

Aus der Klinik für Kardiologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Verlauf der systolischen linkventrikulären Funktion bei  
Schrittmacherpatienten und Prädiktoren für eine Abnahme der  
linksventrikulären Funktion

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Lito Kyriaki Gkouvatsou

aus Luxemburg

Datum der Promotion: 23.06.2019

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>V</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>VI</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>VII</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>VIII</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>IX</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1 Anatomie und Physiologie der Erregungsleitung im Herzen .....	1
1.2 Historische Entwicklung des Herzschrittmachers.....	3
1.3 Schrittmacheraufbau, Funktion und Implantation .....	3
1.4 Schrittmachertypen und Indikationen für eine Schrittmachertherapie .....	4
1.4.1 Internationale Bezeichnung von Schrittmachern .....	4
1.4.2 Indikationen für eine Schrittmacherimplantation .....	5
1.4.3 Schrittmachertypwahl .....	7
1.5 Erregungsleitung bei der RV-Stimulation durch einen Schrittmacher .....	8
1.6 Einfluss der RV-Stimulation auf die LV-Pumpfunktion .....	10
1.7 Aktuelle Studienlage zur Schrittmacher-induzierten Kardiomyopathie.....	11
1.7.1 Erste Studien .....	11
1.7.2 Beobachtungsstudien: Prävalenz und Prädiktoren der Schrittmacher- induzierten Kardiomyopathie .....	12
1.7.3 Aktuelle Studienlage: Vergleich zwischen alleiniger RV-Stimulation und BiV-Schrittmacher.....	14
1.8 Alternativen zur RV-Stimulation .....	15
1.9 Zusammenfassung und Notwendigkeit weiterer Forschung.....	16
1.10 Fragestellungen.....	18
<b>2 Methodik und Datenbasis</b> .....	<b>19</b>
2.1 Patienten.....	19
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien.....	20
2.3 Datenerhebung .....	21
2.3.1 Bestimmung und Erhebung der LV-Pumpfunktion.....	21
2.3.2 Bestimmung der RV-Stimulationsrate.....	22

2.3.3 Kategorisierung der Indikation, der Grunderkrankungen und der Medikamente .....	22
2.3.4 Festlegung des primären Endpunktes .....	24
2.3.5 Festlegung des sekundären Endpunktes.....	25
2.4 Statistische Auswertung.....	26
<b>3 Ergebnisse.....</b>	<b>28</b>
3.1 Deskriptive Statistik.....	28
3.1.1 Charakteristika der gesamten Patientenpopulation .....	28
3.1.2 Deskriptive Statistik der Endpunkte .....	29
3.1.3 Deskriptive Statistik der RV-Stimulationsrate .....	31
3.2 Charakteristika der Subgruppen .....	32
3.2.1 Subgruppe nach dem Geschlecht.....	32
3.2.2 Subgruppe nach KHK.....	33
3.2.3 Subgruppe nach Vitien .....	35
3.2.4 RV-Stimulationsrate.....	36
3.3 Primärer Endpunkt.....	37
3.3.1 Univariate Regressionen für den primären Endpunkt .....	37
3.3.2 Multivariate Regressionen für den primären Endpunkt.....	38
3.4 Sekundärer Endpunkt: Absolute Delta-LVEF .....	41
3.4.1 Univariate Regression für Delta-LVEF.....	41
3.4.2 Multivariate Regressionen für Delta-LVEF.....	42
3.5 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse.....	45
<b>4 Diskussion .....</b>	<b>47</b>
4.1 Entwicklung der LVEF nach Schrittmacherimplantation.....	47
4.2 Prädiktoren für die LVEF-Verschlechterung.....	50
4.2.1 RV-Stimulationsrate.....	50
4.2.2 Dauer der RV-Stimulation.....	51
4.2.3 Indikation .....	52
4.2.4 LVEF vor Implantation .....	52
4.2.5 KHK und Vitien .....	54
4.2.6 Vorhofflimmern .....	54
4.2.7 Hypertrophe Kardiomyopathie .....	55

4.3 Rückschlüsse: Schadet die RV-Stimulation der linksventrikulären Pumpfunktion bei Patienten mit erhaltener LVEF? .....	55
4.4 Klinisches Handeln: Handlungsempfehlungen bei Patienten mit erhaltener LVEF und Indikation zur Schrittmacherimplantation .....	58
4.5 Limitationen der Studie .....	59
4.6 Fazit .....	60
<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>61</b>
<b>Eidesstattliche Versicherung .....</b>	<b>67</b>
<b>Curriculum Vitae .....</b>	<b>68</b>
<b>Danksagung .....</b>	<b>70</b>

## Zusammenfassung

Die Implantation eines Herzschrittmachers ist eine häufig angewandte Therapie zur Behandlung von Synkopen und weiteren durch Bradykardie verursachten Beschwerden und kann für viele Patienten mit relevanten bradykarden Herzrhythmusstörungen eine lebensrettende Maßnahme sein.

Allerdings geben Studien Hinweise darauf, dass die rechtsventrikuläre (RV) Stimulation des Herzens zu einer Schrittmacher-induzierten-Kardiomyopathie führen kann, die sich durch eine reduzierte linksventrikuläre (LV) Pumpfunktion, eine ventrikuläre Asynchronie und letztendlich eine Herzinsuffizienz auszeichnet. Schätzungsweise 15-30% aller Patienten mit Herzschrittmachern sind von der Schrittmacher-induzierten-Kardiomyopathie betroffen.

Ziel dieser Arbeit ist die Analyse der LV-Funktion bei Schrittmacher-Patienten mit RV-Stimulation und einer linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF)  $>40\%$  vor Schrittmacher-Implantation und mögliche Prädiktoren für eine eventuelle Abnahme der LV-Funktion zu identifizieren.

Es wurden Daten von 721 Schrittmacher-Patienten retrospektiv analysiert. Die LVEF wurde vor und nach Schrittmacher-Implantation dokumentiert. Die RV-Stimulationsrate sowie weitere relevante Vorerkrankungen wie koronare Herzerkrankung (KHK), Vorhofflimmern, Vitien und Kardiomyopathien wurden ebenfalls erfasst. Nach Anwendung der Ausschlusskriterien, vorrangig aufgrund lückenhafter Datensätze, verblieben 179 Patienten, die in der Studie eingeschlossen wurden.

Bei 15% der Patienten kam es zu einer relevanten Abnahme der LVEF. Es konnte allerdings kein signifikanter Einfluss der RV-Stimulationsrate auf die Abnahme der LVEF festgestellt werden. Dieses Ergebnis bestätigte sich auch in den Subgruppenanalysen nach Geschlecht, KHK und Vitien. Vielmehr zeigten sich die Grunderkrankungen KHK und Vitien als relevante Prädiktoren der LV-Pumpfunktion.

## **Abstract**

The cardiac pacemaker is routinely used to treat syncope and other clinical complaints caused by bradycardia and can be a life-saving therapy for many patients with bradyarrhythmia.

However, right ventricular (RV) pacing has been associated with pacing induced cardiomyopathy which is characterized by reduced left ventricular (LV) function, ventricular asynchrony and subsequent heart failure. The condition is estimated to affect 15-30% of patients with cardiac pacemakers.

The aim of this study was to assess the LV function of patients presenting with RV pacing and left ventricular ejection fraction (LVEF) >40% and identify potential markers for LV function decline.

Data from 721 cardiac patients with pacemakers were retrospectively analysed. LVEF measurements were recorded prior to and following pacemaker implantation. Percentage of RV pacing as well as the presence of known relevant conditions, such as coronary heart disease (CHD), atrial fibrillation, valvular heart disease (VHD) and cardiomyopathy, were also documented. Exclusion criteria included an incomplete data set ultimately leading to 179 patients being recruited from the initial cohort.

A relevant decline in LVEF was detected in 15% of patients. There was no significant effect of RV-pacing on the decrease of LVEF. These findings were also confirmed in subsequent analyses sorting for gender, CHD and VHD. CHD and VHD were finally identified as potential predictors of LVEF impairment.

## Abkürzungsverzeichnis

ASE	American Society of Echocardiography
AV	atrioventrikular
BiV	biventrikulär
BPEG	British Pacing and Electrophysiology Group
CHD	coronary heart disease
CRT	kardiale Resynchronisationstherapie
EAE	European Association of Echocardiography
EDV	enddiastolisches Volumen
ESC	European Society of Cardiology
ESV	endsystolisches Volumen
ICD	implantierbarer Cardioverter Defibrillator
KHK	koronare Herzerkrankung
LV	linksventrikulär
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MW	Mittelwert
NASPE	North American Society of Pacing and Electrophysiology
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds Ratio
RV	rechtsventrikulär
SA	Standardabweichung
VHD	valvular heart disease

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1 Überblick der anatomischen Strukturen der Erregungsleitung im Herzen .....	2
Abbildung 2.1 Übersicht: Ein- und Ausschluss von Schrittmacherpatienten.....	20
Abbildung 2.2 Festlegung des primären Endpunktes .....	25
Abbildung 3.1 Verteilung der Patienten nach Stadien der LVEF vor und nach Schrittmacherimplantation.....	30
Abbildung 3.2 Verteilung der RV-Stimulationsrate in der Patientenpopulation .....	31
Abbildung 4.1 Verteilung der LVEF nach Schrittmacherimplantation .....	47
Abbildung 4.2 Primärer Endpunkt: Entwicklung des LVEF-Stadiums nach Schrittmacher .....	48
Abbildung 4.3 Individueller LVEF-Verlauf aller Patienten .....	49
Abbildung 4.4 Individueller LVEF-Verlauf bei den 27 Patienten, die eine Verschlechterung des LVEF-Stadiums aufweisen .....	49
Abbildung 4.5 Delta-LVEF und Dauer der RV-Stimulation .....	52
Abbildung 4.6 LVEF vor Schrittmacher und primärer Endpunkt: Verschlechterung des LVEF-Stadiums nach Schrittmacher .....	53

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1 Revidierte NASPE/BPEG-Kodierung aus dem Jahr 2002.....	5
Tabelle 2.1 Stadieneinteilung der LVEF nach ASE/EAE .....	24
Tabelle 3.1 Charakteristika der gesamten Patientenpopulation.....	29
Tabelle 3.2 Primärer Endpunkt: Entwicklung des LVEF-Stadiums nach Schrittmacherimplantation.....	30
Tabelle 3.3 Charakteristika und Endpunkte: Subgruppenvergleich nach Geschlecht....	33
Tabelle 3.4 Charakteristika und Endpunkte: Subgruppenvergleich nach KHK .....	34
Tabelle 3.5 Charakteristika und Endpunkte: Subgruppenvergleich nach Vitien .....	35
Tabelle 3.6 RV-Stimulationsrate: Vergleich für ordinale Charakteristika und Endpunkte .....	36
Tabelle 3.7 RV-Stimulationsrate: Vergleich für metrische Charakteristika und Endpunkte .....	37
Tabelle 3.8 Univariate Regressionen für den primären Endpunkt und ergänzend jeweils unter Einbeziehung der Kontrollvariablen Geschlecht und Alter.....	38
Tabelle 3.9 Multivariate Regression für den primären Endpunkt .....	39
Tabelle 3.10 Multivariate Regression für den primären Endpunkt: Subgruppe Männer.....	39
Tabelle 3.11 Multivariate Regression für den primären Endpunkt: Subgruppe Frauen.....	40
Tabelle 3.12 Multivariate Regression für den primären Endpunkt: Subgruppe keine KHK .....	40
Tabelle 3.13 Multivariate Regression für den primären Endpunkt: Subgruppe KHK .....	40
Tabelle 3.14 Multivariate Regression für den primären Endpunkt: Subgruppe keine Vitien .....	41
Tabelle 3.15 Multivariate Regression für den primären Endpunkt: Subgruppe Vitien ....	41
Tabelle 3.16 Sekundärer Endpunkt: Absolute Delta-LVEF .....	41
Tabelle 3.17 Univariate Regressionen für den sekundären Endpunkt Delta-LVEF und ergänzend jeweils unter Einbeziehung der Kontrollvariablen Geschlecht und Alter.....	42
Tabelle 3.18 Multivariate Regression für den sekundären Endpunkt Delta-LVEF .....	43

Tabelle 3.19 Multivariate Regression für den sekundären Endpunkt Delta-LVEF: Subgruppe Männer .....	43
Tabelle 3.20 Multivariate Regression für den sekundären Endpunkt Delta-LVEF: Subgruppe Frauen .....	43
Tabelle 3.21 Multivariate Regression für den sekundären Endpunkt Delta-LVEF: Subgruppe keine KHK.....	44
Tabelle 3.22 Multivariate Regression für den sekundären Endpunkt Delta-LVEF: Subgruppe KHK .....	44
Tabelle 3.23 Multivariate Regression für den sekundären Endpunkt Delta-LVEF: Subgruppe keine Vitien .....	44
Tabelle 3.24 Multivariate Regression für den sekundären Endpunkt Delta-LVEF: Subgruppe Vitien.....	45
Tabelle 4.1 Prävalenz von KHK, Vorhofflimmern, Arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus in Deutschland und in der vorliegenden Patientenpopulation .....	56

# 1 Einleitung

Diese Arbeit befasst sich mit der Entwicklung der linksventrikulären (LV) Pumpfunktion unter chronischer rechtsventrikulärer (RV) Stimulation bei Ein- oder Zweikammerschrittmachern.

