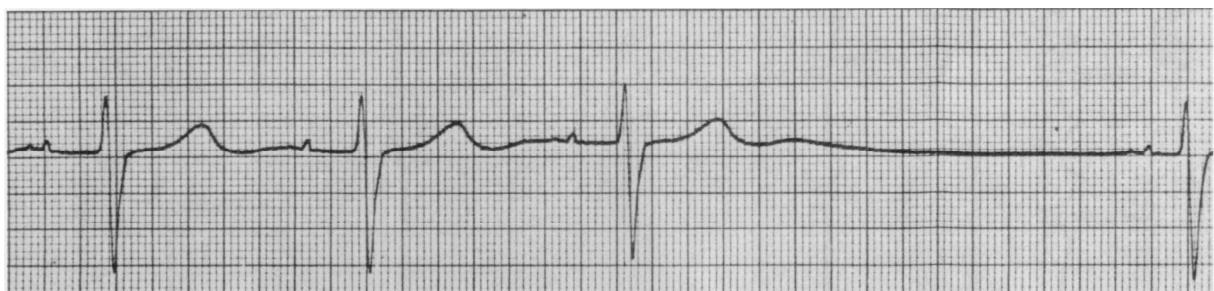


Abbildung 1: SA-Block II° Typ II (Mobitz)

— **SA-Block III° bzw. Sinusarrest:**

Vollständiger Ausfall der sinuatrialen Leitung. In Abbildung 2 zeigen sich fehlende sinusrhythmische Vorhofaktionen und fehlendes Einsetzen eines tiefergelegenen Ersatzzentrums für mehrere Sekunden mit wenig später erkennbarem Wiedereinsetzen eines Sinusrhythmus. Andernfalls führt die anhaltende Asystolie zur Synkope (Morgagni-Adams-Stokes-Attacke-Anfall).



Abbildung 2: SA-Block III° bzw. Sinusarrest

— **Bradykardie-Tachykardie-Syndrom (BTS):**

In Abbildung 3 wiedergegebenes Vorhofflattern (Pfeile) mit wechselnder AV-Überleitung. Aufgrund der typischerweise stark verlängerten Sinusknotenerholungszeit kommt es bei spontaner Terminierung der atrialen Tachyarrhythmiephase zu einer langanhaltenden Asystolie (etwa 3 Sekunden und 5 Sekunden mit schließlich sich einstellendem Sinusrhythmus). Präautomatische Pausen sind oftmals ursächlich für Synkopen.

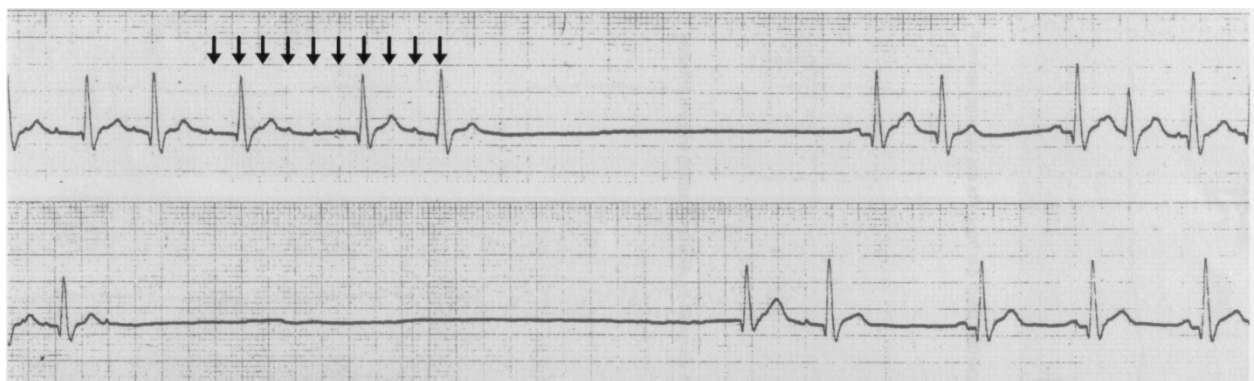


Abbildung 3: Bradykardie-Tachykardie-Syndrom (BTS)

1.3 Herzschrittmachertherapie zur Therapie gestörter Erregungsbildung und Erregungsleitung

Als am 08. Oktober 1958 durch die Schweden Åke Senning und Rune Elmqvist erstmalig einem Menschen ein Herzschrittmacher implantiert wurde [18], lag das Hauptaugenmerk der Therapie vor allem in der Absicherung symptomatischer Bradykardien oder von Asystolie. Seit diesen Anfängen drückt sich der wachsende technische Fortschritt zum einen in einer deutlichen Reduktion von Aggregatgröße und -gewicht aus, und zum anderen in der Weiterentwicklung von Stimulationsarten und deren Optimierung mit dem Ziel der Bewerkstelligung einer möglichst physiologischen Erregungsausbreitung. Ausgehend vom anfänglich reinen antibradykarden Schutz mittels Kammerstimulation, ungeachtet von Eigenaktionen, vollzog sich diese Entwicklung über die Einführung von Vorhofschriltmachern mit Stimulations- und Wahrnehmungsfunktion [19], frequenzadaptiven Systemen [20] bis hin zur Etablierung der atrioventrikulären Zweikammer-Schrittmachertherapie mit optimierten atrioventrikulären (AV-) Sequenzen [21] der kardialen Erregung. Ziel war die Annäherung an einen möglichst physiologischen Erregungsablauf.

1.3.1 Schrittmacherfunktionsmodi

Die Schrittmacher-Elektroden sind in der Lage, fortlaufend intrinsische Signale bei Eigenaktion und extrinsische stimulierte Signale wahrzunehmen. Zum anderen verfügen sie über die Möglichkeit zur elektrischen Impulsabgabe an das sie umgebende Myokard (Stimulation). Je nach Betriebsart erfolgt diese Stimulation getriggert, inhibiert oder beides.

Bei der inhibierten Stimulation wird der Schrittmacher durch Wahrnehmung von Herzeigenaktivität vor Ablauf eines programmierbaren Basisintervalls, inhibiert und „beobachtet“ lediglich die elektrischen Signale der jeweiligen Kammer. Der Ausfall von Eigenaktivität nach Verstreichen des Basisintervalls löst die Abgabe eines elektrischen Impulses mittels der jeweiligen Elektrode aus.

Bei der getriggerten Stimulation löst jedes wahrgenommene oder stimulierte Signal den Start eines Zeitintervalls aus, an dessen Ende auf der jeweiligen Ebene (atrial oder ventrikulär) stimuliert wird, ohne Inhibition bei Eigenaktivität. Bei Zweikammer-Schrittmachern im DDD-Modus triggern somit atrial wahrgenommene oder stimulierte Ereignisse den Start eines atrioventrikulären Zeitintervalls, bei Ablaufen dessen

ventrikulär stimuliert wird, sofern innerhalb des Zeitfensters keine ventrikuläre Eigenaktion stattfindet (dann Inhibition). Somit können Zweikammer-Schrittmacher bei Programmierung sinnvoller AV-Sequenzen eine der physiologischen Reizleitung nahe kommende AV-Sequenz gewährleisten. Die inhibierte Vorhofstimulation (AAI) ermöglicht bei intakter AV-Leitung die natürliche atrioventrikuläre und interventrikuläre Erregungssequenz.

Zur Anpassung der Herzfrequenz an Belastungssituationen (Frequenzadaptation) besitzen die meisten Schrittmacher heutzutage Sensoren um körperliche Aktivität zu erfassen und dementsprechend die Schrittmachergrundfrequenz übergangsweise zu steigern. Häufig werden Beschleunigungssensoren (Akzelerometer) verwendet. Weniger verbreitete Messmethoden bestehen u. a. in der impedanzbasierten Messung des Atemminutenvolumens und der Erfassung der Variabilität des QT-Intervalls.

Aus dem verwendeten Schrittmachersystem (Einkammer-, Zweikammersystem) und programmierter Funktion und Betriebsart leiten sich die Bezeichnungen der unterschiedlichen Stimulationsmodi anhand des revidierten NASPE/BPEG-Codes ab [22] (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Stimulationsmodi laut dem revidierten NASPE/BPEG-Code

Ort der Stimulation	Ort der Wahrnehmung	Betriebsart	Frequenzadaptation	Multifokale Stimulation
0 = keine	0 = keine	0 = keine	0 = keine	0 = keine
A = Atrium	A = Atrium	T = getriggert	R = Rate modulation	A = Atrium
V = Ventrikel	V = Ventrikel	I = inhibiert		V = Ventrikel
D = Dual A+V	D = Dual A+V	Dual = T+I		D = Dual A+V
S = single (A oder V)	S = single (A oder V)			

1.3.2 Indikation zur Schrittmachertherapie bei Sinusknotendysfunktion

Die Indikationsstellung zur Schrittmacher-Implantation bei Sinusknotenpatienten erfolgt in erster Linie symptomabhängig. Besteht eine Korrelation zwischen oben genannter Symptomatik (Schwindel, Präsynkopen, Synkopen) und elektrokardiografischen Befunden aus Ruhe-, Langzeit- oder Belastungs-EKG (Bradykardie, SA-Blockierung, BTS), ist ein zu Grunde liegendes Sinusknotensyndrom sehr wahrscheinlich.

Laut den aktuellen „Leitlinien zur Herzschrittmachertherapie“ [23] der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie — Herz- und Kreislaufforschung e. V. (DGK) aus dem Jahr 2005 liegen folgende Empfehlungs- und Evidenzgrade für die Schrittmachertherapie bei der Sinusknotenerkrankung vor:

Klasse I

Sinusknotenfunktionsstörung (z. B. Herzfrequenz $< 40/\text{min}$, Pausen > 3 Sekunden), spontan oder infolge einer erforderlichen Medikation mit **eindeutigem Zusammenhang** zur klinischen Symptomatik, inklusive der symptomatischen chronotropen Inkompetenz [Evidenzniveau C].

Klasse IIa

Sinusknotenfunktionsstörung (z. B. Herzfrequenz $< 40/\text{min}$, Pausen > 3 Sekunden), spontan oder infolge einer erforderlichen Medikation mit **vermutetem Zusammenhang** zur klinischen Symptomatik [Evidenzniveau C].

Klasse IIb

Chronische Herzfrequenzen $< 40/\text{min}$ oder längere asystolische Pausen (> 3 Sekunden) außerhalb von Schlafphasen bei herzkranken Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion [Evidenzniveau C].

(Definition Empfehlungsgrad [23]:

- II. Evidenz oder allgemeine Übereinkunft, dass eine Therapieform oder eine diagnostische Maßnahme effektiv, nützlich oder heilsam ist.
- II. Widersprüchliche Evidenz und/oder unterschiedliche Meinungen über den Nutzen/die Effektivität einer Therapieform oder einer diagnostischen Maßnahme.
 - Ila. Evidenzen/Meinungen favorisieren den Nutzen bzw. die Effektivität einer Maßnahme.
 - IIb. Nutzen/Effektivität einer Maßnahme ist weniger gut durch Evidenzen/Meinungen belegt.

Definition Evidenzniveau [23]:

- A. Die Empfehlung wird mindestens durch zwei randomisierte Studien gestützt.
- B. Die Empfehlung wird durch eine randomisierte Studie und/ oder eine Metaanalyse nicht-randomisierter Studien gestützt.
- C. Konsensus-Meinung von Experten, basierend auf Studien und klinischer Erfahrung.)

1.3.3 Schrittmacher-Systemwahl bei symptomatischer Sinusknotendysfunktion

Seit Beginn der Datenerhebung des Deutschen Herzschrittmacherregisters 1982 hat sich die Anzahl an Schrittmacher-Operationen in Deutschland beinahe verachtfacht – von 12312 auf 95671 im Jahre 2008 (davon 67689 Neu/Erstimplantationen, 16080 Aggregatwechsel und 11902 Revisionen/Systemwechsel/Explantationen) [24, 25]. Mittlerweile führt jedes zweite Krankenhaus in Deutschland Schrittmacher-Operationen durch.

Laut Deutschem Herzschrittmacher-Register [24] stellte das Sinusknotensyndrom mit 36,2 % aller Indikationen den häufigsten Anlass zur Schrittmacherversorgung im Jahr 2008 dar, gefolgt von AV-Block III° (25,3 %). Dabei machten die Zweikammer-Schrittmachersysteme (DDD) mit 87,9 % den überwiegenden Teil beim Sinusknoten-

syndrom aus, gegenüber der reinen Vorhofstimulation (AAI) mit 1,4 % und der reinen Kammerstimulation (VVI) 10,2 % [24]. Sinusknotendysfunktion mit gleichzeitig bestehenden AV-Blockierungen machten 18,2 % aller Schrittmacherindikationen aus [24].

Die Sorge um das Auftreten sekundärer AV-Leitungsstörungen im Verlauf eines Sinusknotensyndroms spiegelt sich auch in einer über die letzten Jahre (2006 bis 2008) abnehmenden Anzahl von implantierten AAI- (-1,1 %) und VVI-Systemen (-2,7 %) bei gleichzeitigem Anstieg der Verwendung von Zweikammer-Schrittmachern (+4,2 %) bei diesem Krankheitsbild wieder. Die Schrittmacher-Therapie kann bei der Sinusknotendysfunktion die Symptomatik mildern bzw. beheben und zur Verbesserung der Lebensqualität beitragen.

1.3.4 Aktuelle Weiterentwicklung der Schrittmachertherapie

Mit Weiterentwicklung der technischen Möglichkeiten in der Schrittmachertherapie erstreckt sich die Indikationsstellung auch nicht mehr nur auf eine Vielzahl von bradykarden Herzrhythmusstörungen, sondern hat sich mit der biventrikulären Stimulation auch auf die symptomatische Therapie bei schwerer Herzinsuffizienz ausgeweitet:

Seit 2005 besteht für Herzinsuffizienz-Patienten mit stark eingeschränkter Pumpfunktion und schenkelblockbedingter ventrikulärer Dyssynchronie eine Klasse I A -Indikation für biventrikuläre Stimulation [23, 26, 27]. Die so angewandte atriobiventrikuläre Schrittmacherstimulation wird als kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) bezeichnet. Es konnte gezeigt werden, dass bei geeigneten Patienten unter vorhofsynchronisierter biventrikulärer Schrittmacherstimulation die Herzinsuffizienz-assoziierte Mortalität signifikant gesenkt wird [28, 29, 30, 31]. Zudem ließ sich sowohl eine Besserung der Symptomatik, der körperlichen Belastbarkeit [28, 29, 30, 31] als auch echokardiografisch eine Verbesserung der Pumpfunktion, Verminderung von Mitralinsuffizienz und Hospitalisationsrate [28, 29], sowie Abnahme der LV-Volumina und eine Verkürzung der QRS-Dauer [29] feststellen. Angesichts der eindeutigen Datenlage in Bezug auf die Vorzüge biventrikulärer und Nachteile rechtsventrikulär apikaler Stimulation wird aktuell die biventrikuläre Stimulation auch als therapeutische Modalität für Patienten mit komplettem AV-Block evaluiert [32].

Für Patienten mit symptomatischer Sinusknotendysfunktion ist die antibradykarde Schrittmachertherapie seit langem etabliert. Um die gestörte Automatie des Sinusknoten als natürlichen Schrittmacher zu ersetzen, kann ein Vorhof-Schrittmacher (AAI(R)) implantiert werden, was jedoch eine intakte AV-Leitung voraussetzt. Da entsprechend historischen Veröffentlichungen ein nicht unbeträchtlicher Anteil der Patienten mit Sinusknotendysfunktion im Laufe seines Lebens eine weitere Verschlechterung der Reizleitung im Sinne einer binodalen Erkrankung erfährt [2, 3, 4, 6, 7, 8] werden häufig vorsorglich in den USA [33] und den meisten europäischen Ländern [24, 34, 35] Zweikammerschrittmacher (DDD(R)) implantiert um für den Fall von unvorhergesehenen AV-Blockierungen oder langsam übergeleitetem Vorhofflimmern eine antibradykarde Absicherung der Kammer zu gewährleisten.

Da es mit traditionellen DDD(R)-Schrittmacher schwierig ist, rechtsventrikuläre Stimulation nach einem atrial stimulierten Ereignis zu vermeiden, selbst wenn ein normal langes PQ-Intervall im Oberflächen-Elektrokardiogramm (EKG) vorliegt [36], resultieren in der Regel unnötig hohe ventrikuläre Stimulationsanteile, was in mehreren randomisierten Studien zu Schrittmacher-Therapie bei Sinusknotensyndrom [37, 38, 39] nachgewiesen werden konnte. Höchstwahrscheinlich stellt diese häufige rechtsventrikuläre Stimulation eine Überbehandlung dar. Mehrere randomisierte Studien verweisen auf die nachteiligen Konsequenzen der Ventrikelstimulation hinsichtlich des atrialen Remodellings [40], der Inzidenz atrialer Tachyarrhythmien (AT) [41,42] und einer vermehrten Manifestation von Herzinsuffizienzsymptomen [37, 43, 44, 45].

Daher gelten die Bestrebungen der letzten Jahre einer weiteren elektromechanischen Optimierung der Schrittmacher-Therapie. Die Firma Sorin – ELA Medical brachte in diesem Zusammenhang 2003 einen Zweikammerschrittmacher auf den Markt, der über einen bedarfsgerechten bidirektionalen AAI(R)-DDD(R)-Umschaltalgorithmus (AAIsafeR™) zur aktiven Vermeidung unnötiger rechtsventrikulärer Stimulation verfügt. Überdies ist der Schrittmacher in der Lage AV-Block-Episoden zu quantifizieren. Erstmals macht dieser Schrittmacher auch Speicherelektrogramme von AV-Block-Episoden verfügbar, anhand derer eine gerätebasierte verlässliche prospektive Analyse der spontanen Variation und des natürlichen Verlaufs der AV-Überleitung bei Sinusknotensyndrom-Patienten möglich wird.

1.3.5 Prognose von Patienten mit Sinusknotendysfunktion

Die Lebensdauer von Sinusknotensyndrom-Patienten unterscheidet sich nicht signifikant von der Normalbevölkerung [46] in dieser überwiegend älteren Population.

Ältere Studien von Hayes [6] und Brandt [3] zeigten keinen Unterschied in den Überlebensraten zwischen Sinusknotensyndrom-Patienten unter Schrittmacher-Therapie und der Allgemeinbevölkerung nach einem, 5 und 10 Jahren [3].

Menozzi et al. fanden in einer prospektiven Studie zu unbehandelten Sinusknotensyndrom-Patienten Alter, den linksventrikulären enddiastolischen Durchmesser (LVEDD) und die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) als unabhängige Prädiktoren kardiovaskulärer Ereignisse [47]. Vor allem kardiovaskuläre Begleiterkrankungen beeinflussen das Langzeitüberleben nach Schrittmacher-Implantation negativ [48].

Angesichts fehlender konsistenter Hinweise auf eine Prognoseverbesserung nach Schrittmacher-Implantation, wird bei diesem Krankheitsbild die Schrittmachertherapie symptomgeleitet indiziert und ist bei fehlender Symptomatik zunächst eine abwartende Haltung gerechtfertigt.

2 ZIELSETZUNG

Die vorliegende trizentrische retrospektive Beobachtungsstudie beurteilt mittels elektrogrammbasierter Analyse die Inzidenz und die mögliche klinische Relevanz sekundärer AV-Blockierungen bei symptomatischen Sinusknotensyndrom-Patienten unter Therapie mit dem AAsafeR-Modus, einem bidirektionalen AAI(R)-DDD(R)-Umschaltmodus. Zusätzlich wird das Auftreten von Vorhoffarrhythmien dokumentiert und im Hinblick auf die Assoziation mit potentiell ursächlichen Faktoren untersucht.

Die Arbeit soll hierdurch einen Beitrag zur Optimierung der Schrittmachertherapie bei Sinusknotendysfunktion und insbesondere zur Beurteilung der Rolle ventrikulärer Stimulation und ventrikulärer Stimulationsvermeidung leisten.

3 METHODEN

3.1 Studienpatienten

Insgesamt wurden 58 Patienten von drei verschiedenen implantierenden Einrichtungen in Berlin (Charité, Campus Virchow-Klinikum, medizinische Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie; DRK-Krankenhaus Westend, Kardiologie; Medizinisches Versorgungszentrum Schade/Stolz/Pötsch) in diese Studie eingeschlossen. Einschlusskriterien war eine Schrittmacherindikation basierend auf einem symptomatischen Sinusknotensyndrom entsprechend den aktuellen Leitlinien [23]. Zulässig war ein maximal erstgradiger vorbekannter AV-Block zum Implantationszeitpunkt. Patienten mit vorbestehenden intermittierenden oder permanenten höhergradigen AV-Blockierungen (AV-Block II°, III°) zum Implantationszeitpunkt wurden ausgeschlossen. Intraventrikuläre Leitungsstörungen, bradykardisierende Medikation sowie anderweitige kardiale oder internistische Vorerkrankungen waren keine Ausschlusskriterien.