## 1.1 Anatomie und Physiologie der Erregungsleitung im Herzen

Die mechanische Herzaktion, bestehend aus einer Vorhofkontraktion und Vorhoferschaffung sowie Ventrikelkontraktion und Ventrikelerschaffung, wird durch herzeigene elektrische Impulse generiert und koordiniert. [1]

Die Arbeitsmyokardzellen sind elektrisch nicht neutral, sondern weisen ein Ruhemembranpotential von ca.  $-90\text{mV}$  auf. Durch eine Veränderung des Membranpotenzials, eine sogenannte Depolarisation, kommt es über intrazelluläre Signale zu einer Kontraktion der Myokardzellen, d.h. die Pumpfunktion des Herzens wird durch elektrische Signale gewährleistet. Hierfür gibt es im Herzen spezielle Zellen, die für die Erregungsbildung und Erregungsleitung zuständig sind. [1]

Im Sinusknoten, einer Struktur, die sich in der hinteren Wand des rechten Vorhofes vor dem Übergang zur Vena cava superior befindetet, werden spezielle Zellen spontan rhythmisch depolarisiert und generieren damit ein elektrisches Signal. Wird eine Zelle depolarisiert, so führt dieses über Gap Junctions zu einer Depolarisation der benachbarten Zellen. Auf diese Weise wandert das elektrische Signal über die Vorhofmuskulatur in die bindegewebige Ventilebene des Herzens. Diese ist so aufgebaut, dass das elektrische Signal unterbrochen wird. Das elektrische Signal erreicht nur ein bestimmtes Areal, den so genannten Atrioventrikularknoten (AV-Knoten). Aufgrund der geringen Leitungsgeschwindigkeit des AV-Knotens wird die Erregung mit einer Verzögerung über das His-Bündel in die Ventrikel weitergeleitet. Durch diese Verzögerung kontrahieren zuerst die Vorhöfe und anschließend die Ventrikel. Das His-Bündel teilt sich in einen rechten und einen linken Tawara-Schenkel. Der linke Tawara-Schenkel teilt sich wiederum in einen vorderen und einen hinteren Schenkel. Um alle Arbeitsmyokardzellen zu erreichen, schließen sich an den Tawara-Schenkel feine, sogenannte Purkinje-Fasern an, die für die Ausbreitung der Erregung im gesamten Myokard der Ventrikel zuständig sind. (s. Abbildung 1.1) [1]

Der Sinusknoten wird auch primärer Schrittmacher des Herzens genannt, da dort physiologisch die elektrischen Impulse generiert werden. Damit dient der Sinusknoten als endogener Schrittmacher. Er hat eine Ruhefrequenz von 60-80/min, die entsprechend den Bedürfnissen des Körpers über das sympathische und parasympathische Nervensystem und die endogene Katecholamine angepasst werden kann. [1]

Fällt der Sinusknoten als natürlicher Taktgeber aus, kann der AV-Knoten als sekundärer natürlicher Schrittmacher einspringen, der eine niedrigere Eigenfrequenz von ca. 40-50/min aufweist. Schrittmacher unterhalb des AV-Knotens werden tertiäre Schrittmacher genannt und haben in der Regel eine Eigenfrequenz von 30-40/min. [1]

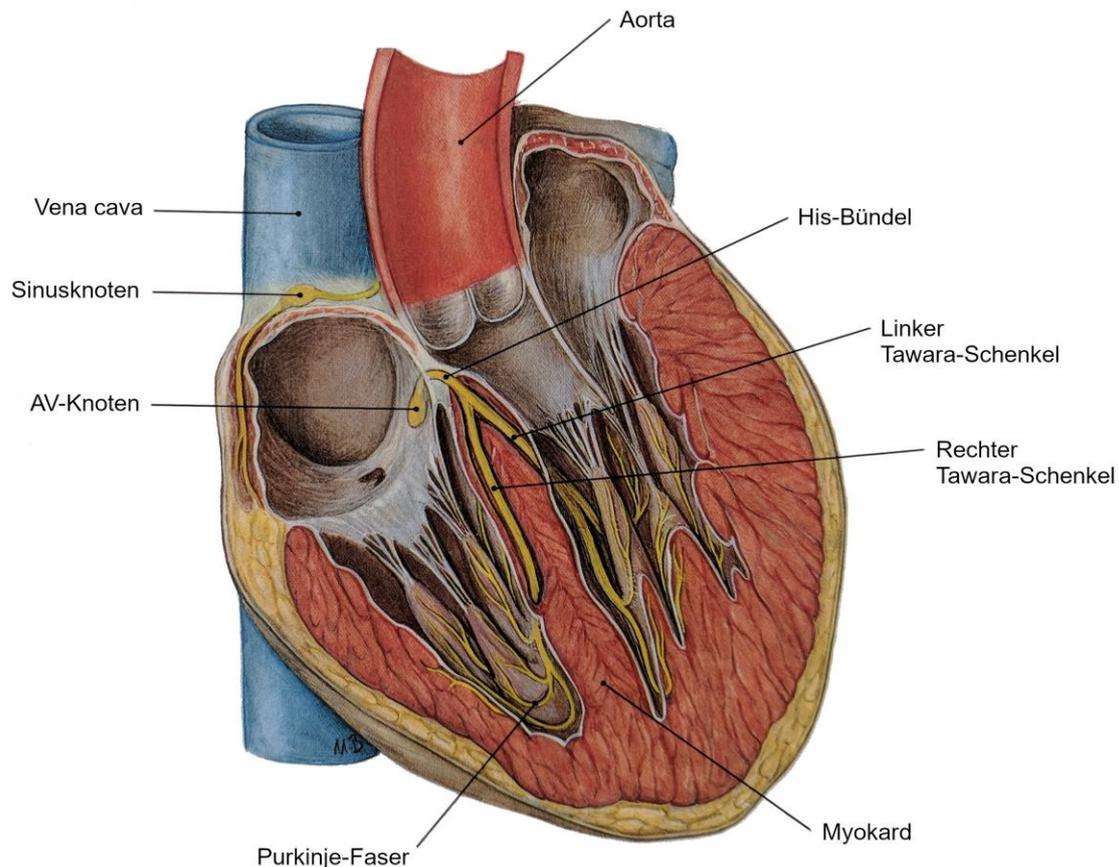


Abbildung 1.1 Überblick der anatomischen Strukturen der Erregungsleitung im Herzen [2]

Die Myokardzellen besitzen eine lange Refraktärzeit, während der kein weiteres elektrisches Aktionspotenzial ausgelöst werden kann. Das bedeutet, dass ein Durchlauf des elektrischen Signals vom Sinus-Knoten bis zu den Ventrikeln zu genau einem Herzschlag führt. [1]

## 1.2 Historische Entwicklung des Herzschrittmachers

Auch wenn es schon seit Anfang des 20. Jahrhunderts bekannt ist, dass die Herzkontraktion durch elektrische Depolarisation der Herzmuskelzellen zustande kommt, hat es mehrere Jahrzehnte gebraucht, um dieses Wissen auch therapeutisch nutzen zu können. [3] Ausschlaggebend war hier die Entwicklung von Geräten, die mit Hilfe elektronischer Impulse das Herz stimulieren. Dabei wird der physiologische elektrische Impuls des Herzens durch den eines künstlichen Schrittmachers ersetzt.

In den 1920er-Jahren wurden die ersten Geräte konstruiert, die Stromstöße in die Herzkammer applizieren konnten. Dies waren die Vorläufer der heutigen Defibrillatoren. Die Vorläufer der heutigen Herzschrittmacher wurden erst in den 1950er-Jahren entwickelt. Sie stimulierten das Herz extern über transkutane Elektroden. [3]

Die Implantation des ersten vollständig implantierbaren Schrittmachers erfolgte im Jahr 1958 durch Åke Senning. Damit hatte neben der Medikation eine neue Möglichkeit zur Behandlung von bradykarden Herzrhythmusstörungen Einzug gehalten. [3]

Die ersten Geräte erforderten allerdings eine offene Operation am Herzen und eine Batterieladung hielt nur für Stunden oder wenige Tage vor. [3]

Heute, ca. 50 Jahre später, sind Herzschrittmacher kleine Geräte, die durch Lithium-Batterien mit Strom versorgt werden. Aktuelle Modelle halten somit über mehrere Jahre und können durch einen kleinen Eingriff durch den Kardiologen unter örtlicher Betäubung und milder Analgosedierung implantiert werden. Dieser technologische Fortschritt hat die breite Anwendung von Herzschrittmachern ermöglicht und sie in der Therapie von bradykarden Herzrhythmusstörungen etabliert. Allein in der Bundesrepublik Deutschland wurden im Jahr 2014 ca. 76.000 neue Schrittmacher implantiert. [3, 4, 5]

## 1.3 Schrittmacheraufbau, Funktion und Implantation

In dieser Studie werden Patienten mit einem permanenten Herzschrittmacher untersucht. Dementsprechend wird im Folgenden der Begriff *Schrittmacher* für permanente, elektronische Herzschrittmacher verwendet.