Allen Patienten war in den Jahren 01/2005 bis 09/2007 ein Zweikammer-Schrittmachersystem (Sorin Symphony DR 2550™) implantiert worden, welches über den AAIsafeR™-Modus (einen AAI(R)-DDD(R)-Umschaltalgorithmus zur aktiven Vermeidung unnötiger Kammerstimulation) verfügt. Bei allen Patienten wurden vor der Implantation ein Ruhe-EKG und ein transthorakales Routine-Echokardiogramm durchgeführt. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung von 05/2007 bis 03/2008 wurden echokardiographische und elektrokardiographische Daten in einem anonymisierten Erhebungsbogen zusammen mit Alter, Geschlecht, der Begleitmedikation, bekannten kardiovaskulären Vorerkrankungen und dem Implantationsgrund dokumentiert.

3.2 Schrittmachersystem und gerätebasierte Rhythmusklassifikation

Zum Einsatz kam ein Schrittmacher-Modell der Firma Sorin – ELA Medical. Es handelte sich um den Zweikammerschrittmacher mit der Bezeichnung „Symphony DR 2550™“ (Abbildung 4) welcher mit dem „AAIsafeR™“-Betriebsmodus bestückt ist. Die Auswahl der atrialen und ventrikulären Schrittmachersonden blieb dem jeweiligen Implantateur überlassen. Allerdings wurden bei allen Patienten bipolare Vorhofsonden implantiert. Nach Implantation wurden die Schrittmacher des Symphony DR™-Modells im „AAIsafeR“-Modus programmiert.



Abbildung 4: Symphony DR 2550TM Zweikammerschrittmacher-Modell von Sorin – ELA Medical (Maße 53,1 mm × 36,2 mm × 6,4 mm, Gewicht 24 g, Volumen 10,5 cm³)

Als frequenzadaptives Schrittmacher-System erhöht der Symphony DR 2550TM-Schrittmacher bei Auftreten von körperlicher Belastung die programmierte Grundfrequenz auf eine programmierbare Stimulationsfrequenz. Die Messung der körperlichen Aktivität erfolgt mit Hilfe eines Akzelerometers und piezoelektrischer Kristalle, welche durch körperliche Aktivität erzeugte Beschleunigung wahrnehmen.

3.2.1 Funktionsweise des AAIsafeR-Betriebsmodus

Im Jahr 2003 wurde gemeinsam mit der Markteinführung des Symphony DR™ der weltweit erste AAI(R)-DDD(R)-Wechselmodus zur Minimierung unnötiger Kammerstimulation vorgestellt. Zunächst war dieser Modus auf den europäischen Markt beschränkt. Die Zulassung durch die amerikanische „Food and Drug Administration“ (FDA) folgte im Jahr 2005.

Während des AAIsafeR-Modus kommt prinzipiell ein reiner Vorhofstimulationsmodus (AAI(R)) zur Anwendung, wobei der Kammerkanal jedoch kontinuierlich beobachtet wird. Der Algorithmus bewirkt Umschaltungen zwischen dem AAI(R)-Modus und DDD(R)-Modus (Zweikammerstimulationsmodus) entsprechend der beobachteten Alterationen der AV-Überleitung. Der Modus verwendet vier verschiedene Kriterien (Pausen-, AV-Block I°-, AV-Block II°-, AV-Block III°-Kriterium), welche unterschiedliche Ausprägungen von AV-Leitungsstörungen widerspiegeln. Hierbei orientiert sich der Algorithmus an Intervallen zwischen atrial stimulierten oder wahrgenommenen Ereignissen und ventrikulär wahrgenommenen Ereignissen. Falls entsprechend der vier erwähnten Kriterien eine Beeinträchtigung der AV-Leitung dokumentiert wird, erfolgt eine Umschaltung in den DDD(R)-Modus.

Die antibradykarde Konfiguration definiert zur Detektion der unterschiedlichen Manifestationsformen einer gestörten AV-Leitung, welche einen Modus-Wechsel von AAI(R) zu DDD(R) veranlassen, die folgenden Kriterien:

AV-Block I°-Kriterium

Das AV-Block I°-Umschaltkriterium ist erfüllt, wenn das Zeitintervall zwischen atrial wahrgenommenen oder atrial stimulierten Ereignissen und ventrikulär wahrgenommenen Ereignissen eine vordefinierte Grenze während sieben konsekutiver Zyklen überschreitet (Abbildung 5).

Das maximal tolerierte Zeitintervall für dieses Kriterium kann auf Werte zwischen 350 ms und 450 ms programmiert werden.

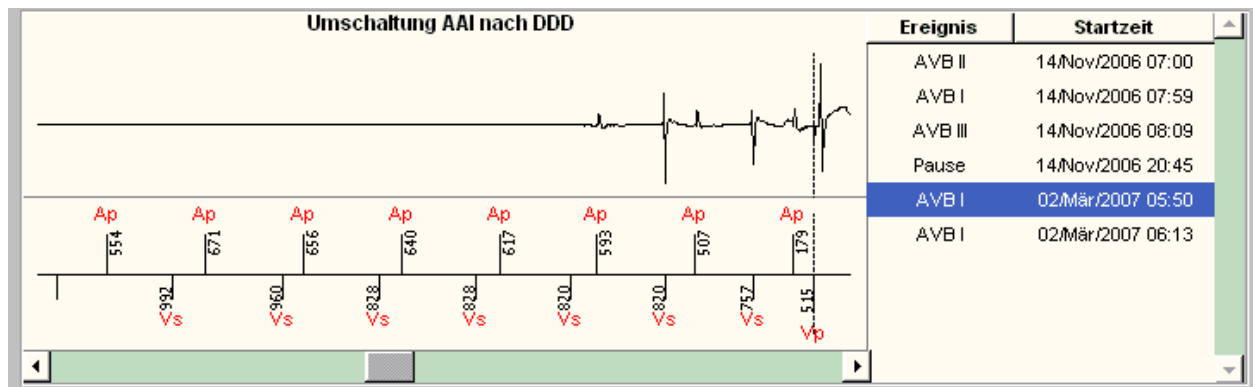


Abbildung 5: AV-Block I°.

Unter atrialer Stimulation (Ap) auftretende lange konsekutive AV-Delays zwischen 507 ms und 671 ms bewirken nach dem 7. Zyklus infolge die Umschaltung von AAI(R) in DDD(R) entsprechend dem AV-Block I°-Kriterium. Dementsprechend erfolgt anschließend an die 8. Vorhofstimulation dann Ventrikelstimulation (Vp) nach dem im DDD(R)-Modus programmierten AV-Intervall.

AV-Block II°-Kriterium

Das AV-Block II°-Umschaltkriterium ist erfüllt, wenn nach drei von insgesamt 12 konsekutiven atrial wahrgenommenen oder atrial stimulierten Ereignissen keine ventrikuläre Eigenaktion wahrgenommen wird. Der Algorithmus berücksichtigt hierbei das Phänomen, dass vorzeitig auftretende supraventrikuläre Extrasystolen nicht selten auf refraktäre AV-Leitungsstrukturen treffen und verzögert oder gar nicht übergeleitet werden, ohne dass dem pathologische Bedeutung zukommt. Um der weniger relevanten Blockierung dieser Extrasystolen Rechnung zu tragen, werden atrial wahrgenommene Ereignisse mit einer Zykluslänge von weniger als 75 % (verglichen mit dem zu Grunde liegenden Rhythmus) als supraventrikuläre Extrasystolen gewertet und im Falle ausfallender Überleitung nicht in den Ereigniszähler für die Umschaltung einbezogen.

AV-Block III°-Kriterium

Das AV-Block III°-Umschaltkriterium ist erfüllt, wenn auf zwei konsekutive atrial wahrgenommene oder atrial stimulierte Ereignisse keine ventrikulär wahrgenommene Aktion folgt (Abbildung 6).

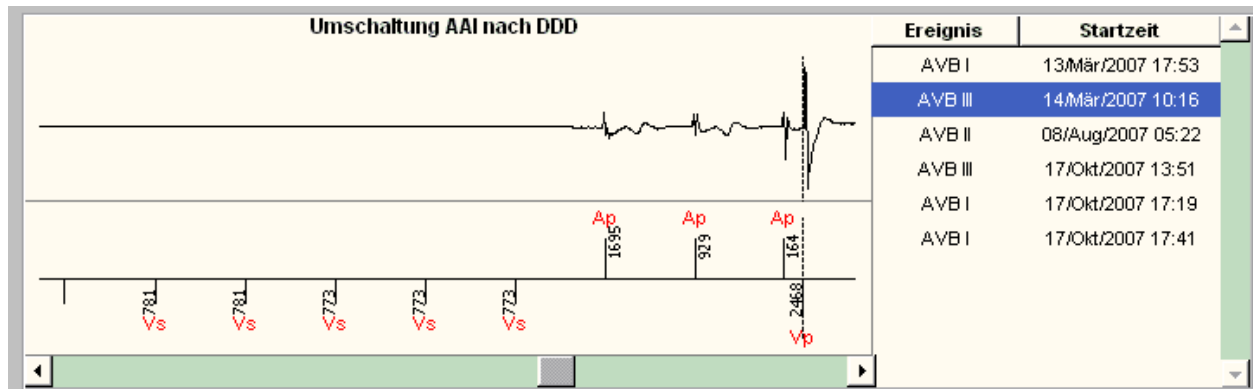


Abbildung 6: Umschaltung nach dem AV-Block III°-Kriterium.

Im Anschluss an ventrikuläre Eigenaktionen ohne dokumentierte Vorhofaktivität (am ehesten Ausblendung von Vorhofeigenaktionen durch atriales Blanking bei akzeleriertem Kammerrhythmus) folgt atriale Stimulation. Nachdem zwei konsekutive atriale Stimulationen nicht zu einer wahrgenommenen Kammerdepolarisation führen, erfolgt die Umschaltung in den Zweikammermodus mit nachgeführter Kammerstimulation.

Pausenkriterium

Die Umschaltung nach dem Pausenkriterium erfolgt bei Überschreitung einer programmierbaren Dauer ventrikulärer Asystolie unabhängig von der Beziehung atrialer und ventrikulärer Ereignisse zueinander. Die maximale programmierbare Pausendauer ist auf Werte zwischen 2 und 3 Sekunden programmierbar. Durch dieses Kriterium wird verhindert, dass – insbesondere bei langsamen atrialen Frequenzen – durch das AV-Block III°-Kriterium lange und möglicherweise symptomatische ventrikuläre Asystolien entstehen.

Rückschaltung von DDD(R) nach AAI(R)

Der Erkenntnis folgend, dass AV-Überleitungsstörungen bei Patienten mit primärer Sinusknotendysfunktion meist nur zeitweilig auftreten und daher Kammerstimulation wahrscheinlich nur vorübergehend angemessen ist, erfolgt die Modusumschaltung zwischen AAI(R) und DDD(R) in der AAISafeR-Betriebsart bidirektional.

Nach 100 elektrischen Herzzyklen in DDD(R) erfolgt ein Rückschaltversuch nach AAI(R). Hiernach werden unmittelbar erneut die oben beschriebenen Umschaltkriterien aktiv. Bei unverändertem Vorliegen eines Umschaltkriteriums wird die sofortige erneute Umschaltung in den DDD(R)-Modus veranlasst. Bei persistierendem AV-Block könnte hierdurch eine häufige und möglicherweise schlecht tolerierte „schaukelnde“ ständige bidirektionale Umschaltung zwischen AAI(R) und DDD(R) resultieren. Um dieses zu verhindern, verbleibt der Schrittmacher bis zum Folgetag um 8:00 Uhr im DDD(R)-Modus, wenn innerhalb einer Stunde die kumulative in DDD(R) verbrachte Zeit die Grenzmarke von 30 Minuten erreicht. Am Morgen des Folgetages um 8:00 Uhr unternimmt der Schrittmacheralgorithmus nochmals einen Rückschaltversuch nach AAI(R), um die Wiederherstellung der intrinsischen AV-Überleitung zu unterstützen. Wenn während dieser morgendlichen Überprüfung der Schrittmacher aufgrund des AV-Block- oder Pausenkriteriums erneut nach DDD(R) schalten muss, wird dieser Modus den gesamten laufenden Tag und die anschließende Nacht bis zur erneuten morgendlichen Überprüfung um 8:00 Uhr des nächsten Folgetages beibehalten.

3.2.2 Schrittmacherprogrammierung und Speicherauslesung

Die Programmierung der Schrittmacher nach Implantation sowie die Speicherstatistikenauslesung und Reizschwellentestung während der Follow-ups erfolgten mit dem Orchestra+™-Programmer von Sorin/ELA Medical (Abbildung 7).

Mittels einer elektromechanischen Wechselfeldspule wird der Kontakt zwischen dem Programmiercomputer und dem Schrittmacheraggregat hergestellt. Über diese telemetrische Verbindung kann der Schrittmacher dann abgefragt und programmiert werden.

Im Überblicksmenü sind die aktuelle Schrittmacherprogrammierung, Sondenimpedanzen, Laufzeitinformation, sowie atriale und ventrikuläre Anteile von Stimulation und Wahrnehmung dokumentiert. Über diverse Menüpunkte können technische Eigenschaften des Systems wie Reizschwellen und Wahrnehmungsschwellen erhoben werden und Modifikationen der Schrittmacherprogrammierung bewirkt werden.

Der Symphony DR-Schrittmacher verfügt über einen umfangreichen elektrogrammbasierten Speicher mit Daten zum Herzfrequenzverlauf, zu atrialen und ventrikulären Rhythmusstörungen, zu automatisiert über die Zeit gemessenen intrinsischen Signalamplituden und Leitungszeiten. Ebenfalls in diesem AIDA+ benannten Speicher sind detaillierte diagnostische Daten zu atrioventrikulären Überleitungsstörungen und Umschaltepisoden von AAI(R) nach DDD(R) dokumentiert. Die Dokumentation beinhaltet eine Auflistung mit Schweregradeinteilung und tageszeitlicher Zuordnung von AV-Leitungsstörungen, die eine Umschaltung von AAI(R) in DDD(R) veranlassen, und ermöglicht deren detaillierte Betrachtung und Beurteilung anhand von beispielhaft gespeicherten intrakardialen Elektrogrammen (IEGM). Insgesamt können unter dem AIDA+-Menüpunkt bis zu 31 gespeicherte Elektrogramme von AV-Block-Episoden mit Umschaltung in DDD(R), ModeSwitch-Episoden, atrialen Salven und ventrikulären Salven eingesehen werden.



Abbildung 7: Orchestra+™-Programmer von Sorin – ELA Medical

3.3 Verlaufsuntersuchungen

Routinemäßige Verlaufskontrollen wurden alle drei bis sechs Monate nach Implantation durchgeführt. Die Kontrollen beinhalteten die routinemäßige Überprüfung von Signalen, Impedanzen und Reizschwellen. Des Weiteren wurden gespeicherte Daten über die atriale und ventrikuläre Stimulationsverteilung, AT, Anzahl von ModeSwitch-Episoden [AAI(R) oder DDD(R) zu DDI(R)] infolge AT und die Anzahl von Umschaltepisoden von AAI(R) zu DDD(R) infolge einer Beeinträchtigung der intrinsischen AV-Leitung vom Schrittmacher-Speicher ausgelesen. Die Informationen wurden elektronisch im Schrittmacher-Programmer abgespeichert und auf einem fallbezogenen Formblatt (Case Report Form) dokumentiert.

3.4 Schrittmacherbasierte Auswertung intrakardialer AV-Delays

Verzögerungen zwischen atrial und ventrikulär wahrgenommenen Ereignissen (intrinsisch wahrgenommenes AV-Delay) und Verzögerungen zwischen atrial stimulierten und ventrikulär wahrgenommenen Ereignissen (intrinsisch stimuliertes AV-Delay) werden vom Schrittmacher in Form von Balkendiagrammen zusammengefasst.

Intrinsisch wahrgenommene AV-Delays von mehr als 359 ms und intrinsisch stimulierte AV-Delays oberhalb von 453 ms werden nicht numerisch dokumentiert, sondern als „> 359 ms“ bzw. „> 453 ms“ dokumentiert. Die individuell maximalen AV-Delays aller Patienten sowie der Anteil von Patienten mit AV-Delays oberhalb der Cut-Off-Werte (359 ms bzw. 453 ms) wurden ausgewertet.

3.5 AV-Block-Episoden – Schrittmacherbasierte Dokumentation

Der Symphony DR™-Schrittmacher zählt die Umschaltepisoden und ordnet sie einerseits nach dem triggernden AV-Block- oder Pausenkriterium, andererseits aber auch hinsichtlich des Auftretens bei körperlicher Belastung oder Ruhe.

Körperliche Aktivität findet laut Algorithmus ab dem Erreichen einer Herzfrequenz von 100/min statt. Zusätzlich erfolgt eine Zuteilung der Episoden zu Tag oder Nacht (22 Uhr bis 6 Uhr). Nächtliche Episoden untergehen keiner weiteren Klassifikation hinsichtlich Belastung oder Ruhe. Vom Schrittmacher können bis zu sieben AAI(R)- zu DDD(R)- Umschaltepisoden in Form von intrakardialen Elektrogrammen (IEGM) gespeichert und

nach Speicherauslesung betrachtet werden, wobei die ganze Bandbreite an stattgehabten AV-Leitungsstörungen, unabhängig von der Häufigkeit deren Auftretens, zur Ansicht dargeboten wird.

3.6 Validierung und Bewertung der AV-Block-Episoden

Bis zu sieben Umschaltepisoden wurden von jedem Patienten basierend auf den gespeicherten zugeordneten Elektrogrammen validiert. Angesichts der begrenzten Speicherkapazität konnte sich die Validierung nicht auf alle stattgefundenen AAI(R)- zu DDD(R)-Umschaltepisoden erstrecken. Es wurde zusätzlich der Versuch unternommen, die AV-Block-Episoden hinsichtlich ihrer möglichen klinischen Relevanz zu bewerten, da davon ausgegangen werden kann, dass nicht jede verlangsamte oder blockierte AV-Leitung in Ruhe oder während des Nachtschlafes zwingend als pathologisch und funktionell relevant zu bewerten ist.

Alle verfügbaren Umschaltepisoden wurden in Zusammenarbeit mit einem erfahrenen Schrittmacherexperten im Hinblick darauf validiert, ob die gespeicherten Elektrogramme artefaktfrei kardiale Aktionen abbildeten und die resultierende Sequenz von Signalen und Markern tatsächlich die vermutete AV-Überleitungsstörung darstellte.

Die potentielle klinische Relevanz von AV-Block-Episoden wurde anhand des Schweregrades der Überleitungsstörung und anhand des Auftretens in Ruhe oder unter Belastung bewertet. Beim Ausfall von zwei konsekutiven Überleitungen wurde a priori angenommen, dass diese Leitungsstörung aufgrund ihres Schweregrades potentiell klinisch relevant sei, auch wenn sie in Ruhe auftrat. Durch die Schrittmachersoftware wird körperliche Belastung unter Anwendung eines reinen – vermutlich eher unsensitiven – einfachen Herzfrequenzkriteriums definiert. Körperliche Aktivität wird vom Schrittmacheralgorithmus angenommen, wenn die Herzfrequenz 100/min erreicht. Im Rahmen der funktionellen Bewertung wurde davon ausgegangen, dass AV-Blockierungen unter Belastung eher als solche, die in Ruhe auftreten, zu relevanten Symptomen wie Belastungsintoleranz und Dyspnoe führen.

Im Rahmen der funktionellen Bewertung wurden daher valide Umschaltepisoden als potentiell relevant erachtet, sofern sie:

— das AV-Block III°-Kriterium (unabhängig vom Auftreten in Ruhe oder unter Belastung) erfüllten

oder wenn

— Umschaltungen nach dem AV-Block I°- oder AV-Block II°-Kriterium *unter Belastung* auftraten.

Erst- oder zweitgradige AV-Blockierungen in Ruhe wurden als klinisch weniger relevant angesehen und entsprechend klassifiziert.

3.7 Dokumentation und Validierung von atrialen Tachyarrhythmien

Der Symphony DRTM-Schrittmacher ist darüber hinaus in der Lage, bis zu 8 Elektrogramme von atrialen Tachyarrhythmien zu speichern. Bis zu 8 weitere Speicherepisoden beziehen sich auf Modusumschaltungen in die inhibierte Betriebsart DDI(R) (klassischer „Mode-Switch“) bei anhaltenden AT. Atriale Tachyarrhythmien sind durch den Gerätealgorithmus definiert als eine Reihe von vorzeitigen atrialen Aktionen, die in einem Vorzeitigkeitsfenster von weniger als 75 % verglichen mit dem zu Grunde liegenden Sinusrhythmus auftreten.

AT wurden bei jedem Patienten und jeder Verlaufskontrolle festgehalten und anhand der vorhandenen Elektrogramme im Hinblick auf das Vorhandensein von Artefakten oder sonstigen Fehlwahrnehmungen (z. B. Fernfeldsignalen) überprüft und so validiert. Die relative Prävalenz von AT wurde anhand der Daten des ModeSwitch-Zählers quantifiziert und als Minuten pro Tag (min/d) ausgedrückt.

3.8 Statistische Auswertung

Die Daten wurden mit Hilfe des Tabellenkalkulationsprogramms Microsoft Excel dokumentiert und anschließend nach entsprechender Dateikonversion mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS 12.0 ausgewertet.

Kategoriale Variablen (z. B. Geschlecht, Vorerkrankungen, Medikamente, Umschalt-Episoden) werden als absolute Zahlen und Prozentanteile wiedergegeben.

Kontinuierliche Variablen (Patientenalter, AV-Delays, ...) sind unter der Voraussetzung einer Normalverteilung als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. Die Normalverteilung wurde mit der Kolmogorov-Smirnov-Methode überprüft.

Eine Normalverteilung konnte für atriale und ventrikuläre Stimulationsprozentsätze, die Häufigkeit von AAI(R)-DDD(R)-Umschaltepisoden, die in AAI verbrachte Zeit, die Prävalenz von ModeSwitch-Episoden (Abbildung 8) und den Follow-up-Zeitraum nicht belegt werden. Dementsprechend werden diese Parameter mit den Maßen Median und Interquartilsabstand (1. Quartile – 3. Quartile) angegeben. Zur Auswertung der nicht normalverteilten Parameter wurden nichtparametrische Testverfahren (z. B. Mann-Whitney U-Test) angewandt. Normalverteilte Parameter wurden mit dem t-Test analysiert.

Korrelationen, die sich auf die vorgenannten nicht normalverteilten Parameter beziehen, wurden mittels Spearmans Rangkorrelationskoeffizienten (Spearmans ρ Koeffizient) untersucht, während lineare Korrelationen zwischen normalverteilten Parametern mit dem Pearsons Korrelationskoeffizient (r) überprüft wurden.

Multivariate Analysen zur Überprüfung von Einflussfaktoren auf die Anzahl von AAI(R)-DDD(R)-Umschaltungen und auf die kumulative AT-Prävalenz wurden nach dem allgemeinen linearen Modell durchgeführt. Hierbei wurden solche Parameter als Kovariate berücksichtigt, die in der univariaten Analyse mit einem p-Wert $\leq 0,2$ mit der abhängigen Variable assoziiert waren.

Ein p-Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant betrachtet.

4 ERGEBNISSE

4.1 Patientencharakteristika und Nachbeobachtungsdauer

Die demografischen und Ausgangskenndaten der Studienpopulation zum Implantationszeitpunkt und deren Begleitmedikation sind aus Tabelle 2 ersichtlich.

Die Verteilung der Geschlechter war annähernd ausgeglichen. Kardiovaskuläre Vorerkrankungen und Störungen wie arterielle Hypertonie und Vorhofflimmern waren in der Studienpopulation hochprävalent. Eine relevante Subgruppe litt an einer koronaren Herzkrankheit (KHK). Belastungsdyspnoe des Stadiums NYHA \geq II gab ein Viertel der Patienten zum Implantationszeitpunkt trotz überwiegend gut erhaltener linksventrikulärer Pumpfunktion an. Echokardiografische Hinweise für das Vorliegen einer linksventrikulären Hypertrophie, gemessen an der diastolischen interventrikulären Septumdicke, fanden sich bei der Hälfte der Patienten, von denen wiederum nur ein Patient auch im EKG Zeichen einer linksventrikulären Hypertrophie im Sinne eines positiven Sokolow-Lyon-Index aufwies. Der linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser (LVEDD) war mit durchschnittlich 48 ± 6 mm normal dimensioniert, während der linksatriale Durchmesser mit 42 ± 6 mm als Hinweis auf eine bei vielen Patienten vorhandene diastolische linksventrikuläre Dysfunktion leicht erweitert gefunden wurde. Die durchschnittliche P-Wellen-Dauer war passend zum echokardiographischen Befund grenzwertig lang, das mittlere PQ-Intervall und die QRS-Dauer lagen ebenfalls im oberen Normbereich. Die Weite des linken Ventrikels wies eine mäßig ausgeprägte, aber signifikante lineare Korrelation zur QRS-Dauer als Maß der ventrikulären Leitungszeit auf ($r = 0,28$; $p = 0,04$). Zusätzlich war der LVEDD auch signifikant mit der Weite des linken Vorhofs assoziiert ($r = 0,39$; $p = 0,004$). Ein Drittel der Patienten wies bereits vor Implantation eine verzögerte atrioventrikuläre Leitung im Sinne eines AV-Block I° auf.

Der mediane Nachbeobachtungszeitraum betrug 295 (136 – 522) Tage.

**Tabelle 2: Charakteristika der Studienpopulation zum Implantationszeitpunkt
(n = 58)**

Alter (Jahre)	70 ± 10
Männer (n/%)	28 / 48
Vorgeschichte von AT (n/%)	36 / 62
Arterielle Hypertonie (n/%)	43 / 74
Koronare Herzkrankheit (n/%)	16 / 28
Myokardinfarkt (n/%)	7 / 12
Herzklappenerkrankungen (n/%)	15 / 26
NYHA-Klasse ≥ II (n/%)	12 / 21
Diabetes mellitus (n/%)	10 / 17
NYHA = New York Heart Association; AT = atriale Tachyarrhythmie	

**Tabelle 3: Elektrokardiographische und echokardiographische Ausgangsparameter
(n = 58)**

EKG-Parameter	Vorbestehender AV-Block I° (n/%)	19 / 33
	Links- oder Rechtsschenkelblock (n/%)	8 / 14
	P-Wellen-Dauer (ms)	115 ± 24
	PQ-Zeit (ms)	184 ± 43
	QRS-Dauer (ms)	100 ± 19
	Herzfrequenz (min ⁻¹)	63 ± 17
	LVH (Sokolow-Lyon-Index ≥ 3,5 mV) (n/%)	3 / 5
Echokardiografische-Parameter	LVEF > 55 % (normal) (n/%)	49 / 85
	LVEF 45–55 % (leicht eingeschränkt) (n/%)	5 / 9
	LVEF 35–45 % (mäßig eingeschränkt) (n/%)	1 / 2
	LVEF < 35 % (stark eingeschränkt) (n/%)	1 / 2
	Linksventrikuläre Hypertrophie (n/%)	30 / 52
	LVEDD (mm)	48 ± 6
	LA-Diameter (mm)	42 ± 6
LVH = linksventrikuläre Hypertrophie; LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVEDD = linksventrikulärer enddiastolischer Diameter; LA = linksatrial		

4.2 Elektrokardiographische und klinische Schrittmacherindikation

Die Häufigkeitsverteilung von elektrokardiographischen und klinischen Merkmalen, die als Basis der Schrittmacherindikation dienten, sind in Tabelle 4 beschrieben. Im Studienkollektiv waren Synkopen das bei weitem führende klinische Symptom. Die Schrittmacherindikation fußte bei der großen Mehrzahl der Patienten auf einem symptomatischen Sinusarrest bzw. kompletten SA-Block, gefolgt von der Sinusbradykardie bei einem Drittel der Patienten. Am seltensten wurde ein Bradykardie-Tachykardie-Syndrom als Rhythmuskorrelat beschrieben.

Tabelle 4: Schrittmacher-Indikation (n = 58)

Leitsymptom (n/%)	Schwindel/Präsynkope	4 / 7
	Synkope	32 / 55
	Bradykarde Herzinsuffizienz	2 / 3
	Vor frequenzlimitierender Therapie	5
EKG-Diagnose (n/%)	Sinusbradykardie	18 / 31
	Sinusarrest/SA-Block III°	43 / 74
	BTS	10 / 17
BTS = Bradykardie-Tachykardie-Syndrom		

4.3 Medikamentöse Begleitbehandlung

Bei der medikamentösen Begleitbehandlung nach Implantation wurde – passend zum Muster der koprävalenten kardiovaskulären Erkrankungen – insbesondere eine besonders häufige Verordnung von Betablockern und Hemmern des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) dokumentiert. Digitalisglykoside und Amiodaron kamen trotz der hohen Prävalenz einer Vorgeschichte von AT nur bei wenigen Patienten zur Anwendung.

Tabelle 5: Medikation nach Schrittmacher-Implantation (n = 58)

Medikation (n/%)	Betablocker	40 / 69
	Kalziumkanalantagonisten	11 / 19
	Digitalisglykoside	5 / 9
	Amiodaron	2 / 3
	Klasse I-Antiarrhythmika	2 / 3
	ACE-Hemmer/ARB	40 / 69
	Statine	20 / 34

ACE = Angiotensin Converting Enzyme; ARB = Angiotensin II-Rezeptorblocker

4.4 Verteilung der atrialen und ventrikulären Stimulationsanteile und assoziierte Einflussfaktoren

Die Verteilung der Stimulationsanteile in Vorhof und Kammer ist aus Abbildung 8 ersichtlich. Beide Verteilungen weisen Maxima an den äußersten Rändern der Häufigkeiten auf. Atriale Stimulation trat bei einer großen Mehrzahl der Studienpatienten sehr häufig auf. Die mediane kumulative Prävalenz atrialer Stimulation lag bei 79 (43 – 93) %: statt.

Dagegen trat ventrikuläre Stimulation nur sehr selten auf und wurde bei der großen Mehrzahl der Patienten erfolgreich vermieden. Die kumulative Prävalenz rechtsventrikulärer Stimulation lag entsprechend bei median 0 (0 – 16) %.

Die im DDD(R)-Modus häufig zu findende Assoziation von atrialer und ventrikulärer Stimulation war in unserem Studienkollektiv unter dem AAI(R)-DDD(R)-Wechselmodus nicht nachweisbar. Atriale und ventrikuläre Stimulationsanteile waren nicht statistisch miteinander assoziiert (Spearman $\rho = 0,15$, $p = 0,27$). Es fand sich allerdings eine signifikante negative Assoziation zwischen dem atrialen Stimulationsanteil und der Ruheherzfrequenz vor der Schrittmacherimplantation ($\rho = -0,53$, $p < 0,001$).

Patienten mit vorbekanntem AV-Block I° und solche mit normaler PQ-Zeit unterschieden sich nicht signifikant im Hinblick auf den kumulativen atrialen Stimulationsanteil [bekannter AV-Block I°: 89 (36 – 97 %); kein vorbestehender AV-Block I°: 76 (73 – 90) %, $p = 0,54$].

Das kumulative Auftreten von ventrikulärer Stimulation unterschied sich dagegen signifikant bei Patienten mit und ohne initialem AV-Block I° [bekannter AV-Block I°: 1 (0 – 49 %); kein vorbestehender AV-Block I°: 0 (0 – 2) %, $p = 0,049$]. Es ist allerdings trotz dieses signifikanten Unterschiedes deutlich ersichtlich, dass auch bei vorbekannter Beeinträchtigung der AV-Leitung dennoch nur ein sehr geringer Anteil von Kammerstimulation aufgrund von intermittierenden Modusumschaltungen erfolgen musste.

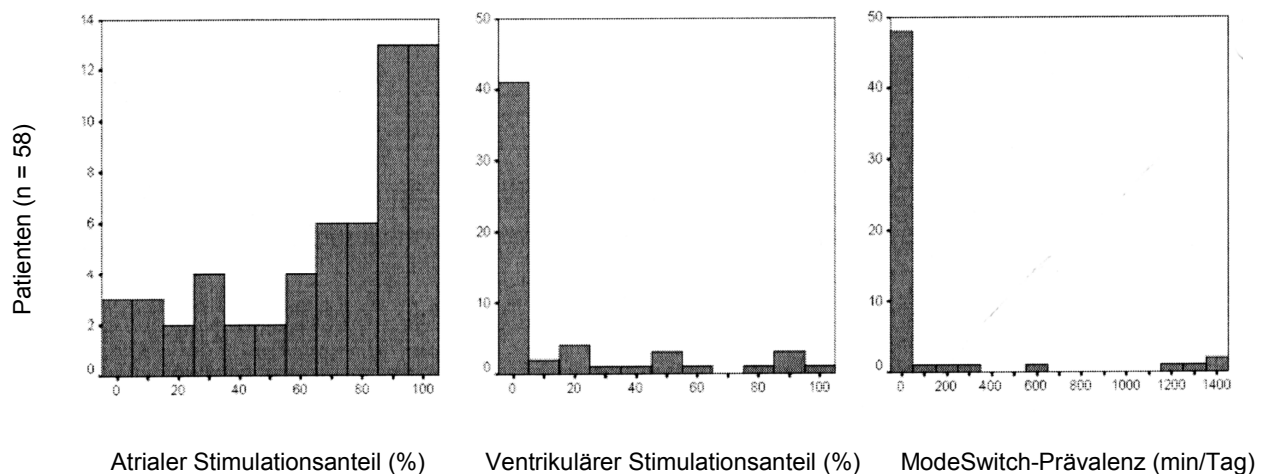


Abbildung 8: Verteilungshistogramme der atrialen und ventrikulären Stimulationsanteile und der Mode-Switch-Prävalenz (AAI(R)- oder DDD(R)- zu DDI(R)-Umschaltungen infolge AT). Es ist jeweils eine klare Nicht-Normalverteilung ersichtlich.

4.5 Im AAI(R)-Modus verbrachte Zeit

Die median im AAI(R)-Modus verbrachte lag bei 99 (74 – 100) %. Der minimale restliche Zeitraum wurde im DDD(R)-Modus oder – während Phasen von Vorhofflimmern – im DDI(R)-Modus verbracht.

Der in AAI(R) verbrachte Zeitanteil korrelierte hochsignifikant negativ mit dem ventrikulären Stimulationsanteil ($\rho = -0,9$, $p < 0,001$, siehe auch Abbildung 9).

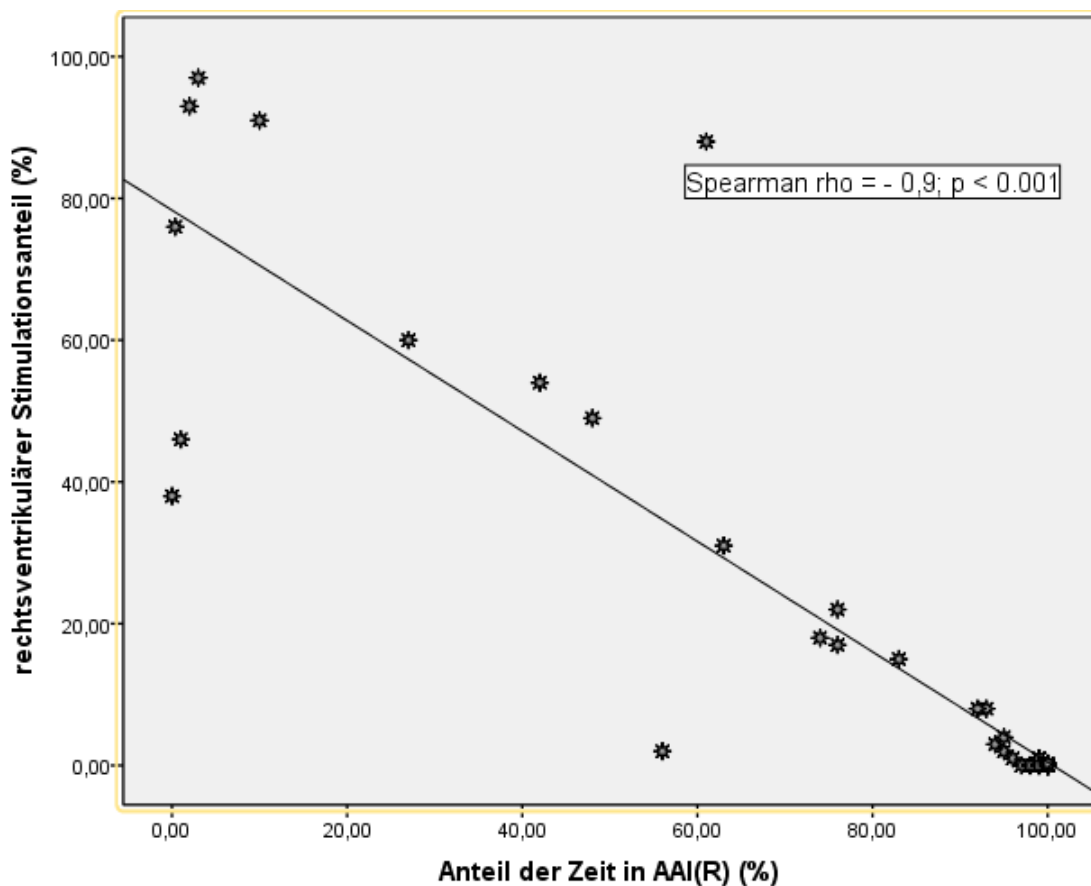


Abbildung 9: Assoziation der im AAI(R)-Modus verbrachten Zeit mit dem kumulativen rechtsventrikulären Stimulationsanteil. Es findet sich eine sehr klare und hochsignifikant negative Korrelation.

4.6 Intrakardiale AV-Delays

Die Auswertung schrittmacherbasiert dokumentierter Verzögerungen zwischen atrialer und ventrikulärer Sonde wurde durch die relevante Anzahl von Patienten mit trunkierten Werten (siehe Kapitel 3.4) erschwert. Bei 19 von 58 Patienten (33 %) überschritt das maximale wahrgenommene AV-Delay (Verzögerung zwischen atrialer und ventrikulärer Wahrnehmung) die Dauer von 359 ms. Der Cut-off-Wert des stimulierten AV-Delays (Verzögerung zwischen atrialer Stimulation und ventrikulärer Wahrnehmung) von 453 ms wurde durch 11 von 58 Patienten (19 %) überschritten.

Bei Patienten ohne vorbestehenden AV-Block I° hatten noch immer 6 von 39 Patienten (15 %) maximale wahrgenommene und 3 von 39 Patienten (8 %) längste stimulierte AV-Delays oberhalb der Cutt-Off-Werte von 359 ms bzw. 453 ms.

Von den 19 Patienten mit vorbestehendem AV-Block I wiesen 13 Patienten (68 %) ein maximales intrinsisches AV-Delay von > 359 ms und 8 Patienten (42 %) ein maximales extrinsisches AV-Delay von > 453 ms auf.

Aufgrund der trunkierten Dokumentation von maximalen AV-Delays konnten keine aussagekräftigen Durchschnittswerte von AV-Delays für *alle* Patienten ermittelt werden. Die durchschnittlichen maximalen AV-Delays von jenen Patienten, die nicht die genannten Cut-Off-Werte erreichten betragen noch immer 271 ± 38 ms (nach atrialer Wahrnehmung) bzw. 339 ± 46 ms (nach atrialer Stimulation).

4.7 Auftreten von AAI(R)- zu DDD(R)-Umschaltungen

Insgesamt fanden 64079 Umschaltungen von AAI(R) zu DDD(R) während eines medianen Beobachtungszeitraums von 295 Tagen statt, was einem Median von 90 (7 – 1084) Episoden pro Patient entspricht.

In Tabelle 6 werden die Rohdaten der Umschalteperioden entsprechend der Kategorisierung des Algorithmus nach den verschiedenen Umschaltkriterien und der Zuordnung sowohl nach Tageszeit als auch nach Auftreten in Ruhe oder während Belastung dargestellt.

Tabelle 6: Schrittmacherbasierte Verteilung der AAI(R)- zu DDD(R)-Umschaltepisoden

	Tag (n)		Nacht (n)	Gesamt [n (%)]
	Belastung	Ruhe		
Pause	8	2609	1186	3803 (5,9)
AV-Block I°	574	11416	9967	21957 (34,3)
AV-Block II°	3798	16533	13324	33655 (52,5)
AV-Block III°	938	2219	1507	4664 (7,3)
Gesamt [n (%)]	5318 (8,3)	32777 (51,2)	25984 (40,5)	64079 (100)

Wenn man entsprechend der im Methodenteil erwähnten Bewertung hinsichtlich der möglichen Relevanz stattgefundenener AAI(R)- zu DDD(R)-Umschaltungen jenen vermutlich eher nachrangigen Umschaltungen in Ruhe und nachts, diese unter Belastung ereignete und potentiell klinisch relevanteren Umschaltungen gegenüberstellt, ergibt sich folgende Verteilung:

Tabelle 7: Schrittmacherbasierte Verteilung der AAI(R)- zu DDD(R)-Umschaltungen entsprechend dem Auftreten unter Belastung oder Ruhe bzw. nachts (nach Schweregrad oder Auftreten unter Belastung potentiell klinisch relevante Umschaltungen sind grau unterlegt)

	Unter Belastung (n)	In Ruhe oder nachts (n)	Gesamt [n (%)]
Pause	8	3795	3803 (5,9)
AV-Block I°	574	21383	21957 (34,3)
AV-Block II°	3798	29857	33655 (52,5)
AV-Block III°	938	3726	4664 (7,3)
Gesamt [n (%)]	5318 (8,3)	58761 (91,7)	64079 (100)

Die noch nicht validierten Rohdaten des Schrittmacherpeichers weisen erst- und zweitgradige AV-Blockierungen als die häufigsten Umschaltkriterien von AAI(R)- zu DDD(R)-Wechseln aus. Die mit 91,7 % aller Umschaltungen überwiegende Mehrheit trat in Ruhe oder nachts auf. 8,3 % aller AAI(R)-DDD(R)-Wechsel traten unter Belastung auf. Mehr als die Hälfte (59,8 %) aller Umschaltungen wurden durch das AV-Block II°- oder III°-Kriterium initiiert.