Schrittmacher bestehen aus einem Aggregat, in dem sich die Elektronik, der Impulsgeber und die Batterie befinden und aus einer oder mehreren Elektroden, die

elektrische Impulse zum Herzen führen und Signale über die elektrische Aktivität des Herzens zum Schrittmacher zurückleiten. Der Schrittmacher kann also auch Eigenaktionen des Herzens wahrnehmen und eventuell die Stimulation an diese anpassen. Die Elektrodensonden können sowohl im rechten Vorhof und/oder im rechten Ventrikel als auch, bei biventrikulären (BiV) Schrittmachern, im linken Ventrikel stimulieren und/oder Signale wahrnehmen. [6]

In der Regel wird während eines kleinen Eingriffes unter Lokalanästhesie das Aggregat in der Brust subkutan implantiert und die Elektrode oder die Elektroden transvenös im rechten Vorhof und/oder im rechten Ventrikel angebracht. Bei BiV-Schrittmachern wird die dritte Elektrode über den Sinus coronarius im linken Ventrikel eingeführt. [5]

### **1.4 Schrittmachertypen und Indikationen für eine Schrittmachertherapie**

Schrittmacher, die nur im rechten Vorhof oder im rechten Ventrikel eine Elektrodensonde besitzen, werden als Einkammerschrittmacher bezeichnet. Entsprechend verfügen Zweikammerschrittmacher über zwei Elektrodensonden; eine im rechten Vorhof und eine im rechten Ventrikel. [6]

Dreikammerschrittmacher besitzen eine Elektrode im rechten Vorhof, im rechten Ventrikel sowie in einem lateralen Seitenast des Sinus coronarius. Über die Sonde im Sinus coronarius kann der linke Ventrikel stimuliert werden. Sie werden auch BiV-Schrittmacher oder kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) genannt. [6] Diese Schrittmacher sind nicht nur zur Therapie bradykarder Herzrhythmusstörungen, sondern auch zur Herzinsuffizienztherapie bei verbreitertem QRS-Komplex zugelassen. [7]

#### **1.4.1 Internationale Bezeichnung von Schrittmachern**

Schrittmacher werden international anhand der Kodierung der North American Society of Pacing and Electrophysiology (NASPE) und British Pacing and Electrophysiology Group (BPEG) mit 5 Buchstaben bezeichnet. Der erste und zweite Buchstabe geben den Stimulationsort, bzw. Wahrnehmungsort an. Der Buchstabe „A“ steht für Atrium, also Vorhof; der Buchstabe „V“ für Ventrikel und der Buchstabe „D“ für dual, also im Vorhof und Ventrikel. Der dritte Buchstabe bezieht sich auf die Betriebsart. Im

getriggerten Modus, mit „T“ bezeichnet, wird im Vorhof die Aktivität wahrgenommen und daran angepasst ein Impuls im Ventrikel abgegeben; im inhibierten Modus, der mit „I“ bezeichnet wird, wird bei eigener Aktivität des Herzens kein Impuls vom Schrittmacher abgegeben. Es ist auch möglich, dass bei einem Schrittmacher beide Betriebsarten aktiviert sind; für diesen Modus steht der Buchstabe „D“ für dual. Der vierte Buchstabe gibt die Möglichkeit der Frequenzadaptation an. Das bedeutet, dass der Schrittmacher bei körperlicher Belastung die Frequenz der Stimulation steigert. Der fünfte Buchstabe zeigt den Ort einer multifokalen Stimulation an. [6] Die Tabelle 1.1 gibt einen Überblick über die revidierte NASPE/BPEG -Kodierung:

Revidierte NASPE/BPEG-Kodierung aus dem Jahr 2002					
Stelle	1.	2.	3.	4.	5.
Bedeutung	Stimulationsort	Registrierungsort	Betriebsart	Frequenzadaptation	Multifokale Stimulation
Inhalt	0 (keiner)	0 (keiner)	0 (keine)	0 (keine)	0 (keine)
	A (Vorhof)	A (Vorhof)	T(Triggerung)	R(Frequenzadaptation)	A (Vorhof)
	V (Ventrikel)	V (Ventrikel)	I (Inhibition)		V (Ventrikel)
	D (Dual A+V)	D (Dual A+V)	D (Dual T+I)		D (Dual A+V)

Tabelle 1.1 Revidierte NASPE/BPEG-Kodierung aus dem Jahr 2002

## 1.4.2 Indikationen für eine Schrittmacherimplantation

Schrittmacher eignen sich zur Therapie bradykarder Rhythmusstörungen. Dabei handelt es sich entweder um Reizbildungsstörung im Sinusknoten oder um Reizleitungsstörungen, die auf jeder Höhe des Erregungsleitungssystems auftreten können. Mit dem Schrittmacher werden Bradykardien sowie deren Folgen z.B. Herzinsuffizienz und Synkope verhindert. In der Indikationsstellung der antibradykarden Therapie sind die Leitlinien zur Schrittmachertherapie der European Society of Cardiology (ESC) aus dem Jahre 2013 sehr hilfreich. Im Folgenden werden die wichtigsten Indikationen kurz zusammengefasst.

### 1.4.2.1 Sick-Sinus-Syndrom

Unter dem Sick-Sinus-Syndrom werden Störungen der Erregungsbildung im Sinusknoten und der Erregungsausbreitung im Vorhof zusammengefasst. Damit gehören Sinusbradykardie, Sinuatriale-Blockierungen, Sinusarrest und Tachykardie-Bradykardie-Syndrom zum Sick-Sinus-Syndrom. [6]

Patienten mit Sick-Sinus-Syndrom und klinischer Symptomatik, die sicher oder wahrscheinlich durch Bradykardie erklärbar sind, sollten einen permanenten Schrittmacher bekommen. [7]

Bei Patienten mit Sick-Sinus-Syndrom ohne klinische Symptomatik aber Nachweis von Pausen über 6 Sekunden sollte ebenfalls eine Schrittmachertherapie in Erwägung gezogen werden. Eine asymptomatische Sinusbradykardie stellt dagegen keine Indikation für eine Schrittmacherimplantation dar. [7]

### 1.4.2.2 AV-Blockierungen

AV-Blockierungen sind Störungen der Erregungsausbreitung von den Vorhöfen in die Ventrikel.

Ein AV-Block I. Grades ist durch eine Verlängerung der PQ-Zeit gekennzeichnet. Die Erregungsleitung in den Ventrikeln findet jedoch unproblematisch statt. Darum bleibt eine solche Störung auch in der Regel asymptomatisch. [6]

AV-Blockierungen II. Grades werden in zwei Typen unterteilt. Man spricht vom Wenckebach-Typ, wenn sich bei gleichbleibender PP-Zeit die PQ-Intervalle von Schlag zu Schlag verlängern, bis ein QRS-Komplex ausfällt. Beim AV-Block II. Grades Typ Mobitz kommt es plötzlich zu einem Ausfall des QRS-Komplexes bei gleichbleibender PQ-Zeit. [6]

Ein AV-Block III. Grades ist durch eine komplette Unterbrechung der Erregungsleitung von den Vorhöfen in die Ventrikel charakterisiert. [6]

Die in Deutschland gebräuchliche Diagnose Bradyarrhythmia absoluta, d.h. ein Vorhofflimmern mit langsamer Ventrikelübertragung, wird ebenfalls einer höhergradigen AV-Blockierung zugeordnet. [8]

AV-Blockierungen II. Grades Typ Mobitz und AV-Blockierungen III. Grades stellen eine Indikation unabhängig von der klinischen Symptomatik für eine permanente Schrittmachertherapie dar. Symptomatische AV-Blockierung II. Grades Typ Wenckebach und symptomatische AV-Blockierungen I. Grades erfordern ebenfalls eine Schrittmachertherapie. Bei Patienten mit asymptomatischen AV-Blockierungen II. Grades Typ Wenckebach sollte bei Pausen über 6 Sekunden eine Schrittmachertherapie in Erwägung gezogen werden. [7]

### 1.4.2.3 Schenkelblockierungen

Besteht eine Leitungsstörung im Bereich der Tawara-Schenkel, spricht man, je nach Betroffenheit des rechten oder des linken Tawara-Schenkels, von einem Rechtsschenkelblock oder Linksschenkelblock. Wenn der linke Tawara-Schenkel nach seiner Aufzweigung eine Leitungsstörung aufweist, handelt es sich um einen linksposterioren oder linksanterioren Hemiblock. Bei Patienten mit Schenkelblock, die eine Synkope hatten, ist bei Nachweis eines verlängerten Intervalls zwischen His-Bündel-Aktivierung und Ventrikelaktivierung, eine Schrittmacherimplantation indiziert. Auch bei Patienten, die abwechselnd einen Rechts- und Linksschenkelblock aufweisen, ist unabhängig von Symptomen eine permanente Schrittmachertherapie erforderlich. Dagegen stellt ein Rechts- oder Linksschenkelblock ohne klinische Symptomatik keine Indikation für einen Schrittmacher dar. [7]

### 1.4.2.4 Andere Indikationen

Synkopen, die durch Druck auf den Karotissinus oder vasovagal vermittelt werden, werden unter Reflexsynkopen zusammengefasst. Bei Reflexsynkopen vom kardioinhibitorischen Typ, d.h. die durch eine Bradykardie ausgelöst werden und nicht durch Blutdruckabfall, kann unter bestimmten Bedingungen auch eine permanente Schrittmachertherapie sinnvoll sein. [7]

### 1.4.3 Schrittmachertypwahl

Je nach Lokalisation der Erregungsstörung kommen unterschiedliche Schrittmachertypen in Frage.

Sick-Sinus-Syndrome ohne AV-Blockierungen können z.B. mit einem Einkammerschrittmacher (AAI oder VVI) versorgt werden. Allerdings werden Zweikammerschrittmacher bevorzugt implantiert, da es später zu einer AV-Blockierung oder einem Schrittmachersyndrom kommen kann. [6, 7]

AV-Blockierungen, Reflexsynkopen, sowie Patienten mit einer Schenkelblockierung benötigen eine Stimulation im Ventrikel, d.h. es werden Ein- oder Zweikammerschrittmacher mit RV-Stimulation implantiert (z.B. VVI oder DDD). [7]

Bei AV-Blockierungen bei Patienten mit erhaltenem Sinusrhythmus und Reflexsynkopen ist ein Zweikammerschrittmacher Mittel der Wahl. Bei AV-Blockierung und

permanentem Vorhofflimmern sollte bevorzugt ein Einkammerschrittmacher (VVI) implantiert werden. [7]

Bei Patienten, die unter einer schweren Herzinsuffizienz leiden (linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) <35%, Stadium III-IV der New York Heart Association (NYHA) Klassifikation) und eine verlängerte QRS-Zeit bei Linksschenkelblock aufweisen, wird die Implantation eines BiV-Schrittmachers empfohlen. [7]

### **1.5 Erregungsleitung bei der RV-Stimulation durch einen Schrittmacher**

Die Einführung der Schrittmachertherapie war für viele Patienten eine lebensrettende Maßnahme, für andere konnten dadurch Synkopen und weitere klinische Beschwerden vermieden werden. [7]

Im Laufe der Zeit fanden sich aber Hinweise auf potentiell schädliche Effekte der Schrittmachertherapie insbesondere der RV-Stimulation auf die Herzfunktion. [9]

Es ist bekannt, dass die physiologische Erregungsausbreitung des Herzens durch die Stimulation im rechten Ventrikel verändert wird. Die elektrische Depolarisation der Myokardzellen in den Ventrikeln beginnt mit der Impulsgabe des Schrittmachers im rechten Ventrikel und breitet sich von dort in den linken Ventrikel aus. Diese Erregungsausbreitung ähnelt einem Linksschenkelblock und verursacht eine asynchrone Kontraktion der Ventrikel. [10, 11, 12] Zum einen ist intraventrikulär die Kontraktion asynchron, da manche Areale früher als andere erregt werden und dementsprechend früher kontrahieren. Zum anderen kommt es zu einer interventrikulären Asynchronie, weil die Erregung erst in den rechten und dann in den linken Ventrikel geleitet wird, so dass die Ventrikel nicht gleichzeitig kontrahieren. Da früh kontrahierte Myokardzellen auch früher erschlaffen, kommt es auch in der Diastole zu einer asynchronen Relaxation. [13] Kurzfristig verursacht der asynchrone Kontraktionsablauf eine Verschlechterung sowohl der systolischen als auch der diastolischen Funktion. Zusätzlich führt die ventrikuläre Asynchronie auch zu regionalen Perfusionsunterschieden im Myokard. [13] Diese Asynchronie kann über Jahre zu einer Verschlechterung der globalen Herzfunktion mit Ausbildung einer Herzinsuffizienz führen. [8, 13]

Ein einfacher Marker für die linksschenkelblockartige Erregungsleitung ist eine Verlängerung der QRS-Dauer im EKG. Tatsächlich konnte bei klinischen Studien und in Tierversuchen eine solche Verlängerung der QRS-Dauer nach Schrittmacherimplantation festgestellt werden. [14, 15, 16]

Echokardiographisch ist eine ventrikuläre Asynchronie genauer feststellbar. Durch eine verlängerte zeitliche Differenz der maximalen Einwärtsbewegung von Septum und Hinterwand (septal-to-posterior-wall-motion-delay) und eine verlängerte Dauer vom Beginn des QRS-Komplexes bis zum Beginn des aortalen Ausstroms (left ventricular pre-ejection-period) kann eine intraventrikuläre Asynchronie quantitativ festgestellt werden. [17] Ein weiterer Marker für eine intraventrikuläre Asynchronie stellt die Anzahl der Segmente im Ventrikel, die eine verzögerte Kontraktion aufweisen. [14] Ein verlängertes interventrikuläres mechanisches Delay spricht für eine interventrikuläre Asynchronie. [17]

Bei klinischen Studien konnte echokardiographisch bei Patienten mit RV-Stimulation durch einen Schrittmacher eine ventrikuläre Asynchronie beobachtet werden.

Thambo et al. haben 23 Patienten mit langjähriger RV-Stimulation mit 30 gesunden Probanden verglichen und konnten mithilfe der oben genannten echokardiographischen Parameter eine signifikante intra- als auch interventrikuläre Asynchronie feststellen. [18]

Bei einer weiteren klinischen Studie von Albertsen et al. wurden 25 DDD-Schrittmacherpatienten mit 25 Patienten mit einem BiV-Schrittmacher verglichen. Neben einer verlängerten QRS-Dauer bei den DDD-Schrittmacherpatienten wurde auch eine vermehrte intraventrikuläre Asynchronie festgestellt. [14]

Auch wenn eine RV-Stimulation die Erregungsausbreitung im Herzen verändert, kommt es nicht zwangsläufig zu einer ventrikulären Asynchronie. Tops et al. haben in einer retrospektiven Studie mit 55 Patienten mit RV-Stimulation eine Asynchronie innerhalb des linken Ventrikels bei ca. 50% der Patienten beobachtet. Von diesen Patienten wiesen 70% auch eine interventrikuläre Asynchronie auf. Leider konnten keine Baseline-Prädiktoren für die Entwicklung einer Asynchronie gefunden werden. [19]

## 1.6 Einfluss der RV-Stimulation auf die LV-Pumpfunktion

Bei Patienten mit bradykarden Herzrhythmusstörungen und AV-Leitungsstörungen ist eine RV-Stimulation unvermeidbar. Nicht alle dieser Schrittmacherpatienten benötigen für jede Herzaktion eine RV-Stimulation. Es gibt Patienten mit intermittierenden Bradykardien, wo der Schrittmacher selten gebraucht wird, sowie Patienten mit permanenten Bradykardien, wo nahezu jede Herzaktion von einer Schrittmacher-Stimulation ausgeht. Dabei stellt sich die Frage nach den kurzfristigen und langfristigen Folgen der RV-Stimulation auf die Pumpfunktion des Herzens.

Anfang der 90er Jahre wurde nach den Ergebnissen von kleinen Studien bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie ein positiver Effekt der RV-Stimulation auf die LV-Funktion vermutet. [20, 21]

In den nächsten Jahren gab es aber vermehrt Hinweise darauf, dass eine RV-Stimulation durch den Schrittmacher zu einer Verschlechterung der LV-Funktion führen kann. [9, 11, 13, 22] Zum einem kommt es durch die linksschenkelblockartige Erregungsausbreitung zu einer inter- und intraventrikulären Asynchronie, wie im Kapitel 1.5. beschrieben. Dadurch ist die Herzkontraktion ineffektiver und es kommt zu einer Abnahme der Pumpfunktion. [13] Neben dieser kurzfristigen Auswirkung gibt es auch nach langjähriger Stimulation langfristige Folgen. Im linken Ventrikel wird durch die unphysiologische Erregungsleitung Remodeling induziert. Es kommt zu Veränderungen im linken Ventrikel, die zu einer Herzinsuffizienz führen können. [13]

Die Herzinsuffizienz, die durch die RV-Stimulation durch den Schrittmacher verursacht wird, wird auch Schrittmacher-induzierte Kardiomyopathie genannt. (Im englischen Sprachraum Pacemaker-induced cardiomyopathy) [9, 23]

## 1.7 Aktuelle Studienlage zur Schrittmacher-induzierten Kardiomyopathie

Im Folgenden werden die aktuellen Studien zur Schrittmacher-induzierten Kardiomyopathie vorgestellt.

### 1.7.1 Erste Studien

In der großen prospektiven MOST-Studie wurden die Daten von 2010 Patienten mit Sick-Sinus-Syndrom analysiert. Alle Patienten wurden im rechten Ventrikel stimuliert, allerdings wurden manche ausschließlich im rechten Ventrikel (VVI) und andere gleichzeitig im rechten Vorhof und Ventrikel (DDD) stimuliert. Als Endpunkt wurden Krankenhausaufenthalte aufgrund von Herzinsuffizienz bestimmt. Die RV-Stimulationsrate, die in Prozent angibt, wie viele Herzaktionen von der Schrittmacherstimulation ausgehen, war in der DDD-Gruppe höher als in der VVI-Gruppe. In den ersten 6 Jahren war bei ca. 10% der Patienten ein stationärer Aufenthalt wegen Herzinsuffizienz erforderlich. Die kumulative RV-Stimulationsrate wurde dabei als ein Prädiktor identifiziert: Ab einer Stimulationsrate von 40% waren signifikant mehr Krankenhausaufenthalte aufgrund von Herzinsuffizienz notwendig. Dieser Einfluss wurde noch deutlicher, als man die Patienten mit einer RV-Stimulationsrate ab 80% auswertete. Neben der RV-Stimulation wurden auch andere Faktoren mituntersucht, die zu einer Herzinsuffizienz führen können. Als prädisponierende Faktoren für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz wurden dabei eine schon bestehende eingeschränkte systolische Funktion des linken Ventrikels, eine hohe NYHA-Klasse und Herzinsuffizienz vor der Schrittmacherimplantation, Vorhofflimmern, Mitralklappeninsuffizienz und eine Verlängerung der QRS-Dauer identifiziert. Es wird daher vermutet, dass die RV-Stimulation in Gegenwart von anderen disponierenden Faktoren zu einer Abnahme der Pumpfunktion führt. [24]

In der prospektiven DAVID-Studie wurde bei Patienten mit eingeschränkter LV-Funktion (LVEF<40%) und Indikation für eine antibradykarde Therapie der Einfluss eines Schrittmachers auf die Entwicklung einer Herzinsuffizienz untersucht. Bei 506 Patienten wurde ein implantierbarer Cardioverter-Defibrillator (ICD) mit RV-Stimulation implantiert. Ähnlich wie bei der MOST-Studie wurden die Patienten in eine DDD-Gruppe und VVI-Gruppe randomisiert. Im Ergebnis hatte die DDD-Gruppe eine signifikant höhere

Mortalität und Hospitalisation aufgrund von Herzinsuffizienz. Dies wurde von den Autoren durch die unterschiedlichen Stimulationsraten erklärt. In der VVI-Gruppe gab es eine niedrige Stimulation von ca. 1%, wobei in der DDD-Gruppe eine Stimulation von ca. 60% gemessen wurde. [25]

Beide Studien wurden sehr bekannt und machten darauf aufmerksam, dass der Schrittmacher durch die RV-Stimulation eine Herzinsuffizienz hervorrufen kann. Dabei schien die RV-Stimulationsrate bei schon bestehender eingeschränkter LV-Funktion eine große Rolle zu spielen.

### **1.7.2 Beobachtungsstudien: Prävalenz und Prädiktoren der Schrittmacher-induzierten Kardiomyopathie**

In einer großen retrospektiven Studie von Zhang et al. wurden 304 Patienten mit RV-Stimulation >90% bei höhergradigen AV-Blockierungen durchschnittlich über 7,8 Jahre und mindestens über ein Jahr beobachtet. Ca. ein Viertel der Patienten entwickelte in diesem Zeitraum eine Herzinsuffizienz nach den Framingham-Kriterien. Als signifikante, prädiktive Faktoren stellten sich das Vorhandensein von koronarer Herzerkrankung (KHK), Vorhofflimmern, ein hohes Alter bei Implantation sowie eine lange QRS-Dauer heraus. Letzterer Befund unterstützt die Theorie, dass eine ventrikuläre Asynchronie bei RV-Stimulation ursächlich für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz ist. [26]

In einer weiteren großen retrospektiven Studie von Kiehl et al. mit 823 Patienten mit LVEF >50% vor Schrittmacherimplantation kam es bei 12,3% der Patienten zu einer Abnahme der LVEF unter 40%. Eine niedrige LVEF vor Schrittmacherimplantation und die RV-Stimulationsrate waren mit dem Auftreten einer Schrittmacher-induzierten Kardiomyopathie assoziiert. [27]

Bei Khurshid et al (2014), einer weiteren retrospektiven Arbeit, wurden 257 Patienten mit einem Schrittmacher über durchschnittlich 3,3 Jahre beobachtet. 19,5% der Patienten entwickelten eine Herzinsuffizienz. Prädiktoren waren eine bestehende eingeschränkte systolische Funktion des linken Ventrikels (LVEF vor Implantation) eine lange QRS-Zeit und männliches Geschlecht. [28]

Dreger et al. haben den langjährigen Effekt der RV-Stimulation auf die Herzfunktion untersucht. 26 Patienten mit AV-Block III. Grades ohne strukturelle Herzerkrankungen

wurden 15 Jahre nach Schrittmacherimplantation beobachtet. Bei ca. 15% der Patienten sank in diesem Zeitraum die LVEF auf unter 45%. [23]

Bei Ahmed et al. wurden 91 Patienten mit Schrittmacherimplantation nach AV-Ablation beobachtet. Hier wurde sogar bei 31% der Patienten eine Abnahme der LVEF um 5% festgestellt. Prädiktor war die QRS-Länge, so dass angenommen wurde, dass vor allem Patienten mit einer Dyssynchronie durch die Schrittmacher-Stimulation betroffen sind. [29]

Auch die Ergebnisse einer kleinen retrospektiven Studie von Tops et al. weisen auf einen Zusammenhang von ventrikulärer Asynchronie und Entwicklung einer Herzinsuffizienz hin. Bei 55 Patienten mit AV-Knoten-Ablation bei therapierefraktärer Tachykardie bei Vorhofflimmern wurde ein Schrittmacher mit RV-Sonde implantiert. Nach einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von ca. 4 Jahren wurde bei 50% der Patienten eine LV-Asynchronie festgestellt. Bei diesen Patienten ist die LVEF signifikant gesunken und das NYHA-Stadium hat sich signifikant verschlechtert. Bei den Patienten ohne LV-Asynchronie gab es keine signifikante Veränderung der LVEF; das NYHA-Stadium verbesserte sich sogar. Faktoren, die eine LV-Asynchronie und eine Verschlechterung der LV-Pumpfunktion bei Patienten mit RV-Stimulation begünstigen, konnten nicht identifiziert werden. [19]

Bei einer weiteren kleinen retrospektiven Studie von Quader et al. mit 38 Patienten mit RV-Stimulation über 90% wurden echokardiographische Daten vor und zwei Jahre nach Schrittmacherimplantation verglichen. Es zeigten sich echokardiographische Befunde, die auf eine Veränderung der Herzmechanik aufgrund des Schrittmachers hinweisen. Bei der LVEF war jedoch keine signifikante Veränderung zu beobachten. [30]

Zusammenfassend liefert die aktuelle Literatur widersprüchliche Ergebnisse. In mehreren Studien konnte keine Verschlechterung der LV-Pumpfunktion beobachtet werden, gleichzeitig wurde bei anderen Veröffentlichungen die Inzidenz der Schrittmacher-induzierten Kardiomyopathie bei ca. 15-30% festgelegt.