Unter Belastung verschiebt sich die relative Häufigkeitsverteilung hin zu höhergradigen AV-Blockierungen (89 % der Umschaltungen unter Belastung wurden durch das AV-Block II°- oder das AV-Block III°-Kriterium getriggert), während das AV-Block I°-Kriterium seltener zum Moduswechsel führte. Immerhin 7,3 % der Modus-Umschaltungen wurden durch das AV-Block III°-Kriterium veranlasst. Validität vorausgesetzt, würde diesen Episoden a priori potentielle klinische Relevanz zugeschrieben. Immerhin 20,1 % der Episoden mit 2 konsekutiv ausfallenden Überleitungen traten unter Belastung auf. Somit machten die AV-Block III°-Episoden 17,6 % aller unter Belastung auftretenden Umschaltungen aus.

In Tabelle 7 sind die Rohdaten aller Umschaltungen grau unterlegt, die unter der Voraussetzung einer validen Rhythmuserkennung als klinisch potentiell relevant gelten können. Diese machen 14 % (9044/64079) aller Moduswechselepisoden aus.

4.8 Elektrogrammbasierte Validierung von AAI(R)- zu DDD(R)- Umschaltungen

Insgesamt konnten 282 AV-Block-Episoden validiert werden. Die Validierung basierte auf Speicherelektrogrammen (IEGMs), welche die AAI(R)- zu DDD(R)-Umschaltungen grafisch festhalten. Zusätzlich lassen die Aufzeichnungen anhand von atrialen und ventrikulären Markerkanälen die Rhythmuserkennung des Schrittmacheralgorithmus erkennen.

Die Umschaltung war in allen gespeicherten Episoden entsprechend dem Algorithmus technisch korrekt erfolgt. Bei 215 Episoden (76 %) wurde die AV-Block-Klassifizierung auch als klinisch zutreffend erachtet. In 24 % der validierten Episoden war die Klassifikation zwar technisch korrekt nachvollziehbar, jedoch entsprach sie nicht einer klinisch angemessenen Einordnung als AV-Block (Abbildung 10).

Als Ursachen solcher technisch korrekten, jedoch klinisch nicht zutreffenden Klassifikation konnten folgende Phänomene identifiziert werden:

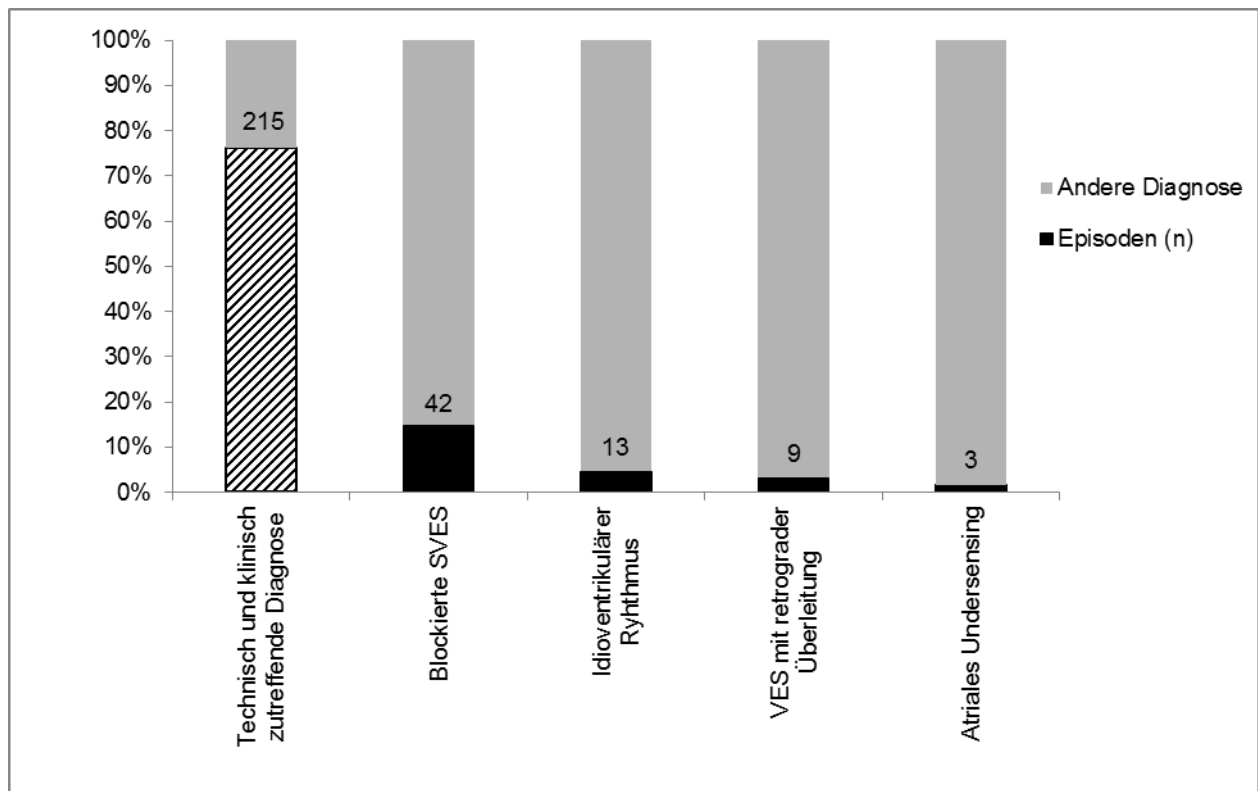
Relativ lang angekoppelte blockierte supraventrikuläre Extrasystolen (SVES) außerhalb des programmierten 75%igen Vorzeitigkeitsfensters (42 von 282 Episoden, 15 %) machten den größten Anteil von technisch adäquat, jedoch klinisch inadäquat detektierten AV-Blockepisoden aus. Hierbei erfolgte die Umschaltung meist aufgrund des AV-Block II°-Kriteriums (31 von 42 Episoden, entsprechend 74 %, Abbildung 11).

Überraschend häufig fanden sich akzelerierte idioventrikuläre oder junktionale Rhythmen (13 von 282 Episoden, 5 %) als Ursache inadäquater Umschaltungen. Diese Umschaltungen basierten meist auf dem AV-Block I°-Kriterium, da die ventrikuloatriale Dissoziation während der ektopen Erregungsbildung zu scheinbar anhaltend verlängerten wahrgenommenen AV-Delays führte, Idioventrikuläre Rhythmen zogen also in erster Linie eine Umschaltung nach dem AV-Block I°-Kriterium nach sich.

Eine seltenere Ursache inadäquater Umschaltungen war das Auftreten von ventrikulären Extrasystolen (VES) mit retrograder Leitung (9 von 282 Episoden, 3 %) und nachfolgend refraktärer antegrader Leitung.

Bei einem Patienten führte atriales Undersensing zu asynchroner Vorhofstimulation und nachfolgender intermittierender AV-Refraktärität abhängig von der intrinsischen Vorhofaktivierung und spontanen Überleitung (3 von 282 Episoden, 1 %).

Zum Auslösen des AV-Block III°-Kriteriums trugen sowohl blockierte SVES (8 von 42; 19 %) als auch VES mit retrograder Vorhoferregung (5 von 9; 56 %) (Abbildung 12), einmal atriales Undersensing (33 %) und ein idioventrikulärer Rhythmus (8 %) bei. Hauptsächlich war das AV-Block II°-Kriterium mit 37 (55 %) von insgesamt 67 klinisch inadäquat klassifizierten validierten AV-Block-Episoden betroffen.



(SVES = supraventrikuläre Extrasystole; VES = ventrikuläre Extrasystole)

Abbildung 10: Verteilung der validierten AV-Block-Episoden (n = 282) entsprechend der klinischen Diagnose nach Beurteilung der Speicherelektrogramme. Der schraffierte Balken subsumiert die validen AV-Block-Episoden der unterschiedlichen Kriterien, deren Klassifikation auch nach Validierung Bestand hatte. Die schwarz ausgefüllten Balken geben die Anzahl der validierten AV-Block-Episoden an, die technisch korrekterweise eine AAI(R)- zu DDD(R)-Umschaltung nach sich zogen, aber klinisch keine tatsächlichen AV-Blockierungen darstellten. Das eigentlich vorliegende Rhythmusphänomen ist auf der x-Achse aufgetragen.

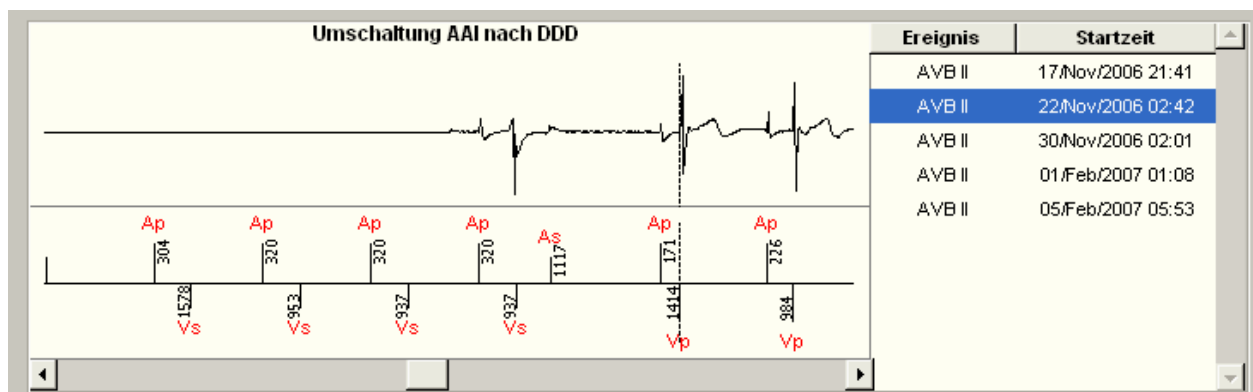


Abbildung 11: Elektrogrammausschnitt einer von insgesamt 3 blockierten supra-ventrikulären Extrasystolen (SVES) innerhalb von 12 Zyklen, die einen Modus-Wechsel von AAI(R) in DDD(R) veranlassen (AV-Block II°-Kriterium), ohne dass eine tatsächliche relevante AV-Leitungsstörung vorliegt.

Unter atrialer Stimulation (Ap) und ventrikulärer Wahrnehmung (Vs) fallen vereinzelt sehr frühzeitig (kürzer als 75 %) SVES (As) ein, die nicht an das noch refraktäre Ventrikelmyokard weitergeleitet werden.

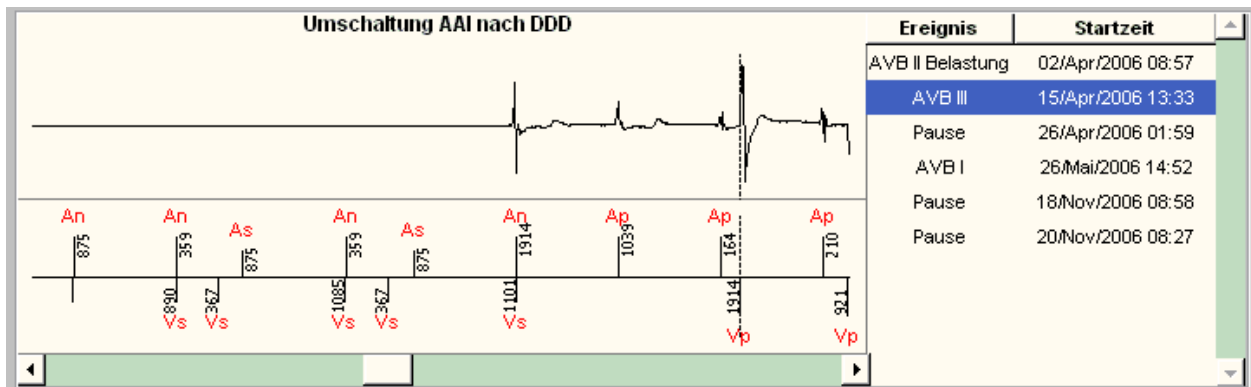


Abbildung 12: Als AV-Block III° missklassifizierte ventrikuläre Extrasystolen (VES) (Bigeminus) mit retrograder Überleitung.

Unmittelbar nach dem ventrikulär wahrgenommenen Signal (Vs) kommt es zu Farfield-Sensing im Atrium (An), anschließender VES (Vs) mit retrograder Leitung (As) und erneutem Bigeminus mit retrograder Leitung. Im nächsten Zyklus folgt eine VES mit atrialem Farfield-Sensing auf welches weder ein ventrikuläres noch später ein atriales Signal folgt woraufhin zweimalig atrial stimuliert wird (Ap). Das konsequente Ausbleiben zweier ventrikulärer Aktionen nach An und Ap löst eine AAI(R)-DDD(R)-Umschaltung nach dem AV-Block III°-Kriterium aus.

4.8.1 Verteilung und klinisch-funktionelle Bewertung der validierten Umschaltepisoden bezogen auf die Gesamtzahl der Episoden

Die Verteilung der validen AV-Block-Episoden (n = 215) und die vorgeschlagene funktionell-klinische Bewertung der Episoden ist in Abbildung 13 dargestellt.

Demnach fanden valide Umschaltungen infolge des vordefinierten Pausen-Kriteriums lediglich in Ruhe statt (36 von 215 Episoden, 17 %). Ein AV-Block I° fand sich in 42 von 215 validierten Episoden (20 %), ein AV-Block II° in 108 von 215 Episoden (50 %) und AV-Block III° in immerhin 29 von 215 Episoden (13 %). Bei 83 von 215 validierten AV-Block-Episoden wurde nach den vordefinierten Kriterien potentielle klinisch-funktionelle Relevanz unterstellt, da sie unter Belastung auftraten oder 2 konsekutiv ausfallende Überleitungen umfassten.

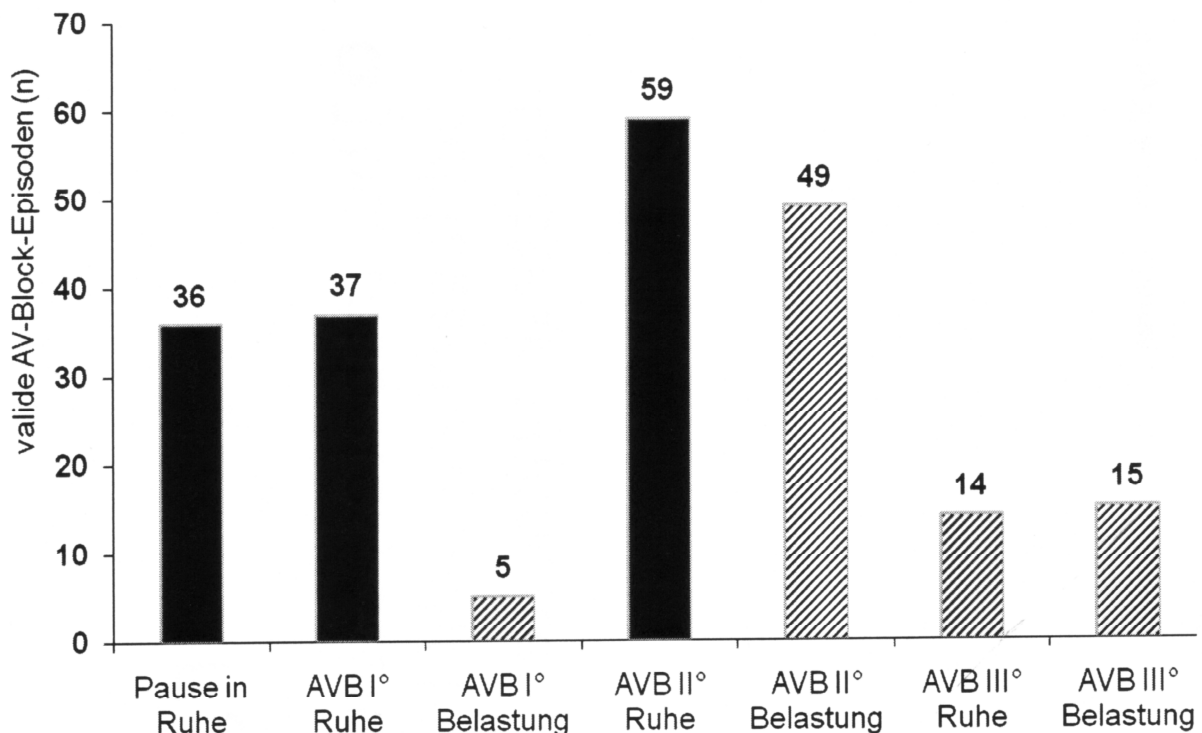


Abbildung 13: Nach elektrogrammbasierter Validierung verteilte Pausen und AV-Block-Episoden (n = 215). Schwarze Säulen repräsentieren die potentiell weniger klinisch bedeutsamen Episoden (AV-Block \leq II° in Ruhe). Schraffierte Säulen verkörpern die als potentiell relevant erachteten AV-Block-Episoden (AV-Block \leq II° unter Belastung, jeder AV-Block III°).

4.8.2 Verteilung von Ätiologie und potentieller klinischer Relevanz der AV-Block-Episoden bezogen auf die Studienpatienten

Bei 32 von 58 Patienten (55 %) trat mindestens eine potentiell relevante AV-Block-Episode während des Beobachtungszeitraums auf. 7 von 58 Patienten (12 %) zeigten während der gesamten Beobachtungszeit keine einzige AV-Block-Episode. Bei 9 von 58 Patienten (16 %) stellten sich alle beurteilten AV-Block-Episoden als nicht valide heraus. Die Validierung ergab bei 10 Patienten (17 %) zwar valide, aber ausschließlich als funktionell irrelevant angesehene AV-Block-Episoden entsprechend der im Methodenteil erwähnten Definition.

Demzufolge erlebten nur etwas weniger als die Hälfte der Patienten (26 von 58 Patienten; 45 %) keine relevante AV-Leitungsstörung, während die Mehrzahl der aufgrund eines primären Sinusknotensyndroms mit einem Schrittmacher versorgten Studienpatienten im Beobachtungszeitraum intermittierend eine potentiell relevante Beeinträchtigung der AV-Leitung aufwies.

Ein intermittierender AV-Block III° wurde bei 23 Patienten (40 %) dokumentiert. 9 Patienten (16 %) wiesen höchstens zweitgradige AV-Block-Episoden unter Belastung auf. Bei ebenfalls 23 Patienten (40 %) wurde eine klinische Relevanz vom AV-Block \leq II° unter Belastung abgeleitet. Abbildung 14 bringt die prozentuale Verteilung der Patienten mit mindestens einer validen AV-Block-Episode in der jeweiligen Kategorie zum Ausdruck.

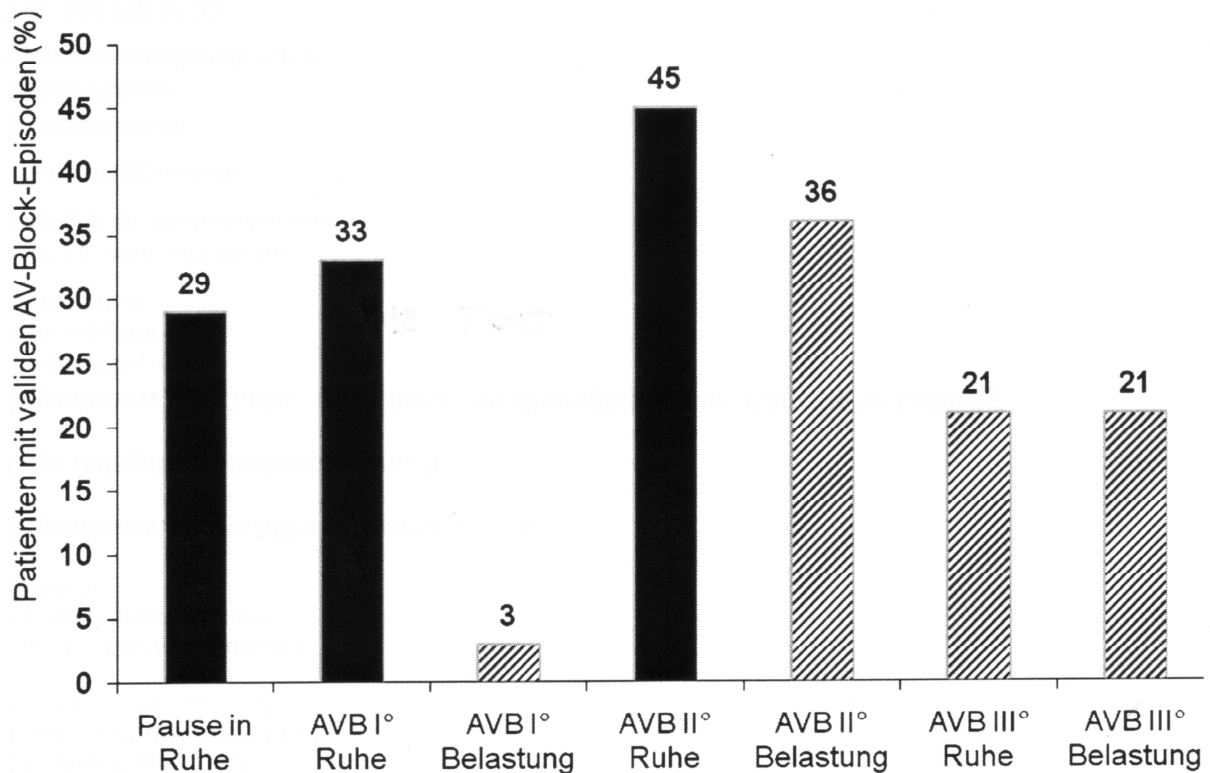


Abbildung 14: Prozentualer Anteil der Patienten mit mindestens einer validen Pause oder AV-Block-Episode in der jeweiligen Kategorie. Schwarze Säulen repräsentieren die potentiell weniger klinisch relevanten Episoden (AV-Block \leq II° in Ruhe). Schraffierte Säulen verkörpern die als potentiell relevant erachteten AV-Block-Episoden (AV-Block \leq II° unter Belastung, jeder AV-Block III°).

4.9 Einflussfaktoren auf AAI(R)-DDD(R)-Umschaltepisoden und potentiell relevante AV-Blockierungen

Die p-Werte der univariaten Analyse von unterschiedlichen möglichen Einflussfaktoren auf die Häufigkeit von AAI(R)-DDD(R)-Umschaltepisoden und das Auftreten von potentiell relevanten AV-Blockierungen sind in Tabelle 8 zusammengefasst. Die bei der multivariaten Analyse möglicher Einflussfaktoren auf die Anzahl von Umschaltepisoden und das Auftreten mindestens einer potentiell relevanten AV-Block-Episode erhaltenen Signifikanzen sind in Tabelle 9 dargestellt. In den folgenden Unterkapiteln wird auf die Parameter im Einzelnen eingegangen.

4.9.1 Vorbekannter AV-Block I°

Die Inzidenz *mindestens einer relevanten* AV-Block-Episode unterschied sich nicht signifikant zwischen Patienten mit und Patienten ohne vorbestehenden AV-Block I° (53 % versus 57 %; $p = 0,75$). Allerdings erfuhren Patienten mit bekanntem AV-Block I° signifikant häufiger AAI(R) zu DDD(R)-Umschaltepisoden als solche ohne vorbestehend verlängerte PQ-Zeit [bekannter AV-Block I°: median 495 (42 – 2350), kein vorbestehender AV-Block I°: median 58 (2 – 296), $p = 0,017$].

Die Patienten mit vorbestehend binodaler Erkrankung machten also häufiger von der antibradykarden ventrikulären Absicherung Gebrauch, wenngleich dennoch aufgrund der frühzeitigen Rückschaltung insgesamt ein sehr niedriger Kammerstimulationsanteil resultierte [median 1 (0 – 49) %, kein vorbestehender AV-Block I°: 0 (0 – 2) %, $p = 0,04$; siehe auch Kapitel 4.4].

4.9.2 Herzinsuffizienz Stadium NYHA \geq II und linksventrikulärer enddiastolischer Diameter

Eine symptomatische Herzinsuffizienz im Stadium NYHA \geq II war mit einer erhöhten Prävalenz von Umschaltepisoden [NYHA \geq II: median 439 (73 – 2463), NYHA $<$ II: median 15 (2,5 – 126), $p = 0,036$] assoziiert. Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz (NYHA \geq II) wiesen auch signifikant häufiger potentiell relevante AV-Blockierungen im Verlauf auf (NYHA \geq II 83 %, NYHA $<$ II 30 %, $p = 0,003$).

Der LVEDD war positiv mit dem Auftreten von Umschaltepisoden aufgrund von AV-Blockierungen assoziiert (Spearman $\rho = 0,31$; $p = 0,023$). Patienten mit einer weiteren linken Herzkammer machten also häufiger von Umschaltungen aufgrund von AV-Blockierungen Gebrauch. Tendenziell hatten auch Patienten mit als potentiell relevant klassifizierten AV-Block-Episoden einen diskret größeren linken Ventrikel als solche ohne potentiell relevante AV-Blockierungen (49 ± 5 mm versus 47 ± 6 mm, $p = 0,13$).

Dem Vorliegen einer symptomatischen Herzinsuffizienz und einer größeren linksventrikulären Weite konnte also eine häufigere Beeinträchtigung der AV-Leitung im Beobachtungsverlauf zugeschrieben werden.

In der multivariaten Analyse blieb der LVEDD als einzige signifikante Determinante für das Auftreten von Umschaltepisoden ($p = 0,046$) bestehen. Das Vorhandensein einer Herzinsuffizienz mit einem NYHA-Stadium \geq II war als einziger Parameter auch in der multivariaten Analyse mit dem Auftreten potentiell relevanter AV-Blockierungen assoziiert.

4.9.3 Linksventrikuläre Hypertrophie und intraventrikuläre Leitungsstörung

Das Vorliegen einer echokardiografisch nachgewiesenen linksventrikulären Hypertrophie (LVH) ($p = 0,12$) vor Implantation war mit einer schwachen Tendenz zum vermehrten Auftreten von AAI(R)-DDD(R)-Umschaltepisoden [LVH vorhanden: median 95 (3,5 – 1934) versus LVH nicht vorhanden: median 63 (8,5 – 520), $p = 0,19$] und ebenfalls einem Trend zu häufigerem Auftreten von potentiell relevanten AV-Blockierungen assoziiert (LVH vorhanden: 64 %, LVH nicht vorhanden: 43 %, $p = 0,13$).

Überraschenderweise war eine vorbestehende intraventrikuläre Leitungsstörung im Sinne eines Rechts- oder Linksschenkelblock im EKG weder mit dem Auftreten mindestens einer potenziell relevanten AV-Leitungsstörung korreliert (kein Schenkelblock: 52 %, Schenkelblock: 67 %, $p = 0,43$) noch unterschied sich die Anzahl von Umschaltepisoden signifikant zwischen Patienten mit oder ohne Schenkelblock [Schenkelblock vorhanden: median 167 (33 – 3285) versus Schenkelblock nicht vorhanden: median 66 (7 – 1191), $p = 0,45$]. Allerdings wiesen im Studienkollektiv nur 8 Patienten einen Schenkelblock auf, sodass die diesbezüglichen Resultate sicher nur eingeschränkt interpretierbar sind.

4.9.4 Atrialer Stimulationsanteil

Der atriale Stimulationsanteil war univariat zwar nicht mit der kumulativen Prävalenz ventrikulärer Stimulation (siehe Kapitel 4.4), aber doch mit dem Auftreten von AAI(R)-DDD(R)-Umschaltepisoden assoziiert (Spearman $\rho = 0,34$; $p = 0,008$). In der multivariaten Analyse korrelierte der atriale Stimulationsanteil allerdings nicht mehr signifikant mit den Umschaltepisoden ($p = 0,59$).

4.9.5 Herzfrequenz, PQ-Zeit, QRS-Dauer, KHK und Geschlecht

Keine signifikante Korrelation mit der Anzahl an Umschaltepisoden fand sich für die Herzfrequenz zum Implantationszeitpunkt ($\rho = -0,04$; $p = 0,80$), die als kontinuierliche Variable gemessene PQ-Zeit ($\rho = 0,17$; $p = 0,24$), die QRS-Dauer ($\rho = 0,05$; $p = 0,37$), das Geschlecht ($p = 0,22$) und das Vorhandensein oder Fehlen einer koronaren Herzkrankheit ($p = 0,82$). Die genannten Parameter waren auch nicht mit dem Auftreten einer als potentiell relevant klassifizierten AV-Block-Episode assoziiert.

Tabelle 8: Potentielle Determinanten von Umschaltepisoden und relevanten AV-Blockierungen; Darstellung der statistischen Signifikanz nach univariater Analyse (signifikante Assoziationen sind fett gedruckt)

Determinanten	Anzahl AAI(R)- DDD(R)- Umschaltepisoden	Anzahl relevanter AV- Block-Episoden
	p-Wert	
Geschlecht	0,22	0,44
KHK	0,82	0,28
Vorstehender AV-Block I°	0,017	0,75
Vorgeschichte von AT	1,0	0,94
Herzinsuffizienz NYHA \geq II	0,036	0,003
LVEDD	0,023	0,15
Echokardiografische LVH	0,19	0,13
PQ-Zeit	0,24	0,89
QRS-Dauer	0,37	0,99
Intraventrikuläre Leitungsstörung	0,45	0,43
Herzfrequenz zum Implantationszeitpunkt	0,80	0,25
Atrialer Stimulationsanteil	0,008	0,94

KHK = koronare Herzkrankheit; AT = atriale Tachyarrhythmie; NYHA =: New York Heart Association; LVEDD = linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser; LVH = linksventrikuläre Hypertrophie

Tabelle 9: Multivariate Analyse der Einflussfaktoren auf die Häufigkeit von Umschaltepisoden und das Auftreten einer potentiell relevanten AV-Blockierung (signifikante Assoziationen sind fett gedruckt)

Determinanten	Anzahl AAI(R)- DDD(R)-Umschalt- episoden	Auftreten relevanter AV-Block-Episoden
	p-Wert	
Vorstehender AV-Block I°	0,74	
Herzinsuffizienz NYHA ≥ II	0,28	0,002
LVEDD	0,046	0,07
Echokardiografische LVH	0,09	0,13
Atrialer Stimulationsanteil	0,59	

NYHA = New York Heart Association; LVEDD = linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser; LVH = linksventrikuläre Hypertrophie

4.10 Atriale Tachyarrhythmien – Validierung und kumulative Prävalenz

Die Speicherauslesung ergab für die gesamte Studienpopulation eine sehr niedrige mediane kumulative Prävalenz der in ModeSwitch verbrachten Zeit [DDI(R) infolge von AT] von 0,03 (0 – 26,4) Minuten pro Tag (min/d).

Bei 37 von 58 Patienten traten AAI(R)- oder DDD(R)- zu DDI(R)-Umschaltungen (ModeSwitch) auf, wobei die elektrogrammbasierte Validierung der gespeicherten ModeSwitch-Episoden nur bei 35 von 58 Patienten (60 %) mindestens eine valide ModeSwitch-Episode bei AT aufdeckte. Zu 95 % (35 von 37 Patienten) wurden AT korrekt detektiert und eine Umschaltung in DDI(R) veranlasst. Bei 2 Patienten wurden unzutreffende AT-Klassifizierungen ausgemacht: In einem Fall verursacht durch ventrikuläres Farfield-Sensing, im zweiten Fall durch einen intermittierenden atrialen Exit-Block mit irrtümlich detektierter kurzer atrialer Zykluslänge.

Die kürzeste dokumentierte atriale Zykluslänge während AT betrug durchschnittlich 193 ± 111 ms. Eine Konversion in lang anhaltend persistierendes Vorhofflimmern mit einer kumulativen Prävalenz von > 90 % wurde bei 3 von 58 Patienten (5 %) gefunden.

4.11 Einflussfaktoren auf die kumulative Prävalenz von atrialen Tachyarrhythmien

Die bei der univariaten Analyse möglicher Einflussfaktoren auf die AT-Prävalenz erhaltenen Signifikanzen sind in Tabelle 10 wiedergegeben. Die bei der multivariaten Analyse errechneten p-Werte sind in Tabelle 11 dargestellt. In den folgenden Unterkapiteln wird auf die Parameter im Einzelnen eingegangen.

4.11.1 Vorgeschichte von atrialen Tachyarrhythmien

Eine Vorgeschichte von AT war eindeutig positiv mit einer erhöhten Prävalenz von AT während der Nachbeobachtungszeit korreliert. Bei Patienten mit vorbekannt aufgetretenen AT lag die mediane Prävalenz von AT-Episoden im Speicher bei median 6,7 (3 – 52,9) min/d. Bei Patienten ohne vorbekannte AT traten zu median 0 (0 – 0,04) min/d; AT-Episoden auf ($p = 0,002$).

Der Einfluss einer Anamnese von AT ließ sich allerdings in der multivariaten Analyse nicht mehr signifikant nachweisen ($p = 0,33$).

4.11.2 Alter zum Implantationszeitpunkt

In der univariaten Analyse war höheres Lebensalter mit dem Auftreten von AT assoziiert. Patienten mit dokumentierten AT-Episoden während der Nachbeobachtung waren signifikant älter als die Gruppe ohne AT (AT während follow-up: 73 ± 9 Jahre; keine AT während Follow-up: 67 ± 11 Jahre; $p = 0,014$).

Der Einfluss des Lebensalters war dagegen in der multivariaten Analyse nicht mehr nachweisbar ($p = 0,83$).

4.11.3 Ventrikulärer Stimulationsanteil

Das Ausmaß an ventrikulärer Stimulation war in der univariaten und in der multivariaten Analyse der stärkste Prädiktor der kumulativen Prävalenz von AT während der Nachbeobachtungszeit. In der univariaten Analyse mittels Spearman Korrelation fand sich der kumulative ventrikuläre Stimulationsanteil hochsignifikant positiv mit der kumulativen Prävalenz von AT assoziiert ($\rho = 0,41$, $p = 0,002$).

Diese Assoziation persistierte als einzige auch signifikant nach der multivariaten Analyse ($p = 0,001$).

4.11.4 Geschlecht, Vorhandensein einer KHK, AV-Block I°, LA-Diameter, LVEDD, P-Wellendauer, QRS-Dauer, Herzfrequenz bei Implantation und atrialer Stimulationsanteil

Alle in der Kapitelüberschrift genannten Parameter waren nicht signifikant mit dem Auftreten atrialer Tachyarrhythmien während des Beobachtungszeitraums assoziiert. Für die Herzfrequenz zum Implantationszeitpunkt, und den LVEDD ergaben sich als Trend ($p = 0,07$ bzw. $p = 0,17$) schwache Assoziationen mit dem Auftreten von atrialen Tachyarrhythmien, sodass diese Größen in die multivariate Analyse mit einbezogen wurden.

Tabelle 10: Nichtparametrische univariate Analyse möglicher Einflussfaktoren auf die kumulative Prävalenz atrialer Tachyarrhythmien (Spearman Korrelation und Mann-Whitney-U-Test) (signifikante Assoziationen sind fett gedruckt)

Determinanten	p-Wert
Geschlecht	0,27
KHK	0,55
Vorgeschichte von AT	0,002
Vorbestehender AV-Block I°	0,39
Alter zum Implantationszeitpunkt	0,014
LA-Diameter	0,30
LVEDD	0,17
P-Wellen-Dauer	0,68
QRS-Dauer	0,46
Herzfrequenz zum Implantationszeitpunkt	0,07
Atrialer Stimulationsanteil	0,46
Ventrikulärer Stimulationsanteil	0,002

KHK = koronare Herzkrankheit; AT = atriale Tachyarrhythmien; LA = linkes Atrium; LVEDD = linksventrikulärer enddiastolischer Diameter

Tabelle 11: Multivariate Analyse (allgemeines lineares Modell) möglicher Einflussfaktoren auf die kumulative Prävalenz atrialer Tachyarrhythmien (signifikante Assoziationen sind fett gedruckt)

Determinanten	p-Wert
Vorgeschichte von AT	0,33
Alter zum Implantationszeitpunkt	0,83
LVEDD	0,22
Herzfrequenz zum Implantationszeitpunkt	0,22
Ventrikulärer Stimulationsanteil	0,001

AT = atriale Tachyarrhythmien; LVEDD = linksventrikulärer enddiastolischer Diameter

5 DISKUSSION

5.1 Studienlage zur Schrittmachertherapie bei Sinusknotendysfunktion

Die vorliegende Untersuchung basiert auf Daten, die unter Anwendung eines innovativen Schrittmachermodus erlangt wurden, der automatisch, angepasst an die detektierte AV-Leitung, bidirektional zwischen dem klassischen AAI(R)-Modus und dem DDD(R)-Modus wechselt. Es soll in den folgenden Unterkapiteln zunächst die bereits vorliegende wissenschaftliche Information zur Schrittmachertherapie mit klassischen Funktionsmodi dargestellt werden, bevor die hier erhobenen Daten im Gesamtzusammenhang diskutiert werden.

5.1.1 AAI(R) versus VVI(R)

Prinzipiell sind sowohl der rein vorhofbasierte AAI(R)-Schrittmachermodus, als auch der rein kammerbasierte VVI(R)-Modus in der Lage, die aus der verminderten Automatie des Sinusknotens resultierende symptomatische Bradykardie zu vermeiden und numerisch eine normale Pulsfrequenz wiederherzustellen. Beide Modi haben allerdings auch mögliche Nachteile.

Im AAI(R)-Modus können sekundär sich entwickelnde oder intermittierend auftretende AV-Überleitungsstörungen nicht aufgefangen werden und bei einer nicht unbedeutenden Zahl von Patienten (0,6 % – 2,8 %/Jahr) wird im Verlauf die Ergänzung einer Ventrikelsonde nötig werden (Hayes 1984 [6], Rosenqvist 1985 [49], 1986 [5] und 1989 [4], Sutton 1986 [2], Brandt 1992 [3], Andersen 1997 [51], Kristensen 2001 [7]).

Klarer Nachteil des VVI(R)-Modus ist dagegen der Verlust der atrioventrikulären Erregungs- und Kontraktionssequenz. Hierdurch kann es inkonstant oder regelmäßig zur Vorhoffropfung mit einem erheblichen und als sehr unangenehm empfundenen Druckanstieg in den Vorhöfen und den venösen Systemen kommen. Es ist nachvollziehbar und aus der publizierten Literatur belegbar, dass diese ungünstige hämodynamische Situation zu einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für Vorhofflimmern führt.

Aus der ersten diesbezüglichen Übersichtsarbeit von 1986, welche 18 kleinere Studien berücksichtigte, geht eine Vorhofflimmer-Inzidenz bei Patienten mit Sinusknotensyndrom unter AAI(R)-Stimulation von 3,9 % und unter VVI(R) von 22,3 % ($p < 0,001$) nach 2,5 Jahren Beobachtungszeit hervor [2]. Wenig überraschend traten auch thromboembolische Ereignisse signifikant häufiger unter VVI(R)- (13 %) als unter AAI(R)-Stimulation (1,6 %) auf ($p < 0,001$) [2]. Retrograde AV-Überleitung unter VVI(R)-Stimulation und die resultierende höhere atriale Arrhythmiebelastung wurde als Grund für die vermehrten thromboembolischen Ereignisse angesehen.

Eine erste größere randomisierte Studie zur Schrittmacher-Modusauswahl bei symptomatischer Sinusknotendysfunktion führten die Dänen Andersen, Nielsen et al. von 1994 an durch. Insgesamt 225 Patienten mit Sinusknotensyndrom und intakter AV-Leitung wurden auf den AAI(R)- bzw. VVI(R)-Modus randomisiert. Thromboembolische Ereignisse wie Schlaganfall oder periphere arterielle Embolien traten als Endpunkt dieser Studie schon nach durchschnittlich 40 Monaten Beobachtungszeitraum signifikant häufiger in der VVI(R)-Gruppe im Vergleich zur AAI(R)-Gruppe auf ($p = 0,0083$) [50]. Während die Ergebnisse in Bezug auf die Inzidenz von Vorhofflimmern zu diesem Zeitpunkt lediglich einen Trend zeigten (unter AAI(R)-Stimulation 14 %; VVI(R)-Stimulation 23 %), fand sich nach 5,5 Jahren mittlerer Nachbeobachtungszeit eine signifikant niedrigere Inzidenz in der AAI(R)-Gruppe (AAI(R) 24 %; VVI(R) 35 %; $p = 0,012$) [51]. Des Weiteren erfuhren die Patienten unter VVI(R)-Stimulation eine signifikante Verschlechterung der Herzinsuffizienz (Anstieg der NYHA-Klasse unter VVI(R) gegenüber AAI(R)) bei gleichzeitiger Abnahme der linksventrikulären Verkürzungsfraktion und erheblicher linksatrialer Dilatation im VVI(R)-Arm [52]. Der nachteilige Effekt von VVI(R)- gegenüber von AAI(R)-Stimulation hinsichtlich des Auftretens von Vorhofflimmern trat also erst mit einer Verzögerung von 3 Jahren zu Tage, dann jedoch deutlich. Nach 5 Jahren konnte zusätzlich unter atrialer versus ventrikulärer Einkammer-Schrittmachertherapie eine 40%ige signifikante Senkung der Gesamtmortalität [51] beobachtet werden. Vorhofflimmern, kardiovaskuläre und Gesamtmortalität und Herzinsuffizienzverschlechterung traten unter VVI(R)-Stimulation signifikant häufiger als in der AAI(R)-Gruppe auf.

Trotz der auf eine sekundäre Beeinträchtigung der AV-Leitung bezogenen Bedenken fand sich in diesen Untersuchungen also ein erheblicher Vorteil der rein vorhoffbasierten gegenüber der rein ventrikelbasierten Einkammerstimulation.

5.1.2 VVI(R) versus DDD(R)

Allgemein wurde aufgrund der oben benannten eindeutigen Vorteile der AAI(R)-Stimulation angenommen, dass die Vorteile der erhaltenen AV-Sequenz auch bei Anwendung des Vorhoffbeteiligten Zweikammermodus (DDD(R)) zu einer Überlegenheit gegenüber dem VVI(R)-Modus führen würden.