Es gibt Hinweise, dass die QRS-Länge oder andere Marker einer LV-Asynchronie als Prädiktoren der Abnahme der LVEF wirken. Ähnliches gilt für weitere Faktoren wie z.B. die LVEF vor Schrittmacherimplantation, hohes Alter, KHK und Vorhofflimmern. [16, 19, 26, 28, 31]

### 1.7.3 Aktuelle Studienlage: Vergleich zwischen alleiniger RV-Stimulation und BiV-Schrittmacher

Beim BiV-Schrittmacher wird sowohl im rechten als auch im linken Ventrikel elektrisch stimuliert; die Erregungsausbreitung ist demnach der physiologischen Ausbreitung ähnlicher. Dadurch wird Asynchronie vermieden und möglicherweise auch eine Schrittmacher-induzierte-Kardiomyopathie.

In der PAVE-Studie wurden 184 Patienten nach AV-Knoten-Ablation bei Vorhofflimmern entweder biventrikulär oder rechtsventrikulär stimuliert. Die LVEF ist nach 6 Monaten um 3,7% (von 45+-15% auf 41+-13%) in der RV-Stimulationsgruppe gesunken; bei der BiV-Stimulation-Gruppe blieb diese hingegen stabil (47+-16% als Baseline und 46+-13% im Verlauf). Dieser Effekt war größer bei Patienten mit einer LVEF<45% oder NYHA II-III. Im 6-Minuten-Gehtest gab es ebenfalls bessere Ergebnisse für die BiV-Gruppe. Bei der Messung der Lebensqualität konnte kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden. [31]

Auch die kleine prospektive HOBIPACE-Studie mit 30 Patienten mit bereits eingeschränkter LV-Pumpfunktion vor Schrittmacherimplantation (LVEF<40%) und einer ebenfalls kurzen Follow-up-Zeit von 3 Monaten lieferte Ergebnisse, die für eine Überlegenheit der BiV-Stimulation gegenüber der RV-Stimulation sprechen. [32]

Ähnliche Ergebnisse über den mittelfristigen Effekt der BiV- und RV-Stimulation bei Patienten mit eingeschränkter Pumpfunktion lieferte die prospektive Studie COMBAT mit 60 Probanden. Auch hier wurden nur Patienten mit einer eingeschränkten LVEF (<40%) eingeschlossen. Nach Schrittmacherimplantation wurden die Patienten im rechten Ventrikel oder biventrikulär stimuliert. Zwischen den beiden Gruppen ergaben sich bessere Ergebnisse bezüglich der Lebensqualität, NYHA-Klassifikation, 6-Minuten-Gehtest und LVEF zugunsten der BiV-Stimulation. [33]

Geldorp et al. überprüften ebenfalls den Effekt der RV-Stimulation im Vergleich zur BiV-Stimulation bei 36 Patienten mit eingeschränkter LVEF nach langjähriger RV-Stimulation. Die LVEF als auch das NYHA-Stadium verbesserten sich in der BiV-Gruppe. [10]

Im Block HF Trial wurde bei 691 randomisierten Patienten mit AV-Block und einer LVEF<50% ein Vorteil der BiV- im Vergleich zu RV-Stimulation in einem Zeitraum von

24 Monate gesehen. In der BiV-Gruppe zeigte sich eine Verbesserung der LV-Pumpfunktion. [34]

Die oben genannten Veröffentlichungen zeigen eine gute Evidenz, dass bei Patienten, die bereits unter Herzinsuffizienz leiden bzw. eine bereits eingeschränkte LV-Funktion haben, die RV-Stimulation schädlich auf die LV-Pumpfunktion wirken kann und dass der Einsatz eines BiV-Schrittmachers von Vorteil ist.

Umstritten ist hingegen die schädliche Wirkung der RV-Stimulation bei Patienten mit einer normalen LV-Pumpfunktion. Es sind nur wenige Studien bekannt, die Patienten ohne eine deutlich eingeschränkte LVEF vor Schrittmacherimplantation untersuchten. In der PACE-Studie mit 177 Patienten mit einer LVEF > 45% wurde, in einem Zeitraum von zwei Jahren, eine Senkung der LVEF nach RV-Stimulation gesehen; Patienten mit BiV-Stimulation blieben stabil. Es gab keinen Unterschied in den klinischen Endpunkten. [35]

In einer kleineren Veröffentlichung von Albertsen et al. mit 50 Patienten wurde nach einem Jahr ebenfalls eine Senkung der LVEF in der RV-Gruppe im Gegensatz zur BiV-Gruppe gesehen, auch ohne Änderung in den klinischen Endpunkten [14]

Im Gegensatz dazu konnte in der PREVENT-Studie mit 108 Patienten kein Vorteil der BiV-Stimulation gegenüber der RV-Stimulation gesehen werden. [36]

### **1.8 Alternativen zur RV-Stimulation**

Als Alternative zur RV-Stimulation wurden in der Literatur alternative Stimulationsorte, eine bifokale Stimulation im rechten Ventrikel und die alleinige LV-Stimulation diskutiert. Damit sollten eine ventrikuläre Asynchronie und somit auch die negativen Effekte auf die LV-Pumpfunktion verhindert werden.

Insgesamt wurden aufgrund der kleinen Studien und der uneindeutigen Ergebnisse, insbesondere in der langfristigen Betrachtung, diese Alternativen in der nachfolgenden Forschung tendenziell weniger verfolgt. [9]

Vielmehr wird aktuell die Alternative eines BiV-Schrittmachers diskutiert, da wie im Kapitel 1.7.3 beschrieben, Studien, vor allem bei Patienten mit eingeschränkter LVEF, Vorteile gegenüber dem klassischen Schrittmacher zeigten.

Bei Patienten, die unter Stimulation eines Schrittmachers eine Herzinsuffizienz entwickeln, könnte eine Aufrüstung auf ein CRT-System zu einer Besserung der LV-Funktion führen. Eine Aufrüstung wird bei Patienten mit LVEF<35%, hohe RV-Stimulationsrate und NYHA III trotz optimaler medikamentöser Therapie empfohlen. (Empfehlung I B) [7]

### **1.9 Zusammenfassung und Notwendigkeit weiterer Forschung**

Schrittmacher mit RV-Stimulation sind eine häufig angewandte Therapie bei Patienten mit bradykarden Herzrhythmusstörungen. Studien deuten jedoch darauf hin, dass eine RV-Stimulation eine inter- und intraventrikuläre Asynchronie verursachen kann, mit der Folge einer Verschlechterung der LV-Pumpfunktion und der Entwicklung einer Schrittmacher-induzierten-Kardiomyopathie. Dies wird bei ca. 15-30% der Patienten mit hoher RV-Stimulation vermutet.

Für diese These ergibt sich aus den oben genannten Studien (Kapitel 1.7) eine gute Evidenz für Patienten mit eingeschränkter LVEF vor Schrittmacherimplantation. Tatsächlich kann man bei diesem Patientenkollektiv in großen, prospektiven, randomisierten Studien einen signifikanten negativen Effekt der RV-Stimulation auf die LV-Pumpfunktion beobachten. [10, 25, 32, 33, 34] Aus diesem Grund wird auch von den ESC-Leitlinien bei Patienten mit LVEF<35% und erwarteter hoher Stimulationsrate eine de-novo CRT-Implantation empfohlen. (Empfehlung I, B) [7]

Bei Patienten mit reduzierter LVEF, jedoch noch über 35% und erwarteter hoher Stimulationsrate sollte eine CRT-Implantation in Erwägung gezogen werden (Empfehlung IIa, B) [7]

Bei Patienten mit guter linksventrikulärer Funktion ist die Evidenzlage momentan uneindeutig. Einige Studien deuten auf eine Verschlechterung der LV-Pumpfunktion nach RV-Stimulation hin. [14, 16, 19, 23, 26, 27]

Allerdings wurden manche der Studien mit einer geringen Anzahl von Patienten durchgeführt [14, 23] oder legten sehr restriktive Einschlusskriterien zugrunde. Bei Dreger et al. haben von ca. 1300 Schrittmacherpatienten etwa nur 26 die Einschlusskriterien erfüllt. [23] Hinzu kommt, dass in anderen Studien keine Verschlechterung der LV-Pumpfunktion nach RV-Stimulation zu beobachten war. [36]

Bemerkenswert ist auch, dass sich bei einigen Studien eine Abnahme der LVEF nach RV-Stimulation zeigt, jedoch klinische Tests wie z.B. Lebensqualitätsmessungen, 6-Minuten-Gehtest und NYHA-Klassifikation unverändert bleiben. [14, 35]

Es ist also noch ungeklärt, ob ein negativer Effekt der RV-Stimulation auf die LV-Pumpfunktion bei Patienten ohne bereits eingeschränkte LVEF besteht. Die teilweise widersprüchlichen Studienergebnisse sowie die Abnahme der LVEF ohne eine Verschlechterung klinischer Tests bei manchen Studien stellen diese klinische Relevanz in Frage.

Aufgrund der dargestellten Studienlage besteht weiterer Forschungsbedarf unter Einbeziehung von Patienten mit normaler LV-Funktion. Entsprechende Studien können Hinweise zur Beantwortung der Forschungsfrage geben, ob bei Patienten mit einer erhaltenen LVEF vor Schrittmacherimplantation die RV-Stimulation die LV-Pumpfunktion beeinträchtigt.

Sollte sich diese Hypothese als korrekt herausstellen, schließe sich direkt die Frage an, ob die betroffenen Patienten von einer BiV-Stimulation anstelle der alleinigen RV-Stimulation profitieren würden.

Folglich würde sich die Therapieentscheidung bei einer notwendigen antibradykarden Therapie hin zu einem vermehrten Einsatz von CRT im Vergleich zu konventionellen Schrittmacherimplantationen entwickeln. Dieses würde die Standard-Therapie für bradykarde Herzrhythmusstörungen grundlegend verändern.

Zur Beantwortung dieser Forschungsfragen sind insbesondere große, prospektive, randomisierte Studien und sogenannte „Real-Life“-Daten, die alle Patienten erfassen, zu begrüßen.

## 1.10 Fragestellungen

Um einen Beitrag zum oben dargestellten Forschungsbedarf zu leisten, ist das Ziel dieser Arbeit die Abschätzung der Relevanz der RV-Stimulation für die Entwicklung der LV-Pumpfunktion in einer unselektierten Schrittmacherpopulation.

Es soll die Hypothese untersucht werden, dass bei Patienten mit LVEF>40% vor Schrittmacherimplantation die RV-Stimulation die LV-Pumpfunktion beeinträchtigt.

Zudem sollen weitere Prädiktoren für eine eventuelle Abnahme der LV-EF überprüft werden.

## 2 Methodik und Datenbasis

Um den Einfluss der RV-Stimulation auf die Entwicklung der LV-Pumpfunktion zu untersuchen, wurden retrospektiv bei Schrittmacherpatienten aus der Patientenakte die LVEF vor und nach Schrittmacherimplantation, die kumulative RV-Stimulationsrate und die Komorbiditäten erhoben.

Die RV-Stimulationsrate ist bei jedem Patienten unterschiedlich und kann Werte von nahe 0% bis zu 100% annehmen. Eine RV-Stimulationsrate von 100% bedeutet, dass fast jeder Herzschlag von einer Stimulation im RV ausgeht. Bei einer Stimulationsrate von 0% kommt es kaum zur RV-Stimulation.

Bei Patienten mit hoher Stimulationsrate ist laut der Hypothese eine erhöhte Schrittmacher-abhängige Beeinträchtigung der LV-Funktion zu erwarten. Analog wäre zu erwarten, dass bei RV-Stimulationsraten nahe 0% keine bzw. nur eine geringe LVEF Verschlechterung eintritt.

Neben der RV-Stimulation kommen weitere potenzielle Einflussfaktoren auf die LV-Funktion in Frage. Hierzu gehören etwa vorhandene Grunderkrankungen, das Geschlecht und das Alter. Durch Aufnahme dieser Faktoren in das Studiendesign wird daher das ergänzende Ziel verfolgt, Subgruppen zu identifizieren, für die ggf. ein signifikant abweichender Zusammenhang zwischen RV-Stimulation und LVEF-Entwicklung festgestellt werden kann.