In einer der größten prospektiven randomisierten Studien zur Schrittmachertherapie bei Sinusknotensyndrom, der MOST-Studie (Mode Selection Trial in Sinus Node Dysfunction) [53], wurden unter Leitung von Lamas 2010 Patienten nach Zweikammer-SM-Implantation auf den VVI(R) (996)- bzw. den DDD(R)-Modus (1014) randomisiert. Ähnlich wie in der hier vorgestellten Untersuchung war bei einem relevanten Anteil der Patienten (21 %) eine AV-Leitungsstörung vorbekannt. Nach einem medianen Beobachtungszeitraum von 33 Monaten zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen hinsichtlich des primären kombinierten Endpunktes Schlaganfall oder Tod (DDD(R) 21,5 %; VVI(R) 23 %; $p = 0,48$). Erstmalige Hospitalisationsereignisse infolge Herzinsuffizienz traten nicht signifikant seltener in der DDD(R)-Gruppe ($p = 0,13$) auf. Auch für den kombinierten sekundären Endpunkt Tod, Schlaganfall und Hospitalisation infolge Herzinsuffizienz konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der DDD(R)- und VVI(R)-Gruppe nachgewiesen werden. Ein leichter Anstieg der Lebensqualität unter DDD(R) ließ sich gegenüber VVI(R) feststellen. Bei einer hohen jährlichen Vorhofflimmer-Inzidenz von 8,8 %/Jahr zeigten sich ein signifikant niedrigeres Risiko für Vorhofflimmern und günstigere Herzinsuffizienz-Scores ($p < 0,001$) unter DDD(R)-Stimulation. Hinzu kam, dass der VVI(R)-Modus von fast 20% der auf diesen Studienarm randomisierten Patienten symptomatisch nicht toleriert wurde, was eine Umprogrammierung auf DDD(R) erforderlich machte. Insgesamt war aber der Vorteil der DDD(R)-Stimulation deutlich geringer ausgeprägt, als primär angenommen worden war.

Einen wichtigen Erklärungsansatz für die fehlende Überlegenheit des Zweikammermodus erbrachte eine Sekundäranalyse der MOST-Studie [37]. Hierbei untersuchten Sweeney et al. den Einfluss der Kammerstimulation auf die Inzidenz von Herzinsuffizienzereignissen und generierten die Hypothese, dass nicht die Wahl des Stimulationsmodus, sondern das kumulative Ausmaß der Kammerstimulation den Herzinsuffizienz-Endpunkt bestimmte. Insofern sind also der zuvor so günstig evaluierte AAI(R)-Modus und der DDD(R)-Modus nicht funktionell gleichzusetzen, da in DDD(R)

ein hohes Maß an mutmaßlich inadäquater Kammerstimulation mit möglicherweise unterschätzten ungünstigen Auswirkungen in Kauf genommen wird.

Die Grundtendenz dieser Interpretation der MOST-Studienergebnisse findet sich auch in einer weiteren multizentrischen randomisierten Untersuchung wieder, der in Kanada durchgeführten CTOPP-Studie (Canadian Trial of Physiologic Pacing) [54]. Im Rahmen der CTOPP-Studie wurden Patienten mit symptomatischer Bradykardie (davon 40 % mit Sinusknotenfunktionsstörung) auf VVI(R) (1474 Patienten) oder DDD(R) (1094 Patienten) randomisiert. Es fand sich eine hohe Inzidenz von Vorhofflimmern (5,7 %/Jahr). Nach 2 Jahren Beobachtungszeit traten im Hinblick auf diesen Endpunkt die Vorteile vorhofbasierter Ventrikelstimulation im Sinne einer geringeren Vorhofflimmerrate hervor (relative Risikoreduktion 18 %, $p = 0,05$; absolute Risikoreduktion über den gesamten Studienzeitraum 3,9 %, relative Risikoreduktion nach 6 Jahren 20 % [55]).

Wie in der MOST-Studie fand sich jedoch auch in CTOPP für den kombinierten primären Endpunkt Schlaganfall oder kardiovaskulärer Tod kein signifikanter Unterschied zwischen den untersuchten Stimulationsmodi ($p = 0,33$). Allerdings verweist eine Sekundäranalyse der CTOPP-Studie auf die Bedeutung von Kammerstimulation als Prädiktor des Risikos für Herzinsuffizienz [56] und die Bedeutung der erhaltenen AV-Sequenz. Tang et al. konnten zeigen, dass in der Subgruppe mit häufiger erforderlicher Stimulation ein signifikanter Vorteil für den DDD(R)-Modus nachweisbar war, während Patienten mit mutmaßlich nur selten nötiger Stimulation nicht vom Zweikammermodus profitierten.

Die Evaluation des DDD(R)-Modus gegenüber dem VVI(R)-Modus hat also insbesondere die Hypothese erbracht, dass der Vorteil vorhofbasierter Stimulation durch unnötige Kammerstimulation wieder verlorengehen kann. In der Folge konzentrierte sich daher die weitere Evaluation auf die möglichst konsequente Vermeidung inadäquater Kammerstimulation.

Die konsequenteste Vermeidung von Kammerstimulation wird durch die Nutzung des rein vorhofbasierten AAI(R)-Modus erlangt. Daher wurde in der Folge erneut der AAI(R)-Modus evaluiert, nun aber im Vergleich zum DDD(R)-Modus.

5.1.3 DDD(R) versus AAI(R)

Der vorhofgesteuerte Zweikammerschrittmacher und der reine Vorhofschrittmacher erhalten die atrioventrikuläre Aktivierungssequenz und erscheinen daher am ehesten der physiologischen Regulation angepasst. Allerdings erfolgt im Zweikammermodus artifizielle Kammerstimulation, wenn nach Ablauf der programmierten AV-Zeit keine ventrikuläre Wahrnehmung stattfindet. Diese Kammerstimulation wird unifokal meist vom rechtsventrikulären Apex aus realisiert. Die konsekutive Ventrikelregung ist im Vergleich zur Aktivierung über das His-Tawara-Purkinje-System verlangsamt, was zu elektromechanischer Kammerasynchronie und geminderter Effizienz der myokardialen Kontraktion führen kann [57].

In einer im Jahr 2003 publizierten Arbeit wurden in einer randomisierten dänischen Studie die beiden Funktionsmodi AAI(R) und DDD(R) bei 177 Patienten mit Sinusknotendysfunktion ohne vorbekannte AV-Leitungsstörung oder Schenkelblock hinsichtlich morphologisch-echokardiografischer und klinischer Endpunkte verglichen. Die Patienten wurden auf drei Studienarme randomisiert. Es wurde der AAI(R)-Modus verglichen zum einen mit dem DDD(R)-Modus bei kurz programmiertem AV-Intervall und zum anderen mit dem DDD(R)-Modus bei fixiert langem AV-Intervall. Nielsen und Kristensen et al. konnten in dieser Studie zeigen, dass Kammerstimulation in den DDD(R)-Gruppen nach durchschnittlich drei Jahren zu einer Zunahme des linksatrialen Diameters ($p < 0,05$) und einer signifikanten Verkleinerung der linksventrikulären Verkürzungsfraktion in der DDD(R)-Gruppe mit kurzem AV-Delay ($p < 0,01$) führte [40], wobei die adversen Veränderungen bei kurzem AV-Delay etwas stärker ausgeprägt erschienen. In der vorhofstimulierten Gruppe waren hingegen keine signifikanten morphologischen Veränderungen beobachtet worden. Die Inzidenz von Vorhofflimmern war sowohl unter DDD(R) mit kurzem AV-Delay (23,3 %), als auch im DDD(R)-Arm mit langem AV-Delay (17,5 %) signifikant höher als im AAI(R)-Arm (7,4 %; $p = 0,03$) [41]. In dieser Studie war die AAI(R)-Stimulation der vorhofbasierten Ventrikelstimulation hinsichtlich der Prävention von Vorhofflimmern überlegen. Keine signifikanten Vor- oder Nachteile für einen der verwendeten Funktionsmodi fanden sich in Bezug auf Herzinsuffizienz, kardiovaskuläre Mortalität und Gesamtmortalität.

In der kürzlich publizierten umfangreichen DANPACE-Studie (The Danish Multicenter Randomized Trial on Single Lead Atrial Pacing versus Dual Chamber Pacing in Sick Sinus Syndrome) von Nielsen et al. [58] wurde ebenfalls der AAI(R)-Modus mit DDD(R) verglichen. Diese multizentrisch international durchgeführte Untersuchung randomisierte insgesamt 1415 Patienten auf beide zu vergleichenden Modi. Die AV-Zeit im DDD(R)-Arm wurde hierbei differenziert und wiederholt an die intrinsische AV-Leitung angepasst. Falls bei einem Patienten normale AV-Leitung nachzuweisen war, wurde eine über das spontane Leitungsintervall um 10 % verlängerte AV-Zeit programmiert. Wenn allerdings auch bei einer AV-Zeit von 220 ms keine intrinsische Leitung erfolgte, wurde ein verkürztes AV-Intervall (140 bis 160 ms nach atrialer Stimulation) programmiert, um eine verbesserte AV-Sequenz zu erlangen. Verglichen wurden also hier der AAI(R)-Modus und ein *individuell optimierter* DDD(R)-Modus. Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 5,4 Jahren fand sich in dieser großen Studie im Gegensatz zu den Ergebnissen des kleineren und weniger differenzierten Vorläuferprojektes kein signifikanter Vorteil für den AAI(R)-Modus. Hingegen waren aufgrund sekundärer AV-Blockierungen vermehrt Reoperationen bei AAI(R)-Patienten nötig, sodass sich in der Gesamtabwägung ein Vorteil für den sorgfältig programmierten DDD(R)-Arm ergab. Die Autoren berichten über einen mittleren ventrikulären Stimulationsanteil von 65 % im DDD(R)-Arm. Angesichts der geschilderten differenzierten Programmierung ist möglicherweise davon auszugehen, dass in der DANPACE-Studie die dann angemessene Kammerstimulation bei Patienten mit bereits erkrankter AV-Leitung die gestörte AV-Sequenz verbesserte und sich so eher günstig auswirkte. Bei Patienten mit normaler AV-Leitung wurde vermutlich inadäquate Kammerstimulation zu einem großen Teil vermieden. Angesichts der oben beschriebenen AV-Zeit-Programmierung ist zusätzlich häufiges Auftreten von fusionierter oder pseudofusionierter Kammererregung ohne negative funktionelle Auswirkung wahrscheinlich.

In der DANPACE-Studie wurde also ein Ansatz verfolgt, der bezüglich seiner Intention dem AAIsafeR-Algorithmus nahe kommt. Adäquate Stimulation bei beeinträchtigter AV-Leitung wurde realisiert, inadäquate Stimulation wurde vermieden.

5.2 Nachteilige Auswirkungen rechtsventrikulärer Stimulation

In den letzten Jahren mehren sich die Hinweise in der wissenschaftlichen Literatur, dass rechtsventrikulär unifokale Stimulation zu ungünstig asynchroner elektro-mechanischer Kammeraktivierung führt [59] und die Manifestation von Herzinsuffizienz und Herzrhythmusstörungen begünstigt. Eine Konsequenz hieraus ist das Bestreben, rechtsventrikulär apikale Stimulation durch neuartige Stimulationsalgorithmen zu minimieren. Ebenso wurde die Suche nach alternativen Stimulationsorten und Stimulationskonfigurationen intensiviert, die bei unabdingbarer Kammerstimulation zu besseren funktionellen und klinischen Resultaten im Vergleich zur ungünstigen rechtsventrikulär apikalen Sondenposition führen könnten [60, 61, 62, 63].

5.2.1 Ventrikuläre Desynchronisation

Die rechtsventrikulär apikal applizierte Stimulation bewirkt eine deutlich langsamere Erregungsausbreitung über die Ventrikel, verglichen mit der natürlichen Aktivierungssequenz über das His-Tawara-Purkinje-System [64] und manifestiert sich im EKG zumeist als linksschenkelblockartig deformierter QRS-Komplex. Die stark verspätete Aktivierung derjenigen Wandabschnitte des linken Ventrikels, welche weit entfernt vom Stimulationsort liegen, führt zu asynchronen Kontraktionsabläufen [59, 65] mit deutlicher Effizienzminderung des linken Ventrikels [66, 67].

Diese elektromechanische Desynchronisation hat langfristig auch Auswirkungen auf die Ventrikelgeometrie. Den nahe der rechtsventrikulär apikal stimulierenden Elektrode zuerst aktivierten und kontrahierenden Segmenten stehen die noch nicht aktivierten linksventrikulären Regionen gegenüber. Es kommt zur passiven Überdehnung der später erregten gegenseitigen Anteile mit langfristiger Wandhypertrophie und komplementärer Wandausdünnung nah am rechtsventrikulär apikalen Stimulationsort [68, 69, 70].

5.2.2 Kardiovaskuläre Mortalität

Mehrere große randomisierte Studien, die ventrikuläre Einkammerstimulation mit Zweikammerstimulation bei Sinusknotendysfunktion oder AV-Block verglichen, konnten keine Unterschiede zwischen den Stimulationsmodi in Bezug auf die Gesamtmortalität feststellen [53, 54, 71].

Auch die bereits oben zitierte DANPACE-Studie zeigte keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich Gesamtmortalität zwischen AAI(R)- und DDD(R)-Stimulation (65 % Ventrikelstimulation) nach einem Nachbeobachtungszeitraum von $5,4 \pm 2,6$ Jahren [58].

Lediglich in der kleinen randomisierten Studie von Andersen et al. konnte ein deutlicher Überlebensvorteil für Patienten im AAI-Modus gegenüber den im VVI-Modus therapierten gezeigt werden [51]. Hingegen wurde bei Patienten, die im Unterschied zu dem hier dokumentierten Kollektiv eine bereits fortgeschrittene systolische Herzinsuffizienz aufweisen, in einer randomisierten Studie (Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator, DAVID-Studie) gezeigt, dass der kombinierte Endpunkt aus Herzinsuffizienzereignissen und Mortalität durch das Ausmaß an Kammerstimulation bestimmt war [72, 73]. Allerdings litten die Patienten der DAVID-Studie nicht an einer Sinusknotenerkrankung. Eine weitere retrospektive Analyse [74] verweist ebenfalls auf eine Beeinträchtigung des Überlebens von Patienten durch rechtsventrikuläre Stimulation, wenn bereits eine fortgeschrittene Herzinsuffizienz vorliegt.

5.2.3 Herzinsuffizienz

Mehrere randomisierte Studien zeigten unter dauerhaft hohen rechtsventrikulären Stimulationsraten Zeichen des linkskardialen Umbaus mit einer Zunahme der linksatrialen und linksventrikulären Durchmesser [40] und einer asymmetrischen linksventrikulären Hypertrophie [69, 70]. Dies resultiert in einer diastolischen [75] und systolischen [76, 77] linksventrikulären Funktionseinschränkung mit Abnahme der LVEF, Zunahme von Herzinsuffizienzsymptomen [43, 44, 45, 51, 78] steigendem Diuretikabedarf [51] und Hospitalisation aufgrund von Herzinsuffizienz [37, 72].

In der post hoc Analyse der in Kapitel 5.1.2 ausführlich dargestellten MOST-Studie [37] zeigte sich ein positiver Zusammenhang zwischen dem rechtsventrikulären Stimulationsanteil und der Hospitalisation aufgrund von Herzinsuffizienz.

In einer kleinen prospektiven Studie von Thambo et al. bei Patienten mit kongenitalem komplettem AV-Block und implantiertem DDD-Schrittmacher wurden nach 10 Jahren chronischer rechtsventrikulärer Stimulation eine signifikante Zunahme des linksventrikulären enddiastolischen Diameters, linksventrikuläre Wandbewegungsverzögerungen und Abnahme des Herzminutenvolumens und der körperlichen Leistungsfähigkeit verglichen mit einer gesunden Kontrollgruppe dokumentiert [68]. Vor allem vorbestehende linksventrikuläre Schädigungen scheinen Einfluss auf das

Ausmaß von Asynchronie, Herzinsuffizienz und Funktionseinschränkung im Verlauf unter Kammerstimulation zu haben [79].

5.2.4 Vorhofflimmern

In der MOST-Studie fand sich eine linear zur kumulativen Prävalenz rechtsventrikulärer Stimulation steigende Inzidenz von Vorhofflimmern [37]. In der CTOPP-Studie zeigte sich eine hohe jährliche Inzidenz von Vorhofflimmern (8,8 %/Jahr), wobei ab dem dritten Jahr nach Implantation das relative Risiko für Auftreten von Vorhofflimmern in der VVI(R)-Gruppe signifikant gegenüber dem DDD(R)-Studienarm anstieg [55]. Hier erschien also eher die erhaltene AV-Sequenz protektiv gegenüber Vorhofflimmern wirksam zu sein.

Die unter 5.1.3 beschriebene Untersuchung von Nielsen et al. zu Vorhof- versus Zweikammerstimulation bei Sinusknotendysfunktion zeigt einzig für die Vorhofstimulation einen Vorteil hinsichtlich des Auftretens von Vorhofflimmern und verweist so auf die ungünstige Auswirkung von Kammerstimulation auf die Erhaltung des Sinusrhythmus auch bei erhaltener AV-Sequenz [41]. Auch die Ergebnisse der SAVE-PACe-Studie (Search AV Extension and Managed Ventricular Pacing for Promoting Atrioventricular Conduction Trial [80]) verweisen klar auf die proarrhythmische Wirkung von rechtsventrikulär apikaler Kammerstimulation, während ventrikuläre Stimulationsvermeidung sich als rhythmusprotektiv erwies.

Die DANPACE-Studie zeigte, dass bei sorgfältig individualisierter Programmierung der AV-Zeit im DDD(R)-Modus der proarrhythmische Effekt der Kammerstimulation vermieden werden kann.

5.2.5 Myokardiale Perfusion

Es wurden deutliche Hinweise auf eine verschlechterte myokardiale Perfusion unter konventioneller Kammerstimulation publiziert. In einer kleinen prospektiven Studie wurden Patienten mit Sinusknotensyndrom auf Stimulation in DDD(R) (15 Patienten) oder AAI(R) (15 Patienten) randomisiert und der Einfluss rechtsventrikulärer Stimulation auf den myokardialen Blutfluss und die LVEF im Vergleich zur AAI(R)-Stimulation untersucht. Nach 22 Monaten ließ sich gegenüber dem Implantationszeitpunkt eine signifikante Verminderung der LVEF in der DDD(R)-Gruppe feststellen ($p = 0,013$), wohingegen die AAI(R)-Gruppe keine Veränderung aufwies. Die LVEF normalisierte

sich unter zwischenzeitlicher AAI(R)-Stimulation trotz der über fast zwei Jahre erfolgten Kammerstimulation. In der rechten Koronararterie war regional der Blutfluss signifikant niedriger unter DDD(R)-Stimulation als unter AAI(R). Während kurzzeitiger Reprogrammierung nach AAI(R) verbesserte sich auch der durchschnittliche globale myokardiale Blutfluss gegenüber der DDD(R)-Stimulation [81].

In einer weiteren Studie von Tse et al. wurde bei Patienten mit komplettem AV-Block und DDD(R)-SM die Myokardperfusion mittels Myokardszintigrafie bei Belastung und die linksventrikuläre Pumpleistung regionale Wandbewegung mittels Radionuklid-Ventrikulografie bestimmt. 65 % der Patienten zeigten Perfusionsstörungen und hatten über einen grenzwertig signifikant längeren Zeitraum hinweg rechtsventrikuläre Stimulation erfahren solche ohne Perfusionsstörungen. Diese Perfusionsstörungen drückten sich auch in einer signifikant geringeren LVEF und regionalen Wandbewegungsstörungen aus [82].

5.2.6 Schrittmachersyndrom

Das als Schrittmachersyndrom bezeichnete Phänomen ist für die rechtsventrikuläre Stimulation im VVI(R)-Modus beschrieben. Da im VVI(R)-Modus die rechte Kammer ohne Berücksichtigung der Vorhofaktionen stimuliert wird, kann es zu gleichzeitiger Kontraktion von Ventrikel und Vorhof gegen die geschlossenen AV-Klappen kommen, was eine Blutregurgitation in zentralvenöse Gefäße zur Folge hat. Für die Patienten macht sich dieses Phänomen sehr unangenehm bemerkbar. Es treten Symptome wie Übelkeit, Schwindelattacken, Palpitationen, Erschöpfung bis hin zu Synkopen auf. Auch geht die Vorhofsystole, die 15 % des Schlagvolumens ausmacht, verloren, was bei häufiger Stimulation – abhängig von der vorbestehenden LVEF – eine Herzinsuffizienzsymptomatik infolge der geringeren diastolischen Füllung hervorrufen kann [83].

Die Lebensqualität der in der MOST-Studie von einem Schrittmachersyndrom betroffenen Patienten war deutlich eingeschränkt und erholte sich wieder signifikant nach Umprogrammierung in DDD(R) [84]. In zwei anderen Studien liegt die Inzidenz des VVI-assozierten Schrittmachersyndroms sogar bei 26 % [85, 86].

5.3 Studienpopulation und Medikation

Die demografischen und klinischen Ausgangsdaten der hier untersuchten Studienpatienten sind vergleichbar mit denen anderer Beobachtungsstudien [36, 39, 87, 88] und randomisierter Studien [40, 53, 85], welche sich mit Schrittmachertherapie bei symptomatischer Sinusknotendysfunktion befasst haben.

Mit dem fortgeschrittenen Patientenalter zum Zeitpunkt der Therapieinitiierung, der hohen Prävalenz von arterieller Hypertonie mit Hinweisen auf diastolische linksventrikuläre Dysfunktion bei erhaltener systolischer Pumpfunktion und dem großen Anteil von Patienten mit vorbekannten intermittierenden Vorhofrhythmusstörungen repräsentiert das Studienkollektiv gut eine Alltagsgruppe von Patienten mit symptomatischer Sinusknotenerkrankung. Bewusst wurden Patienten mit erstgradigem AV-Block mit in die Studie einbezogen, solange die Sinusknotendysfunktion allein die Schrittmachertherapie indizierte und die verlängerte AV-Leitung nur ein Begleitphänomen war. Aufgrund dieses Auswahlkriteriums wies ein Drittel der Patienten Zeichen einer binodalen Erkrankung auf, obwohl eine AV-Blockierung noch nicht symptomatisch in den Vordergrund gerückt war. Auf diese Weise konnte die Frage nach potentiell funktionell und klinisch relevanten AV-Blockierungen im Verlauf und der Effektivität des verwendeten bidirektionalen AAI(R)-DDD(R)-Wechselmodus in einem tatsächlichen Alltagskollektiv untersucht werden, welches nicht hinsichtlich möglichst gesunder AV-Leitung vorselektiert war.

In diesem Sinn boten die Studienpatienten eine gute und praxisnahe Grundlage für die durchgeführte Längsschnittsanalyse der AV-Leitung und der kumulativen Prävalenz von Vorhoffarrhythmien. Hierdurch wurde auch eine sinnvolle und alltagsnahe Bewertung des gleichzeitig untersuchten innovativen Schrittmachermodus möglich.

Die Medikation orientierte sich an den Begleiterkrankungen der Patienten und daher insbesondere an der hohen Prävalenz arterieller Hypertonie und Vorhofflimmern. Entsprechend häufig waren Hemmer des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und Wirkstoffe verordnet, die Automatie supprimieren und die AV-Leitung verlangsamen können (Betablocker, Kalziumantagonisten, Digitalisglykoside). Man könnte einwenden, dass also die in hoher Zahl nachweisbaren intermittierenden AV-Leitungsstörungen zum Teil auch iatrogen durch die Verordnung negativ dromotroper Medikamente begünstigt waren. Dieser Einwand ist sicher richtig, aber bei den untersuchten

Patienten mit Sinusknotendysfunktion ist aufgrund der bekannten Neigung auch zu symptomatisch tachykarden Arrhythmien die Verordnung bradykardisierender Substanzen unabdingbar. Insofern spiegelt auch unter diesem Aspekt die vorliegende Untersuchung den therapeutischen Alltag wieder.

5.4 Intrakardiale AV-Delays, atriale und ventrikuläre Stimulationsanteile

Wie aufgrund des Einschlusskriteriums Sinusknotenerkrankung erwartet, fand sich bei den Studienpatienten ein hoher atrialer Stimulationsanteil. Im klassischen DDD(R)-Modus ist insbesondere atriale Stimulation angesichts langer intra- und interatrialer Leitungszeiten mit einer hohen Prävalenz von unerwünschter Kammerstimulation verbunden.

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass der AAIsafeR-Modus zu einer Entkopplung von Vorhof- und Kammerstimulation führt und die Häufigkeit von Vorhofstimulation nicht signifikant mit dem Auftreten von Kammerstimulation assoziiert war. Dies traf zu, obwohl die maximalen aufgezeichneten intrakardialen AV-Delays sowohl nach atrialer Stimulation, als auch nach atrialer Wahrnehmung lang waren. Dies traf auch bei Patienten ohne vorbekannten AV-Block I° zu. Mit einem konventionellen DDD(R)-System wäre in dieser Konstellation trotz physiologisch unbeeinträchtigter AV-Leitung bei vielen Patienten inadäquate Stimulation kaum zu vermeiden gewesen. Der AAIsafeR-Modus bietet andererseits den Vorteil, dass er anhaltende sehr lange AV-Zeiten nicht toleriert und doch durch eine Umschaltung in den Zweikammermodus behandelt. So werden ungünstige ventrikuläre Füllungsmuster [89] vermieden. Immerhin mehr als ein Drittel aller Umschaltungen basierte auf dem AV-Block I°-Kriterium infolge zu langer AV-Delays. Hierin unterscheidet sich der verwendete Algorithmus von einem anderen AAI(R)-DDD(R)-Modus (Managed Ventricular Pacing Modus, MVP™ der Firma Medtronic), welcher allein die 1:1-Leitung auf die Kammer sicherstellt und das auftretende AV-Delay nicht berücksichtigt. Für diese Betriebsart wurden Fälle von ungünstiger atrioventrikulärer Entkopplung und ungünstiger ventrikuloatrialer Kopplung in Zusammenhang mit langen AV-Delays beschrieben [90, 91].

Auch unter Berücksichtigung der DANPACE-Resultate erscheint es sinnvoll, sehr lange AV-Zeiten nicht zu tolerieren, sondern angepasst mit ventrikulärer Stimulation zu beantworten.

Unter Anwendung des AAsafeR-Modus gelang es, trotz zwischenzeitlich langer AV-Delays und der überraschend hohen Inzidenz von relevanten AV-Block-Episoden den Anteil an Kammerstimulation sehr niedrig zu halten, was sich bereits in einer kleinen Studie zum AAsafeR-Modus von Fröhlig et al. angedeutet hatte [92, 93]. Somit stellt dieser AAI(R)-DDD(R)-Umschaltmodus einen möglichen Weg dar, wie ventrikuläre Stimulation auf die individuellen Patientenbedürfnisse zugeschnitten werden kann.

5.5 Inzidenz und Validierung von AAI(R)-DDD(R)-Umschaltungen und potentiell relevanten AV-Block-Episoden

Die Häufigkeit von Umschaltepisoden unter den Studienpatienten war verglichen mit den wenigen historischen Daten über die Inzidenz von symptomatischen sekundären AV-Blockierungen bei Patienten mit Sinusknotenerkrankung [2, 3, 6, 8] erstaunlich hoch. Dieser Unterschied erklärt sich sehr wahrscheinlich durch die hohe diagnostische Sensitivität der schrittmacherbasierten Aufzeichnung im Vergleich zur symptomgeleiteten Definition sekundärer AV-Blockierungen, die meist anhand der Notwendigkeit zur operativen Aufrüstung mit einer Kammersonde klassifiziert waren.

Die im verwendeten Symphony-DR™-System integrierte schrittmacherbasierte AV-Block-Klassifizierung und die zusätzliche Zuordnung von Episoden zum Auftreten bei Belastung oder in Ruhe erwiesen sich als sehr nützliche Instrumente zum Nachweis und zur Bewertung von AV-Leitungsstörungen bei Schrittmacherpatienten.

Bei der Zuschreibung potentieller klinisch-funktioneller Relevanz zu einer AV-Block-Episode ergab sich das methodische Problem, dass ja eine korrelierte Symptomatik wie Synkopen oder paroxysmaler Schwindel angesichts der unmittelbar erfolgten Zuschaltung der Kammerstimulation nicht zu erwarten war. Die funktionelle Bewertung konnte sich also nicht an tatsächlicher bradykardiebezogener Symptomatik orientieren.

Hier waren die Zuordnung der Episoden zu körperlicher Ruhe oder Belastung und die differenzierte Aufschlüsselung nach Schweregrad der AV-Überleitungsstörung hilfreich.

Es wurde postuliert, dass eine AV-Block-Episode dann potentiell eher symptomatisch wird, wenn sie unter Belastung auftritt und/oder zwei aufeinanderfolgende Vorhofaktionen nicht auf die Kammer übergeleitet werden. Das zur Relevanzeinstufung der AV-Block-Episoden herangezogene Kriterium der körperlichen Belastung war definiert ab Erreichen einer Herzfrequenz von $> 100/\text{min}$. Diese Definition dürfte eher eine Unterschätzung der tatsächlichen Prävalenz von körperlicher Belastung erzeugt haben angesichts einer Studienpopulation, deren Krankheitsbild unter anderem von chronotroper Inkompetenz gekennzeichnet ist. Daher ist die Studiendefinition der klinischen Relevanz (AVB \leq II° unter Belastung, jeder AVB III°) wahrscheinlich nicht inadäquat breit gewählt, sondern eher noch als zurückhaltend zu bewerten.

Dass dennoch in der vorliegenden Studie potenziell relevante sekundäre AV-Blockierungen bei über der Hälfte der Patienten mit primärem Sinusknotensyndrom bereits innerhalb von median 10 Monaten auftreten, untermauert die Bedeutung der bedarfsgerechten ventrikulären antibradykarden Absicherung und lässt in ähnlicher Weise wie die Daten der DANPACE-Studie die Verwendung des rein vorhofbasierten AAI(R)-Modus als weniger empfehlenswert erscheinen. Stattdessen sollte die Möglichkeit zu bedarfsgerechter Kammerstimulation durch die Implantation einer Kammersonde aus unserer Sicht regelhaft bereitgestellt werden. Allerdings ist nach den Ergebnissen der in den Abschnitt 5.1 berichteten Studien auf die Begrenzung der Kammerstimulation auf ein individualisiertes minimales Mindestmaß zu achten.

Ein weiter LVEDD und eine vermehrt symptomatische Herzinsuffizienz erwiesen sich nach unseren Daten als prädiktiv für die Inzidenz von AV-Leitungsstörungen, während klassische Prädiktoren wie die initiale QRS-Dauer oder das PQ-Intervall weniger bedeutsam erschienen. Trotz der methodischen Limitationen einer retrospektiven Analyse erscheint uns der Aspekt bedeutsam, dass also vorbestehende Herzinsuffizienz oder Kammerdilatation nicht nur für vermehrt schädliche Auswirkungen der Kammerstimulation prädestiniert, sondern möglicherweise auch einen etwas höheren Bedarf an ventrikulärer Absicherung bedingt.

Der AAIsafeR-Modus therapiert auch die in Ruhe und nachts auftretenden Überleitungsstörungen durch ventrikuläre Stimulation und verursachte so deutlich mehr Umschaltungen in den Zweikammermodus, als nach unserer funktionellen Bewertung der AV-Block-Episoden erforderlich wären. Eine differenzierte Weiterentwicklung des Modus erscheint demnach möglich, die beispielsweise erstgradige und zweitgradige

AV-Blockierungen in Ruhe zuließe und so noch intensiver Kammerstimulation vermeiden könnte. Andererseits wurde mit den aktuell verfügbaren Umschaltkriterien der Stimulationsanteil bereits so weit reduziert, dass eine weitere Verminderung möglicherweise keinen zusätzlichen Nutzen mehr bringen könnte.

Die Qualität der schrittmacherbasierten Klassifizierung von AV-Block-Episoden erwies sich bei der erfolgten Validierung als sehr hoch. Ursächlich für die wenigen, gemessen an Elektrogramm und Markerkanal missklassifizierten AV-Block-Episoden waren blockierte SVES, junctionale und akzelerierte ventrikuläre Rhythmen, wiederholte VES mit retrograder Vorhoferregung und atriales Undersensing. Insbesondere hinsichtlich der Identifikation von VES mit retrograder Leitung erscheint eine Verbesserung der Detektionskriterien sinnvoll.

Unerwünschte, z. B. proarrhythmische Wirkungen von adäquaten oder inadäquaten Umschaltsequenzen wurden nicht beobachtet. Die auf den AAsafeR-Algorithmus gestützte Diagnose der Leitungsstörungen kann insgesamt als sehr zuverlässig und sicher angesehen werden.

5.6 Inzidenz, Validierung und Determinanten von atrialen Tachyarrhythmien

In Anbetracht des untersuchten Krankheitsbildes war die große Anzahl der Patienten mit einer Vorgeschichte von Vorhofflimmern (zwei Drittel) nicht überraschend. Bei 5 % der Patienten kam es zur Konversion in persistierendes Vorhofflimmern. Hierin unterschied sich unsere Studie nicht wesentlich von der SAVE PACe-Studie, in der für den minimal ventrikulär stimulierten Arm eine Konversionsrate in persistierendes Vorhofflimmern von 4,6 % berichtet wurde [80].

Trotz der erwartungsgemäß hohen sekundären Inzidenz von mindestens einer validen AT-Episode (60 % von 58 Patienten) während des Beobachtungszeitraums war die mediane gesamte kumulative AT-Prävalenz bemerkenswert niedrig [0,03 (0 – 26) min/d] für eine schrittmacherbedürftige Sinusknotensyndrom-Population verglichen mit früheren Studien [38, 39, 94]. Eine mögliche Erklärung ist, dass hierin bereits ein rhythmusprotektiver Effekt der sehr niedrigen Prävalenz von Kammerstimulation [median 0 (0 – 16) %] sichtbar wird. Dies könnte umso mehr der Fall sein, da die

Kammerstimulation trotz ihres niedrigen Niveaus als einzige und entscheidende multivariate Determinante der kumulativen AT-Prävalenz zu identifizieren war.

Die Bemühung, rechtsventrikuläre Stimulation weitestgehend zu minimieren und alternative Strategien (wie die biventrikuläre Konfiguration) für unvermeidbare Kammerstimulation insbesondere bei bereits fortgeschrittener Herzinsuffizienz anzuwenden und zu evaluieren, erscheint angesichts dieser Ergebnisse berechtigt.

Andererseits sollte eine anhaltende Störung der AV-Sequenz durch prolongierte Leitung nicht toleriert werden, da durch die resultierenden erhöhten atrialen Füllungsdrücke Umbauvorgänge des Vorhofmyokards und die Entstehung von Vorhofflimmern begünstigt werden kann. Insofern ist das AV-Block I°-Kriterium des AAIsafeR-Modus nach heutiger Datenlage als sinnvoller wesentlicher Bestandteil des Algorithmus anzusehen.

Die aggregatbasierte Klassifikation atrialer Tachyarrhythmien erwies sich im Rahmen der elektrogrammbasierten Validierung als verlässlich. Lediglich bei 2 von 37 Patienten mit ModeSwitch-Episoden wurde eine Arrhythmie zu Unrecht angenommen. Insofern erscheint auch die Heranziehung der durch den Schrittmacher gemessenen Arrhythmieprävalenz bei Verwendung des Symphony DR-Systems gerechtfertigt, während in früheren Untersuchungen unter Verwendung anderer Systeme insbesondere bei multifokaler atrialer Sondenkonfiguration eine wesentlich niedrigere diagnostische Verlässlichkeit berichtet wurde [94].

5.7 Methodische Limitationen der Studie

Die vorliegende Beobachtungsstudie kann aufgrund ihres retrospektiven Designs nur als Hypothesen generierend angesehen werden, während eine definitive und handlungsanleitende klinische Bewertung der ventrikulären Stimulationsvermeidung im AAIsafeR-Modus nur durch prospektiv randomisierte Untersuchungen erreicht werden kann. Ein solches Projekt ist aktuell bereits weit fortgeschritten und wird erste Resultate vermutlich in Kürze berichten können (Evaluation of the SafeR mode in patients with dual chamber pacemaker indication: ANSWER Study Registriernummer unter Clinicaltrials.gov: NCT 00562107).

6 SCHLUSSFOLGERUNG

Das Auftreten potentiell relevanter sekundärer AV-Block-Episoden bei mehr als der Hälfte eines Alltagskollektives von Patienten mit symptomatischer Sinusknotendysfunktion nach median nur 10 Monaten bestätigt die vermutete Bedeutung ventrikulärer Absicherung und unterstützt die verbreitete Praxis der Zweikammer-Schrittmacher-Therapie bei dieser Patientengruppe. Allerdings sollte die Kammerstimulation nur sehr gezielt und möglichst selten genutzt werden.

Erfreulicherweise lässt sich mit dem AAIsafeR-Betriebsmodus trotz langer im Aggregat dokumentierter AV-Leitungszeiten und trotz der unerwartet hohen Inzidenz von auch potentiell klinisch relevanten AV-Leitungsstörungen mit gezielt zugeschalteter Kammerstimulation ein in der Summe sehr niedriges Niveau von ventrikulärer Stimulation erreichen. Dies gilt selbst bei Patienten mit vorbestehendem AV-Block I°.

Erneut ließ sich in dieser Studie das Ausmaß der Kammerstimulation als entscheidender Prädiktor für das Auftreten neuer Vorhoffarrhythmien während der Nachbeobachtungszeit nachweisen. Parallel mit dem niedrigen Prozentsatz an Kammerstimulation traten auch atriale Tachyarrhythmien in dieser Untersuchung vergleichsweise selten auf.

Trotz der einer retrospektiven Studie zugehörigen methodischen Mängel gewährt die vorliegende Studie einen bis dahin nicht gekannten Einblick in den natürlichen Verlauf der atrioventrikulären Überleitung in einer kleinen, aber repräsentativen Gruppe von Patienten mit primärem Sinusknotensyndrom. Die hierbei gewonnenen Daten und Erkenntnisse können zu einem besseren Verständnis der Pathophysiologie dieses Krankheitsbildes beitragen.

Dieses Verständnis ist umso wichtiger, als es dazu beiträgt sachgerechte Entscheidungen hinsichtlich der Notwendigkeit von Applikation oder Vermeidung von Kammerstimulation bei Patienten mit Sinusknotendysfunktion zu treffen.

Das vielsprechend niedrige erreichte Niveau ventrikulärer Stimulation und die niedrige Vorhoffarrhythmiebelastung unter Therapie mit dem AAIsafeR-Modus lassen vermuten, dass mit diesem Schrittmachermodus die Kammerstimulation auf ein individuell sinnvolles Maß zugeschnitten werden kann. Vor einer abschließenden klinischen Bewertung des verwendeten AAi(R)-DDD(R)-Wechselmodus müssen allerdings die Ergebnisse bereits laufender prospektiver randomisierter Studien abgewartet werden.

7 ZUSAMMENFASSUNG

Bradykardien bei Sinusknotendysfunktion (SND) können mittels Vorhofstimulation (AAI(R)) therapiert werden, wobei AAI(R)-Schrittmacher (SM) keine ventrikuläre antibradykarde Absicherung gewährleisten. Die meisten Patienten mit SND werden mit Zweikammer-Schrittmachern (SM) behandelt, um eine ventrikuläre antibradykarde Absicherung bei unerwarteten sekundären höhergradigen atrioventrikulären (AV) Leitungsstörungen zu gewährleisten. Dieses Vorgehen erscheint jedoch problematisch angesichts zunehmender Informationen über nachteilige Effekte rechtsventrikulärer Stimulation hinsichtlich ventrikulärer Desynchronisation, Proarrhythmogenität und Herzinsuffizienz. Die Datenlage hinsichtlich der Inzidenz von AV-Blockierungen bei SND ist spärlich und basiert auf klinischen Ereignissen, da konventionelle SM keine Beurteilung der intrinsischen AV-Leitung erlauben. Ziel dieser Studie war die Quantifizierung, Validierung und funktionelle Bewertung unvorhergesehener AV-Blockierungen sowie die Dokumentation atrialer Tachyarrhythmien (AT) anhand der Auslesung des Schrittmacherspeichers und der Interpretation von Elektrogrammen eines neuartigen Zweikammersystems, welches zur Vermeidung unnötiger Kammerstimulation die Möglichkeit zur angepassten bidirektionalen Umschaltung zwischen AAI(R) und DDD(R) besitzt (AAIsafeR-Modus).

Insgesamt 58 Patienten mit symptomatischer SND ohne AVB > I° wurde ein Zweikammer-SM mit dem AAIsafeR-Modus (Sorin Symphony DR) implantiert. Nach einem medianen Beobachtungszeitraum von 10 Monaten wurden Stimulationsanteile, AV-Block-Episoden und AT-Episoden aus dem SM-Speicher ausgelesen. Die Episoden wurden anhand gespeicherter Elektrogramme validiert. AV-Block-Episoden wurden als potentiell relevant klassifiziert, wenn zwei konsekutive AV-Überleitungen ausfielen oder wenn Umschaltungen nach DDD(R) aufgrund des AV-Block I° oder AV-Block II°-Kriteriums unter Belastung auftraten.

Die Patienten (70 ± 10 Jahre, 28 männlich) erfuhren median 90 AAI(R)-DDD(R)-Umschaltepisoden (7 – 1084). Bei 32 Patienten (55 %) traten potentiell relevante AV-Block-Episoden auf. Ein AV-Block III° fand sich bei 23 (40 %), während bei 9 (16 %) höchstens ein AV-Block II° unter Belastung nachweisbar war. Die Validierung zeigte eine hohe Qualität der SM-basierten Klassifizierung. Wenige Episoden wurden zwar technisch korrekt eingeordnet, bei der Validierung jedoch als klinisch inadäquat klassifiziert aufgrund von blockierten SVES (15 %), VES (3 %), akzeleriertem

idioventrikulärem Rhythmus (5 %) und atrialem Undersensing (1 %). Die mediane kumulative Prävalenz von Kammerstimulation betrug 0 (0 – 16) % und differierte signifikant zwischen Patienten mit [1 (0 – 49 %)] und ohne [0 (0 – 2) %] vorbekanntem AVB I° ($p = 0,04$). Die mediane kumulative AT-Prävalenz betrug 0,03 (0 – 26) min/Tag. Einziger multivariater Prädiktor der AT-Prävalenz war die Häufigkeit von Kammerstimulation ($p < 0,001$).