### 2.1 Patienten

Bei allen Patienten dieser Studie wurde in der Kardiologie Charité Campus Benjamin Franklin ein Herzschrittmacher mit RV-Sonde im Zeitraum von 2007 bis 2011 implantiert. Es wurden die Daten von insgesamt 721 Schrittmacherpatienten gesichtet, davon konnten 179 Patienten mit RV-Sonde in der Studie eingeschlossen werden. Die Patienten hatten entweder einen Einkammerschrittmacher (VVI) oder Zweikammerschrittmacher (DDD).

Bei den eingeschlossenen Patienten handelt sich bei 150 Patienten um eine Erstimplantation, bei 23 um einen Aggregatwechsel bei Batterieerschöpfung, bei 4 Patienten um eine Aufrüstung eines reinen Vorhofschrittmachers auf einen

Zweikammerschrittmacher mit einer RV-Sonde und bei 2 Patienten um eine Elektrodenrevision.

Die Hersteller der verwendeten Schrittmacher sind die Firmen Medtronic, Vitatron und Biotronik.

## 2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Patienten, die vor der Schrittmacherimplantation eine deutlich reduzierte LV-Pumpfunktion (LVEF<40%) aufwiesen, wurden ausgeschlossen. Die Baseline-LVEF durfte maximal 6 Monate vor der Erstimplantation der RV-Sonde erhoben worden sein.

Patienten, bei denen keine LVEF vor oder nach Implantation vorlag oder wenn die RV-Stimulationsrate nicht erhoben wurde, wurden ebenfalls ausgeschlossen. Außerdem wurden 2 Patienten ausgeschlossen, die nach Schrittmacherimplantation eine LVEF-Abnahme aufweisen, die auf ein akutes Ereignis zurückzuführen ist (z.B. akutes Koronarsyndrom). (Abbildung 2.1)

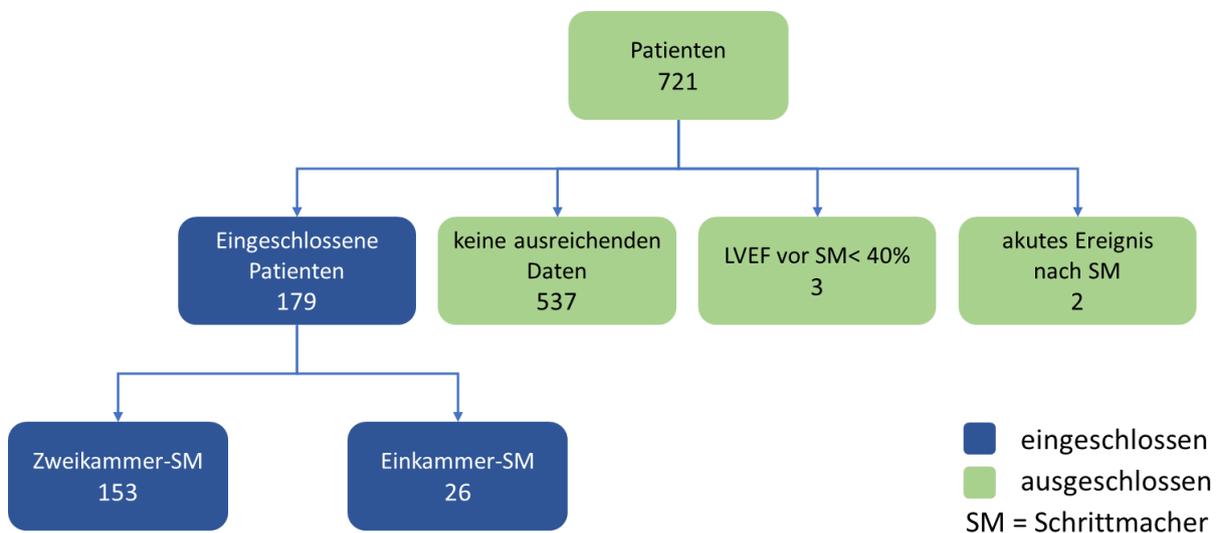


Abbildung 2.1 Übersicht: Ein- und Ausschluss von Schrittmacherpatienten

## 2.3 Datenerhebung

Die Daten der Patienten wurden von März bis Oktober 2012 aus den Akten retrospektiv entnommen. Bei jedem Patient wurden folgende Daten erhoben:

Geschlecht, Alter bei Erstimplantation, Indikation für die Schrittmacherimplantation, LVEF vor der Erstimplantation, LVEF-Werte nach Schrittmacherimplantation, RV-Stimulationsrate, Zeitspanne zwischen der Schrittmacherimplantation und der letzten LVEF-Messung und Schrittmachertyp.

Außerdem wurden relevante kardiale Grunderkrankungen und Medikamente notiert.

### 2.3.1 Bestimmung und Erhebung der LV-Pumpfunktion

Als Indikator für die LV-Pumpfunktion wurde die LVEF definiert. Die LVEF ist einer der am häufigsten gemessenen Parameter für die systolische Funktion des linken Herzens und korreliert mit der Prognose der Herzinsuffizienz. [37, 38] Es gibt den prozentualen Volumenanteil des während einer Herzaktion ausgeworfenen Blutes im Verhältnis zu dem Blutvolumen der linken Kammer enddiastolisch (enddiastolisches Volumen=EDV) an. Das ausgeworfene Blutvolumen ist die Differenz zwischen dem EDV und dem Endsystolischen Volumen (ESV). Die LVEF wird demnach mit der folgenden Formel berechnet:

$$\text{LVEF in \%} = \frac{\text{EDV} - \text{ESV}}{\text{EDV}} * 100\% \text{ [37]}$$

Als normal werden Werte größer oder gleich 55% betrachtet. [39]

Es gibt verschiedene Methoden zur Bestimmung der LVEF. Da es sich um eine retrospektive Studie handelt, sind die Methoden der Erhebung der LVEF teilweise unterschiedlich. Die überwiegende Zahl der LVEF-Werte ergibt sich aus echokardiographischen Messungen (119, ca. 66,4% der Patienten). Dabei wurde die LVEF biplan nach Simpson gemessen oder in Einzelfällen visuell geschätzt.

Die LVEF wurde aber auch häufig, bei 59 Patienten (33%), während einer Herzkatheteruntersuchung gemessen. In einem Fall erfolgte die Messung in der Kardio-Magnetresonanztomographie.

Die Ergebnisse wurden teilweise nicht als spezifischer Wert, sondern als Intervall (z.B. 55-65%) oder auch qualitativ in Textform (z.B. „gute LV-Funktion“) angegeben. In

diesen Fällen wurde der Durchschnitt der angegebenen Werte bzw. der Durchschnitt des angegebenen LVEF-Stadiums gemäß der Einteilung der American Society of Echocardiography (ASE) und der European Association of Echocardiography (EAE) für die weitere Statistik verwendet. [39]

Klinische Einteilungen der LV-Funktion nach der Symptomatik, wie z.B. die NYHA-Klassifikation, wurden in dieser Studie nicht berücksichtigt. Der Grund hierfür ist, dass in den Arztbriefen in der Regel nicht das genaue Datum der Erhebung angegeben wird. Es wäre nicht auszuschließen, dass in einem Arztbrief etwa ältere Erhebungen des NYHA-Stadiums angegeben werden, ohne dieses zu vermerken.

### **2.3.2 Bestimmung der RV-Stimulationsrate**

Nach Schrittmacherimplantation erfolgt in regelmäßigen Abschnitten, im Schnitt einmal pro Jahr, in der Schrittmacherambulanz eine Schrittmacher-Abfrage. Einer der erhobenen Werte bei dieser Untersuchung ist die RV-Stimulationsrate als Kumulativwert seit der letzten Abfrage. Die RV-Stimulationsrate ist der Anteil der stimulierten QRS-Komplexe an der gesamten Anzahl der QRS-Komplexe in einem bestimmten Zeitraum.

Da für viele Patienten mehrere RV-Stimulationsraten vorlagen, wurde für diese Fälle der Durchschnitt aller vorhandenen Werte pro Patient berechnet und als die RV-Stimulationsrate definiert, die im weiteren Verlauf in der statistischen Auswertung genutzt wird.

### **2.3.3 Kategorisierung der Indikation, der Grunderkrankungen und der Medikamente**

Für die statistische Auswertung der Daten wurden die Indikationen, die relevanten kardialen Grunderkrankungen und die Medikamente kategorisiert. Die Grunderkrankungen und Medikamenteneinnahmen wurden als vorhanden oder nicht vorhanden notiert.

### **a) Indikation**

Die Indikation für die Schrittmacherimplantation wurde in 4 Kategorien aufgeteilt:

- Sick-Sinus-Syndrom,
- AV-Block,
- Sonstige Indikation

Unter *Sonstige Indikation* werden bifaszikuläre und trifaszikuläre Blockierungen und Patienten, die Sick-Sinus-Syndrom und AV-Blockierungen gleichzeitig aufweisen, zusammengefasst.

### **b) Grunderkrankungen**

Als relevante Grunderkrankungen wurden definiert:

- Arterielle Hypertonie,
- Diabetes mellitus,
- Koronare Herzkrankheit,
- Vitien,
- Vorhofflimmern,
- hypertrophe Kardiomyopathie und
- sonstige Kardiomyopathien

Unter Vitien wurden mittel- oder höhergradig beschriebene und operativ behandelte Klappenfehler zusammengefasst.

Unter *sonstige Kardiomyopathien* wurden dilatative, virale, inflammatorische und Tako-Tsubo-Kardiomyopathien zusammengefasst.

### **c) Medikamente**

Unter den Medikamenten wurden folgende Gruppen als relevant erfasst:

- Betablocker,
- ACE-Hemmer,
- AT<sub>1</sub>-Antagonisten,
- Aldosteron-Antagonisten,
- Kalzium-Kanal-Blocker,

- Digitalis,
- Antiarrhythmika Klasse IC,
- Antiarrhythmika Klasse III,
- Diuretika und
- Sonstige Medikation (Renin-Hemmer, Imidazolinderivate, Phosphodiesterase-Hemmer).

#### 2.3.4 Festlegung des primären Endpunktes

Für die Fragestellung der Studie ist wichtig, die Patienten zu identifizieren, die eine Schrittmacher-induzierte Abnahme der LV-Pumpfunktion entwickeln. Als Parameter der LV-Pumpfunktion wurde in dieser Studie die LVEF definiert. Das Ziel war, einen objektiven Endpunkt mit hoher klinischer Relevanz zu finden.

Für den primären Endpunkt wurde die LVEF in Stadien eingeteilt. Maßgeblich war die Empfehlung der American Society of Echocardiography und der European Association of Echocardiography. [39] (s. Tabelle 2.1)

<u>Stadium der LVEF</u>	<u>LVEF</u>
Gut	$\geq 55\%$
Leichtgradig eingeschränkt	$=45\%-54\%$
Mittelgradig eingeschränkt	$=30-44\%$
Hochgradig eingeschränkt	$<30\%$

Tabelle 2.1 Stadieneinteilung der LVEF nach ASE/EAE

Wenn man das LVEF-Stadium vor und nach Schrittmacherimplantation vergleicht, lassen sich die Patienten in drei Gruppen teilen; in der ersten Gruppe kommt es zu einer Verschlechterung des LVEF-Stadiums, in der zweiten bleibt das LVEF-Stadium stabil und in der letzten kommt es zu einer Verbesserung des LVEF-Stadiums nach Implantation. Als LVEF nach Schrittmacherimplantation wurde der letzte erhobene Wert verwendet. Nachfolgend werden die zweite und dritte Gruppe zusammengefasst, so dass sich am Ende zwei Gruppen bilden: eine Gruppe von Patienten, die eine Verschlechterung des LVEF-Stadium aufweisen und eine Gruppe bei der es zu keiner Verschlechterung des LVEF-Stadiums nach Schrittmacherimplantation kommt.