Potentiell relevante sekundäre AV-Block-Episoden treten also bei einem hohen Anteil von Patienten mit primärer SND und implantiertem Zweikammer-SM auf. Demzufolge erscheint das Bestreben, diese Patienten ventrikulär abzusichern gerechtfertigt. Trotz der hohen Inzidenz relevanter AV-Blockierungen wird der Stimulationsanteil in der Kammer durch den AAIsafeR-Modus sehr niedrig gehalten. Auch für den noch verbleibenden sehr niedrigen Kammerstimulationsanteil ließ sich noch ein atriale Arrhythmien fördernder Effekt nachweisen. Für die endgültige Bewertung der ventrikulären Stimulationsprävention im AAIsafeR-Modus müssen die Resultate der bereits unternommenen Studien mit klinischen Endpunkten noch abgewartet werden.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Ferrer MI. The sick sinus syndrome. *Circulation* 1973;47:635–641.
2. Sutton R, Kenny RA. The natural history of sick sinus syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* 1986;9:1110–1114.
3. Brandt J, Anderson H, Fåhræus T, Schüller H. Natural history of sinus node disease treated with atrial pacing in 213 patients: Implications for selection of stimulation mode. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:633–639.
4. Rosenqvist M, Obel IWP. Atrial pacing and the risk for AV block: is there a time for change in attitude? *PACE* 1989;12:97–101.
5. Rosenqvist M, Brandt J, Schüller H. Atrial versus ventricular pacing in sinus node disease: a treatment comparison study. *Am Heart J* 1986;111(2):292–297.
6. Hayes DL, Furman S. Stability of AV conduction in sick sinus node syndrome patients with implanted atrial pacemakers. *Am Heart J* 1984;107:644–647.
7. Kristensen L, Nielsen JC, Pedersen AK, Mortensen PT, Andersen HR. AV block and changes in pacing mode during long-term follow-up of 399 consecutive patients with sick sinus syndrome treated with an AAI/AAIR pacemaker. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001;24(3):358–365.
8. Andersen HR, Nielsen JC, Thomsen PE et al. Atrioventricular conduction during long-term follow-up of patients with sick sinus syndrome. *Circulation* 1998;98:1315–1321.

9. Tomita T, Kinoshita O, Hanaoka T et al. Familial sick sinus syndrome complicated by extensive cardiac conduction disturbance. *International Journal of Cardiology* 2004;94:343–345.
10. Barak M, Herschkowitz S, Shapiro I, Roguin N. Familial combined sinus node and atrioventricular conduction dysfunctions. *Int J Cardiol* 1987;15:231–239.
11. Amat-y-Leon F, Racki AJ, Denes P et al. Familial atrial dysrhythmia with A-V block. Intracellular microelectrode, clinical electrophysiologic and morphologic observations. *Circulation* 1974;50:1097–1104.
12. Bharati S, Lev M. Anatomy of the normal conduction system, disease-related changes, and their relationship to arrhythmogenesis. In: Podrid PJ, Kowey PR, editors. *Cardiac Arrhythmia: Mechanisms, Diagnosis, and Management*. Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 1995:1–15.
13. Lev M. Aging changes in the human sinoatrial node. *J Gerontol* 1954;9:1–8.
14. Shaw DB, Linker NJ, Heaver PA, Evans R. Chronic sinoatrial disorder (sick sinus syndrome): a possible result of cardiac ischaemia. *Br Heart J* 1987;58:598–607.
15. Olofsson B-O, Eriksson P, Eriksson A. The sick sinus syndrome in familial amyloidosis with polyneuropathy. *International Journal of Cardiology* 1983;4:71–73.
16. Hoffmann A, Kappenberger L, Jost M, Burckhardt D. Effect of amiodarone on sinus node function in patients with sick sinus syndrome. *Clin Cardiol* 1987;10:451–452.

17. Crossen KJ, Cain ME. Assessment and management of sinus node dysfunction. *Mod Concept Cardiovasc Dis* 1986;55:43.
18. 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;65:731–748.
19. Berkovits BV, Castellanos A Jr, Lemberg L. Bifocal demand pacing. *Circulation* 1969;40 (Suppl):44–52.
20. 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;5:829–835.
21. Ritter P, Dib JC, Mahaux V et al. 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.
22. Bernstein AD, Daubert JC, Fletcher RD et al. The Revised NASPE/BPEG Generic Code for Antibradycardia, Adaptive-Rate, and Multisite Pacing. *PACE* 2002; 25:260–264.
23. B. Lemke, B. Nowak, D. Pfeiffer. Leitlinien zur Herzschrittmachertherapie. *Z Kardiol* 2005;94:704–720.
24. Markewitz A. Fachgruppe Herzschrittmacher und BQS Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung gGmbH, Düsseldorf. Jahresbericht 2008 des deutschen Herzschrittmacher-Registers. *Herzschr Elektrophys* 2010;21:256–284.

25. http://www.pacemaker-register.de/pdf/tabellen_graphiken_82-01.pdf
26. Hoppe UC, Bohm M, Dietz R et al. Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. *Z Kardiologie* 2005;94:488–509.
27. Swedberg K, Guidelines for the diagnosis and treatment of Chronic Heart Failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of CHF of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal* 2005;
28. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med* 2001;344:873–880.
29. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002;346:1845–1853.
30. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004;350:2140–2150.
31. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:1539–1549.
32. Stockburger M, Gómez-Doblas JJ, Lamas G, et al. Preventing ventricular dysfunction in pacemaker patients without advanced heart failure: results from a multicentre international randomized trial (PREVENT-HF). *Eur J Heart Fail* 2011;13(6):633–641.

33. Lamas GA, Pashos CL, Normand SL, McNeal B. Permanent pacemaker selection and subsequent survival in elderly Medicare pacemaker recipients. *Circulation* 1995;91:1063–1069.
34. Coma-Samartín R, Martínez-Ferrer J, Sancho-Tello de Carranza M, Ruiz-Mateas F, Leal Del Ojo-Gonzalez J; Spanish Pacemaker Registry. Fourth official report of the Spanish Society of Cardiology Working Group on Cardiac Stimulation (2006). *Rev Esp Cardiol* 2007;60:1302–1313.
35. Møller M, Arnsbo P, Asklund M et al. Quality assessment of pacemaker implantations in Denmark. *Europace* 2002;4:107–112.
36. 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;2:113–120.
37. Sweeney MO, Hellkamp AS, Ellenbogen KA et al.; 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;107:2932–2937.
38. Camm AJ, Sulke N, Edvardsson N et al.; AF Therapy Investigators. Conventional and dedicated atrial overdrive pacing for the prevention of paroxysmal atrial fibrillation: The AFTherapy study. *Europace* 2007;9:1110–1118.
39. Mont L, Ruiz-Granell R, Martínez JG et al.; Prevention or Termination (POT) Study Investigators. Impact of anti-tachycardia pacing on atrial fibrillation burden when added on top of preventive pacing algorithms: Results of the prevention or termination (POT) trial. *Europace* 2008;10:28–34.

40. 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;42:614–623.
41. Kristensen L, Nielsen JC, Mortensen PT, Pedersen OL, Pedersen AK, Andersen HR. Incidence of atrial fibrillation and thromboembolism in a randomised trial of atrial versus dual chamber pacing in 177 patients with sick sinus syndrome. *Heart* 2004;90:661–666.
42. Wecke L, Rubulis A, Lundahl G, Rosen MR, Bergfeldt L. Right ventricular pacing-induced electrophysiological remodeling in the human heart and its relationship to cardiac memory. *Heart Rhythm* 2007;4:1477–1486.
43. Shukla HH, Hellkamp AS, James EA et al. 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;2:245–251.
44. Simon RD, Burke SW, Gold MR. Iatrogenic ventricular dyssynchrony: A preventable cause of heart failure with right ventricular pacing? *Heart Rhythm* 2005;2:252–253.
45. Sweeney MO, Hellkamp AS. Heart failure during cardiac pacing. *Circulation* 2006;113:2082–2088.
46. Shaw DB, Holman RR, Gowers JI. Survival in sinoatrial disorder (sick-sinus syndrome). *Br Med J* 1980;280:139–141.

47. Menozzi C, Brignole M, Alboni P et al. The natural Course of untreated sick sinus syndrome and identification of the variables predictive of unfavourable outcome. *Am J Cardiol* 1998;82:1205–1209.
48. Alpert MA, Katti SK. Natural history of sinus node dysfunction after permanent pacemaker implantation. *SOUTHERN MEDICAL JOURNAL* 1982;75:1182–1188.
49. Rosenqvist M, Vallin H, Edhag O. Clinical and electrophysiologic course of sinus node disease: five-year follow-up study. *Am Heart J* 1985;109:513–522.
50. Andersen HR, Thuesen L, Bagger JP, Vesterlund T, Thomsen PE. Prospective randomized trial of atrial versus ventricular pacing in sick-sinus syndrome. *Lancet* 1994;344:1523–1528.
51. Andersen HR, Nielsen JC, Thomsen PEB, et al. Long-term follow-up of patients from a randomised trial of atrial versus ventricular pacing for sick sinus syndrome. *Lancet* 1997;350:1210–1216.
52. Nielsen JC, Andersen HR, Thomsen PE, et al. Heart failure and echocardiographic changes during long-term follow-up of patients with sick sinus syndrome randomized to single chamber atrial or ventricular pacing. *Circulation* 1998;97:987–995.
53. Lamas GA, Lee KL, Sweeney MO et al. Mode Selection Trial in Sinus-Node Dysfunction. Ventricular pacing or dual-chamber pacing for sinus-node dysfunction. *N Engl J Med* 2002;346:1854–1862.

54. Connolly SJ, Kerr CR, Gent M, et al. Effects of physiologic pacing versus ventricular pacing on the risk of stroke and death due to cardiovascular causes. For the Canadian Trial of Physiologic Pacing Investigators (CTOPP). *N Engl J Med* 2000;342:1385–1391.
55. Kerr CR, Connolly SJ, Abdollah H, et al. Canadian Trial of Physiologic Pacing: effects of physiologic pacing during long-term follow-up. *Circulation* 2004;109:357–362.
56. Tang AS, Roberts RS, Kerr C et al.. Relationship between pacemaker dependency and the effect of pacing mode on cardiovascular outcomes. *Circulation* 2001;103(25):3081–3085.
57. Prinzen FW, Hunter WC, Wyman BT, McVeigh ER. Mapping of regional myocardial strain an work during ventricular pacing: experimental study using magnetic resonance imaging tagging. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1735–1742.
58. Nielsen JC, Thomsen PEB, Højberg Set al., on behalf of the DANPACE Investigators. A comparison of single-lead atrial pacing with dual-chamber pacing in sick sinus syndrome. *European Heart Journal* 2011;32:686–696.
59. 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;63:622–632.
60. Stambler BS, Ellenbogen K, Zhang X et al. ROVA Investigators. Right ventricular outflow versus apical pacing in pacemaker patients with congestive heart failure and atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2003;14:1180–1186.

61. Zanon F, Bacchiega E, Rampin L et al. Direct His bundle pacing preserves coronary perfusion compared with right ventricular apical pacing: a prospective, cross-over mid-term study. *Europace*. 2008;10:580–587.
62. Schwaab B, Fröhlig G, Alexander C. Influence of right ventricular stimulation site on left ventricular function in atrial synchronous ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:317–323.
63. 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;22:1234–1239.
64. 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;13:535–543.
65. Lupi G, Sassone B, Badano L et al. 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;98:219–222.
66. Albertsen AE, Nielsen JC, Poulsen SH et al. DDD(R)-pacing, but not AAI(R)-pacing induces left ventricular desynchronization in patients with sick sinus syndrome: Tissue-Doppler and 3D echocardiographic evaluation in a randomized controlled comparison. *Europace* 2008;10:127–133.

67. Liu WH, Chen MC, Chen YL et al. Right ventricular apical pacing acutely impairs left ventricular function and induces mechanical dyssynchrony in patients with sick sinus syndrome: A real-time three-dimensional echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:224–229.
68. Thambo JB, Bordachar P, Garrigue S. Detrimental ventricular remodeling in patients with congenital complete heart block and chronic right ventricular apical pacing. *Circulation* 2004;110:3766–3772.
69. van Oosterhout MF, Prinzen FW, Arts T et al. Asynchronous electrical activation induces asymmetrical hypertrophy of the left ventricular wall. *Circulation* 1998;98:588–595.
70. Prinzen FW, Cheriex EC, Delhaas T et al. Asymmetric thickness of the left ventricular wall resulting from asynchronous electric activation: a study in dogs with ventricular pacing and in patients with left bundle branch block. *Am Heart J* 1995;130:1045–1053.
71. 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;353:145–155.
72. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE; 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;288:3115–3123.
73. Sharma AD, Rizo-Patron C, Hallstrom AP; DAVID Investigators. Percent right ventricular pacing predicts outcomes in the DAVID Trial. *Heart Rhythm* 2005;2:830–834.

74. 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.
75. Lee MA, Dae MW, Langberg JJ et al. Effects of long-term right ventricular apical pacing on left ventricular perfusion, innervation, function and histology. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:225–232.
76. Leclercq C, Gras D, Le Helloco A, Nicol L, Mabo P, Daubert C. Hemodynamic importance of preserving the normal sequence of ventricular activation in permanent cardiac pacing. *Am Heart J* 1995;129:1133–1141.
77. Rosenqvist M, Bergfeldt L, Haga Y, Ryden J, Ryden L, Öwall A. The effect of ventricular activation sequence on cardiac performance during pacing. *Pacing Clin Electrophysiol* 1996;19:1279–1286.
78. Zhang XH, Chen H, Siu CW et al. New-onset heart failure after permanent right ventricular apical pacing in patients with acquired high-grade atrioventricular block and normal left ventricular function. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;19:136–141.
79. Pastore G, Noventa F, Piovesana P et al. Left ventricular dyssynchrony resulting from right ventricular apical pacing: relevance of baseline assessment. *Pacing Clin Electrophysiol* 2008;31:1456–1462.
80. Sweeney MO, Bank AJ, Nsah E et al. ; 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;357:1000–1008.

81. Nielsen JC, Bøttcher M, Nielsen TT, Pedersen AK, Andersen HR. Regional Myocardial Blood Flow in Patients With Sick Sinus Syndrome Randomized to Long-Term Single Chamber Atrial or Dual Chamber Pacing—Effect of Pacing Mode and Rate. *JACC* 2000;Vol. 35, No. 6:1453–1461.
82. Tse HF, Lau CP. Long-term Effect of right ventricular pacing on myocardial perfusion and function. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:744–749.
83. Ellenbogen KA, Gilligan DM, Wood MA, Morillo C, Barold SS. The pacemaker syndrome – a matter of definition. *Am J Cardiol* 1997;79: 1226–1229.
84. Link MS, Hellkamp AS, Estes NA 3rd et al.; The MOST Study Investigators. High incidence of pacemaker syndrome in patients with sinus node dysfunction treated with ventricular-based pacing in the Mode Selection Trial (MOST). *J Am Coll Cardiol* 2004;43:2066–2071.
85. Lamas GA, Orav EJ, Stambler BS et al. Quality of life and clinical outcomes elderly patients treated with ventricular pacing as compared with dual chamber pacing: Pacemaker Selection in the Elderly (PASE) Investigators. *New Engl J Med* 1998;338:1097–1104.
86. Ellenbogen KA, Stambler BS, Orav EJ, et al. Clinical characteristics of patients intolerant to VVIR pacing. *Am J Cardiol* 2000;86:59–63.
87. Müller-Nordhorn J, Schüler G, Roll S, Willich SN. Implantation of a cardiac pacemaker— Comparison of subjective stress and mood between in- and outpatients. *Clin Res Cardiol* 2006;95:539–546.

88. 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. *Clin Res Cardiol* 2009;98:25–32.
89. Iliev I, Yamachika S, Muta K et al. Preserving normal ventricular activation versus atrioventricular delay optimization during pacing: The role of intrinsic atrioventricular conduction and pacing rate. *Pacing Clin Electrophysiology* 2000;23:74–83.
90. Sweeney MO, Ellenbogen KA, Tang AS, Johnson J, Belk P, Sheldon T. Severe atrioventricular decoupling, uncoupling, and ventriculoatrial coupling during enhanced atrial pacing: Incidence, mechanisms, and implications for minimizing right ventricular pacing in ICD patients. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;19(11):1175–1180.
91. Mansour F, Talajic M, Thibault B, Khairy P. Pacemaker troubleshooting: When MVP is not the most valuable parameter. *Heart Rhythm* 2006;3:612–614.
92. Fröhlig G, Gras D, Victor J et al. Use of a new cardiac pacing mode designed to eliminate unnecessary ventricular pacing. *Europace* 2006;8:96–101.
93. Savouré A, Fröhlig G, Galley D et al. A new dual-chamber pacing mode to minimize ventricular pacing. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2005;28 Suppl 1:43–46.
94. Stockburger M, Gerhardt L, Helms Schlegel 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. *Herzschrittmacher Elektrophysiol* 2007;18:250–258.

LEBENS LAUF

T ^ā Š^à^} • |æ Ā āā/ē • Āāē} • &@ c | ^ & @ | & @ } Ā Ō | > } ā ^ } Ā Ā ^ | Ā | \ d [] } ā & @ } Ā
X ^ | • ā } Ā ^ ā ^ | Ā Ā ^ ā } ā & @ } ^ | 4 ~ ^ } dā @ Ā Ā Ā

PUBLIKATIONSLISTE

Veröffentlichungen

1. Stockburger M, **Trautmann F**, Nitardy A, Just-Teetzmann M, Schade S, Çelebi Ö, Krebs A, Dietz R. Pacemaker-Based Analysis of Atrioventricular Conduction and Atrial Tachyarrhythmias in Patients with Primary Sinus Node Dysfunction. PACE 2009;32:604-613.

Vorträge

1. M. Stockburger, **F. Trautmann**, M. Just-Teetzmann, S. Schade, A. Nitardy, A. Krebs., Ö. Çelebi, R. Dietz:
Am Speicherelektrogramm validierte und relevante AV-Block-Episoden treten bei einem großen Anteil von Patienten mit primärer Sinusknotendysfunktion und Zweikammerschrittmacher auf.
74. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V., Mannheim 27.–29.03.2008.

Posterpräsentationen

1. **F. Trautmann**, M. Just-Teetzmann, S. Schade, A. Nitardy, Ö. Çelebi, T. Knaus, R. Dietz, M. Stockburger:
Bei Patienten mit primärem symptomatischem Sinusknotensyndrom determiniert auch minimierte residuale rechtsventrikuläre Stimulation die kumulative Prävalenz von atrialen Tachyarrhythmien.
32. Herbsttagung und 19. Jahrestagung der Arbeitsgruppe Herzschrittmacher und Arrhythmie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V., Hamburg 09.10.–11.10.2008.
2. A. Nitardy, **F. Trautmann**, A. Krebs, W. Haverkamp, M. Stockburger:
Diagnostische Wertigkeit von implantierbaren Ereignisrekordern zur Ursachenklärung von Synkopen.
31. Herbsttagung und 18. Jahrestagung der Arbeitsgruppe Herzschrittmacher und Arrhythmie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V., Köln 04.–06.10.2007.

EIDESSTÄTTLICHE ERKLÄRUNG

„Ich, Frederike Trautmann, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

Schrittmacherbasierte Analyse der atrioventrikulären Leitung und atrialer Tachyarrhythmien bei Patienten mit primärer symptomatischer Sinusknotendysfunktion unter Therapie mit einem bidirektionalen AAI(R)-DDD(R)-Umschaltmodus

selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Ort/Datum:

Unterschrift:

DANKSAGUNG

Mein ganz besonderer Dank gilt an erster Stelle meinem Doktorvater PD Dr. med. Martin Stockburger, der mir dieses interessante und aktuelle Thema überlassen hat und mich großartig unterstützte. Seine intensive Betreuung, seine Impulse, Expertise und ständige Erreichbarkeit haben ganz maßgeblichen Anteil am Zustandekommen dieser Arbeit.

Ich danke ebenfalls den Mitarbeitern der Herzschrittmachergruppe des Virchow-Klinikums der Charité, insbesondere Dr. med. Aischa Nitardy, Dr. med. Alice Krebs, Özlem Çelebi, Dr. med. Thomas Knaus und Carina Werk-Wenzel für ihre fachliche Unterstützung, ihren Beitrag an der Datengewinnung, die freundliche Aufnahme und die nette gemeinsame Zeit.

Des Weiteren möchte ich mich bei den beiden kooperierenden Einrichtungen, dem DRK-Krankenhaus Westend (Kardiologie) und dem Medizinischen Versorgungszentrum Schade/Stolz/Pötsch, bedanken – insbesondere bei Herrn Dr. med. Martin Just-Teetzmann und Herrn Dr. med. Stefan Schade für das Überlassen der Patientendaten.

Für die freundliche und technische Unterstützung danke ich auch den Mitarbeitern von Sorin Group Deutschland, insbesondere unserem Ansprechpartner Herrn Henning Höltzenbein.

Nicht zuletzt meiner Familie, vor allem meiner Mutter, gilt mein ganz besonderer Dank für die jahrelange liebevolle Unterstützung und die typografische Einflussnahme.