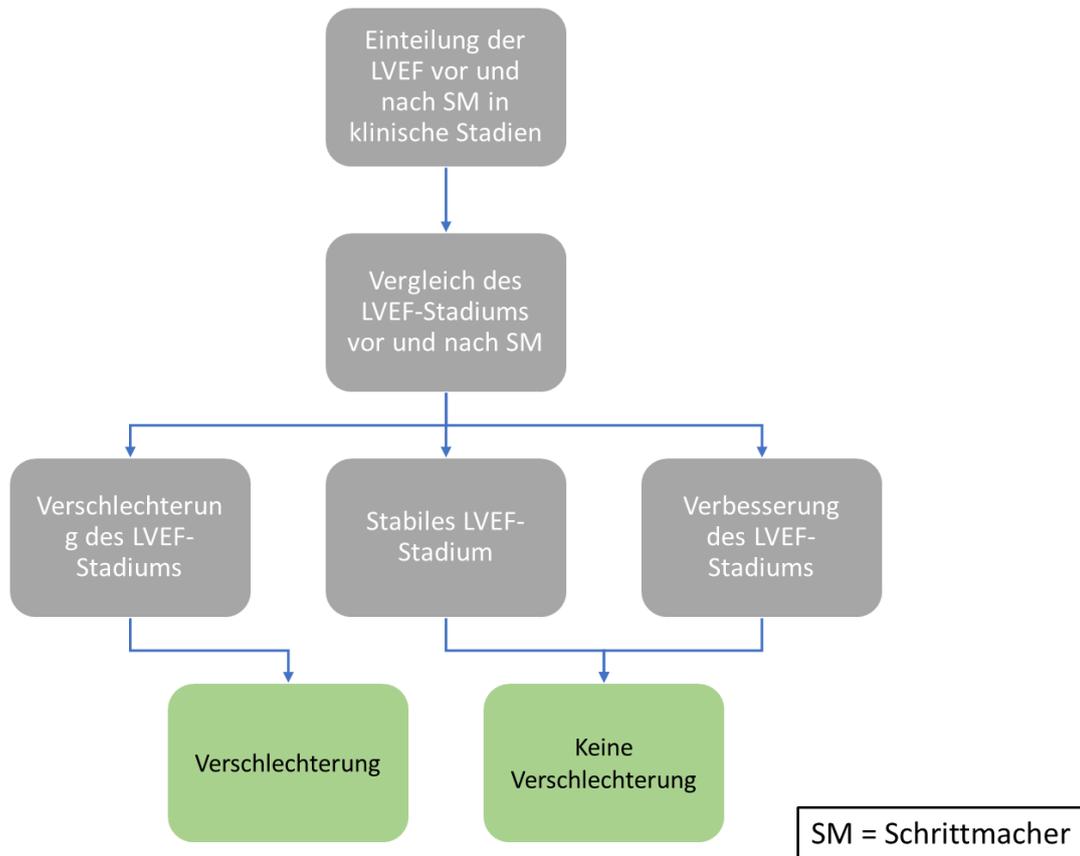


Abbildung 2.2 Festlegung des primären Endpunktes

Der primäre Endpunkt zeigt also an, ob sich das LVEF-Stadium eines Patienten nach Schrittmacherimplantation verschlechtert hat oder nicht. (s. Abbildung 2.2)

### 2.3.5 Festlegung des sekundären Endpunktes

Als sekundärer Endpunkt wurde die absolute Differenz der LVEF (Delta-LVEF) vor und nach Schrittmacherimplantation definiert.

Delta-LVEF: LVEF vor Schrittmacher – LVEF nach Schrittmacher

Dieser Endpunkt weist gegenüber dem primären Endpunkt Nachteile auf, da die LVEF-Werte aus unterschiedlichen Untersuchungsmethoden stammen und teilweise nicht als Absolutwerte angegeben werden. Ein weiteres Problem in diesem Fall ist, dass zum Zeitpunkt der Messung die spätere Verwendung in einer Studie noch nicht bekannt war; es ist möglich, dass bei Patienten mit sehr guter LV-Funktion eine ungenauere Bestimmung erfolgte. Außerdem ist ein solches Ergebnis klinisch limitiert relevant: So bleibt bei einer Abnahme der LVEF von 80% auf 65%, weiterhin die LVEF im

Normbereich, dagegen führt eine Abnahme der LVEF von 50% auf 35% zu einer anderen klinischen Einteilung.

Da aber die meisten aktuellen Studien eine Delta-LVEF als Outcome bestimmt haben, wurde dieser Endpunkt ergänzend zum primären Endpunkt in der aktuellen Arbeit zur Vergleichbarkeit verwendet.

## 2.4 Statistische Auswertung

Die Statistische Auswertung wurde von November 2012 bis Januar 2013 mit der Software IBM SPSS Statistics durchgeführt.

Es wurde sowohl die gesamte Patientenpopulation ausgewertet als auch drei Paare von Subgruppen. Die Patientenpopulation wurde dreimal in zwei Subgruppen geteilt: Nach dem Geschlecht (männlich/weiblich), des Vorkommens einer KHK (KHK/keine KHK) und des Vorkommens von Vitien (Vitien/keine Vitien).

Im Rahmen der Subgruppenanalyse wurden der Pearson-Chi-Quadrat-Test, der unabhängige t-Test, die Spearman-Korrelation, der Mann-Whitney-U-Test und der Kruskal-Wallis-Test verwendet.

Den Kern der statistischen Auswertung bilden univariate und multivariate Regressionsanalysen, die mit dem primären und sekundären Endpunkt als abhängiger Variable berechnet wurden.

Ein p-Wert  $\leq 0,05$  wurde als statistisch signifikant betrachtet. Bei der Regression mit den einzelnen Subgruppen wurde das Signifikanzniveau auf 0,017 gesenkt. [40]

Zunächst wurde jeweils nur eine unabhängige Variable verwendet (univariate Regression). Dies wurde für alle unabhängigen Variablen getrennt durchgeführt. Danach wurde die gleiche Regressionsgleichung nach Hinzufügen des Alters und des Geschlechts als Kontrollvariablen erneut berechnet.

Schließlich erfolgte eine multivariate Regression mit dem Endpunkt als abhängige Variable und den unabhängigen Variablen RV-Stimulationsrate, KHK, Vorhofflimmern, Vitien, hypertrophe Kardiomyopathie, sonstige Kardiomyopathie und Geschlecht. Es wurde entschieden, nicht alle Variablen als unabhängige Variablen in die Regression aufzunehmen, da sie miteinander zum Teil stark korrelieren (z.B. KHK und arterielle

Hypertonie). Eine starke Korrelation zwischen den unabhängigen Variablen kann zu ungenauen Ergebnissen in der Regression führen. [41] Die multivariate Regression wurde sowohl mit der gesamten Patientenpopulation als auch getrennt nach den Subgruppen durchgeführt.

Dieser Vorgang erfolgte bei beiden Endpunkten. Im Fall des primären Endpunktes wurde eine logistische Regression durchgeführt, da es sich um eine dichotome Variable handelt. Der sekundäre Endpunkt ist eine metrische Variable, es wurde folglich eine lineare Regression berechnet.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Deskriptive Statistik

Für die deskriptive Statistik der dichotomen Variablen wurde die relative Häufigkeit in Prozent berechnet, bei metrischen Variablen wurden der Mittelwert, der Median, das Minimum und das Maximum der Verteilung angegeben.

#### 3.1.1 Charakteristika der gesamten Patientenpopulation

Von den 179 eingeschlossenen Patienten in der Studie sind 113 männlich (63,1%) und 66 weiblich (36,9%). Bei Erstimplantation lag das Alter zwischen 21 und 88 mit einem Median von 72 Jahren und einer normwertigen LVEF mit im Mittelwert 65,6%. Nach Einteilung der Patienten in klinische Stadien nach der LVEF weist die Mehrheit der Patienten (87,7%) eine gute LVEF vor Schrittmacherimplantation auf, 22 Patienten haben eine leichtgradig (9,5%) oder mittelgradig eingeschränkte (2,8%) LVEF. Es gab keine Patienten mit einer hochgradig eingeschränkten LVEF, da dies zuvor als Ausschlusskriterium definiert wurde. Die häufigsten Indikationen für die Schrittmacherimplantation sind das Sick-Sinus-Syndrom (54,7%) und AV-Block (40,2%). Nur wenige Patienten (5%) haben eine sonstige Indikation. Die RV-Stimulationsrate reicht von 0% bis 100% mit einem Median von 50%. Ein sehr großer Anteil der Patienten leidet an relevanten Erkrankungen wie arterieller Hypertonie (78,8%), Diabetes mellitus (75,4%), KHK (59,8%) oder Vorhofflimmern (40,8%). Andere häufige Nebenerkrankungen sind Vitien (22,9%) und hypertrophe Kardiomyopathie (10,1%). Nur bei einem kleinen Anteil ist eine sonstige Kardiomyopathie (3,9%) bekannt. Fast alle Patienten (98,3%) erhalten eine dauerhafte kardiale Medikation. Die häufigsten Medikamentengruppen sind Betablocker (77,7%), Diuretika (65,4%), ACE-Hemmer (58,1%), AT1-Antagonisten (30,2%), Kalzium-Kanal-Blocker (25,7%), Antiarrhythmika Klasse III (14,5%), Aldosteron-Antagonisten (8,9%), Digitalis (5,6%), Sonstige Medikation (5,6%) und Antiarrhythmika Klasse IC (2,8%). Die letzte LVEF-Messung erfolgte 2 bis zu 204 Monate nach Schrittmacherimplantation; der Median liegt bei 25 Monaten. (s. Tabelle 3.1)

## Ergebnisse

Variable	Patientenzahl	Prozent
männlich	113	63,1%
Weiblich	66	36,9%
Sick-Sinus-Syndrom	98	54,7%
AV-Block	72	40,2%
Sonstige Indikation	9	5%
LVEF vor Schrittmacher $\geq$ 55%	157	87,7
LVEF vor Schrittmacher 45%-54%	17	9,5
LVEF vor Schrittmacher 30-44%	5	2,8
LVEF vor Schrittmacher 30%	0	0
LVEF nach Schrittmacher $\geq$ 55%	142	79,3
LVEF nach Schrittmacher 45%-54%	22	12,3
LVEF nach Schrittmacher 30-44%	13	7,3
LVEF nach Schrittmacher 30%	2	1,1
Arterielle Hypertonie	141	78,8%
Diabetes mellitus	44	24,6%
KHK	107	59,8%
Vorhofflimmern	73	40,8%
Vitien	41	22,9%
Hypertrophe Kardiomyopathie	18	10,1%
Sonstige Kardiomyopathie	7	3,9%
Medikation gesamt	176	98,3%
Betablocker	139	77,7%
ACE-Hemmer	104	58,1%
AT1-Antagonisten	54	30,2%
Aldosteron-Antagonisten	16	8,9%
Kalzium-Kanal-Blocker	46	25,7%
Digitalis	10	5,6%
Antiarrhythmika Klasse IC	5	2,8%
Antiarrhythmika Klasse III	26	14,5%
Diuretika	117	65,4%
Sonstige Medikation	10	5,6%
<b>Parameter</b>	<b>Median(MW+-SA)</b>	<b>Spannweite</b>
Alter in Jahre	72 (71,5+-10,3)	21 – 88
RV-Stimulationsrate	50% (51,5%+-41,1%)	0% - 100%
LVEF vor Schrittmacher	68% (65,6%+-9,9%)	40% - 86%
LVEF nach Schrittmacher	64% (62,25%+-11,5%)	17% - 84%
Beobachtungszeit in Monate	25 (33,2+-32,3)	2 - 204

(MW=Mittelwert, SA=Standardabweichung)

Tabelle 3.1 Charakteristika der gesamten Patientenpopulation

### 3.1.2 Deskriptive Statistik der Endpunkte

Die Abbildung 3.1 veranschaulicht das LVEF-Stadium im Vergleich vor und nach Implantation:

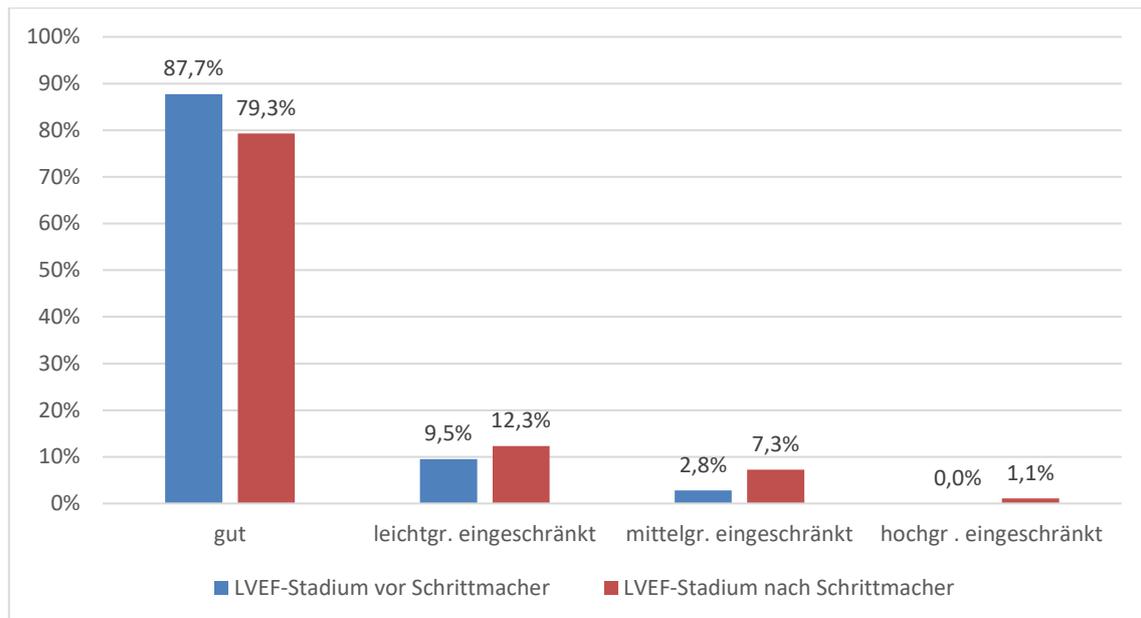


Abbildung 3.1 Verteilung der Patienten nach Stadien der LVEF vor und nach Schrittmacherimplantation

Vergleicht man bei jedem einzelnen Patienten die LVEF vor und nach Schrittmacherimplantation, ist ersichtlich, dass sich bei 27 Patienten (15,1%) die LVEF verschlechtert. Bei den meisten Patienten (81,6%) bleibt die LVEF stabil und bei einigen wenigen (3,35%) erhöht sich das LVEF-Stadium. Der primäre Endpunkt in der nachfolgenden Regressionsanalyse ist als *Verschlechterung* oder *keine Verschlechterung* der LVEF nach Implantation definiert. Daher werden die Patienten, bei denen die LVEF stabil geblieben ist und diejenigen, bei denen sich die LVEF verbessert hat, in der Gruppe *keine Verschlechterung* zusammengefasst. (s. Tabelle 3.2)

Primärer Endpunkt	Patientenzahl	Prozent
Verschlechterung	27	15,1%
Keine Verschlechterung	152	84,9%

Tabelle 3.2 Primärer Endpunkt: Entwicklung des LVEF-Stadiums nach Schrittmacherimplantation

Der sekundäre Endpunkt Delta-LVEF nimmt Werte von -26% bis 31% mit einem Mittelwert von 3,4%+10,9% Standardabweichung und einem Median von 2% an.

### 3.1.3 Deskriptive Statistik der RV-Stimulationsrate

Die RV-Stimulationsrate ist bei der vorliegenden Patientenpopulation nicht normalverteilt. Es gibt, wie man auch graphisch gut sehen kann, zwei große Patientengruppen; Patienten, die Schrittmacher-abhängig sind und mit nahezu 100% stimuliert werden, (35,2% der Patienten werden mit  $\Rightarrow$ 90% stimuliert), sowie viele Patienten, bei denen der Schrittmacher selten gebraucht wird. (7,8% der Patienten haben eine 0%-Stimulationsrate, 24,6% der Patienten haben eine  $\leq$ 5% Stimulationsrate)(s. Abbildung 3.2)

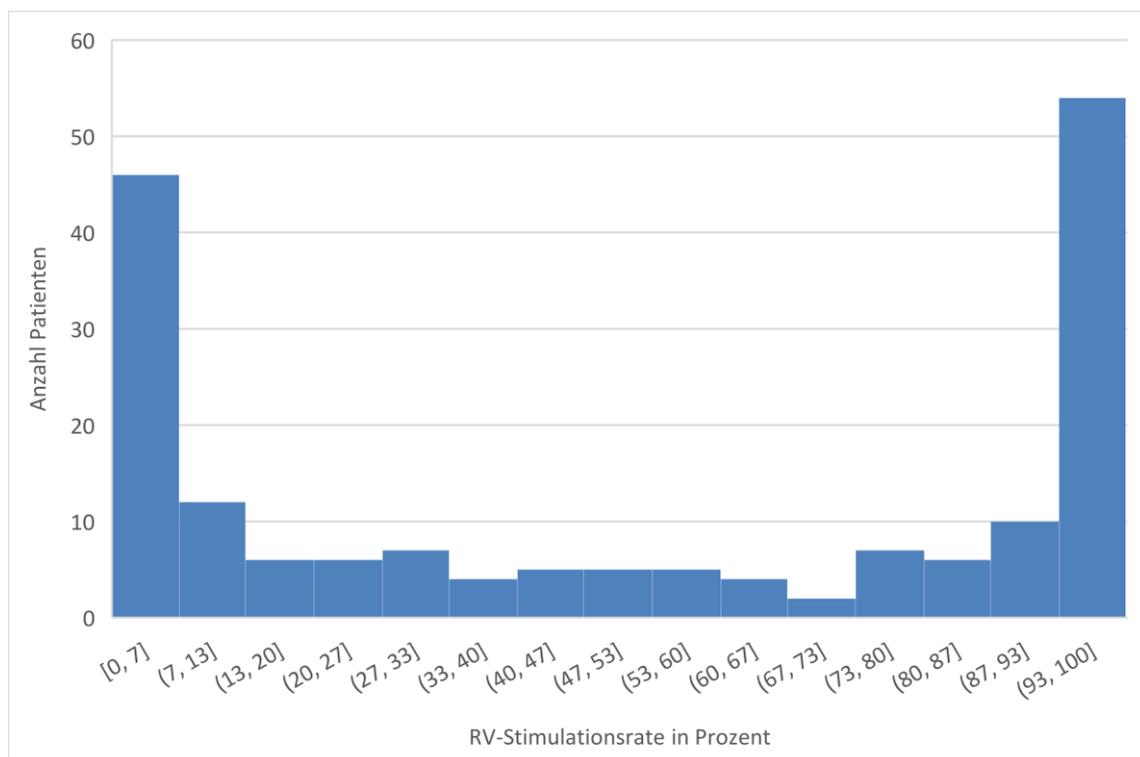


Abbildung 3.2 Verteilung der RV-Stimulationsrate in der Patientenpopulation

## 3.2 Charakteristika der Subgruppen

Im Rahmen der Statistik der Subgruppen wurde für dichotome Variablen mithilfe des Pearson-Chi-Quadrat-Tests und für metrische Variablen mit dem unabhängigen t-Test untersucht, ob sich die Subgruppen bezüglich der Variablen signifikant unterscheiden.

### 3.2.1 Subgruppe nach dem Geschlecht

In der ersten Subgruppenanalyse werden die Patienten nach dem Geschlecht unterteilt. Die beiden Geschlechter in der Population unterscheiden sich signifikant bezüglich der RV-Stimulationsrate und der Häufigkeit von KHK. Männer weisen eine höhere RV-Stimulationsrate auf (p-Wert=0,005) und leiden häufiger an KHK (p-Wert=0,003). Es ist kein Unterschied im primären und sekundären Endpunkt zwischen den beiden Geschlechtern zu erkennen (p-Wert=0,651 und p-Wert 0,797). Auch die Indikationen, weitere kardiale Nebenerkrankungen und Medikamente unterscheiden sich nicht signifikant zwischen Männern und Frauen. (s. Tabelle 3.3)

Variable	Prozent und Absolute Zahlen		P-Wert
	Männlich	Weiblich	
<b>Indikation</b>			
Sick-Sinus-Syndrom	50,4% (57)	62,1%(41)	0,276
AV-Block	45,1% (51)	31,8% (21)	
Sonstige Indikation	4,4% (5)	6,1% (4)	
<b>Erkrankungen</b>			
Arterielle Hypertonie	78,8% (89)	78,8% (52)	0,997
Diabetes mellitus	28,3% (32)	18,2% (12)	0,129
KHK	68,1% (77)	45,5% (30)	<b>0,003</b>
Vorhofflimmern	38,1% (43)	45,5% (30)	0,331
Vitien	18,6% (21)	30,3% (20)	0,072
Hypertrophe Kardiomyopathie	8% (9)	13,6% (9)	0,223
Sonstige Kardiomyopathie	4,4% (5)	3% (2)	0,642
<b>Medikation gesamt</b>			
Betablocker	98,2% (111)	98,5% (65)	0,898
ACE-Hemmer	77% (87)	78,8% (52)	0,781
AT1-Antagonisten	59,3% (67)	56,1% (37)	0,672
AT1-Antagonisten	31% (35)	28,8% (19)	0,759
Aldosteron-Antagonisten	8% (9)	10,6% (7)	0,550
Kalzium-Kanal-Blocker	23% (26)	30,3% (20)	0,281
Digitalis	5,3% (6)	6,1% (4)	0,833
Antiarrhythmika Klasse IC	2,7% (3)	3% (2)	0,883
Antiarrhythmika Klasse III	16,8% (19)	10,6% (7)	0,255
Diuretika	64,6% (73)	66,7% (44)	0,779
Sonstige Medikation	5,3% (6)	6,1% (4)	0,833
<b>Primärer Endpunkt</b>			
Verschlechterung	14,2% (16)	16,7% (11)	0,651
Keine Verschlechterung	85,8% (97)	83,3% (55)	
Variable	Mittelwert (+-Standardabweichung)		P-Wert
	Männlich	Weiblich	
Alter in Jahren	71 (+-10)	72,4 (+-10,8)	0,385
RV-Stimulationsrate	58% (+-40,6%)	40,5% (+-40,8%)	<b>0,005</b>
LVEF vor Schrittmacher	65% (+-10%)	66,4% (+-9,5%)	0,438
LVEF nach Schrittmacher	61,6% (+-10,9%)	63,3% (+-12,5%)	0,364
Delta-LVEF	3,5%(+-10,8%)	3,1%(+-11,3%)	0,797
Beobachtungszeit in Monate	35,3 (+-35,6)	29,7 (+-25,5)	0,261

Tabelle 3.3 Charakteristika und Endpunkte: Subgruppenvergleich nach Geschlecht

### 3.2.2 Subgruppe nach KHK

Je nachdem, ob die Patienten an KHK leiden oder nicht, werden in einer weiteren Analyse zwei Subgruppen gebildet. Die Patienten mit KHK leiden signifikant häufiger an arterieller Hypertonie (p-Wert=0,033) und Diabetes mellitus (p-Wert=0,044) im Vergleich zu den Patienten, die nicht an KHK erkrankt sind. Patienten ohne KHK weisen häufiger eine sonstige Kardiomyopathie auf (p-Wert=0,012). Patienten, die an KHK erkrankt

## Ergebnisse

sind, nehmen häufiger kardiale Medikamente (p-Wert=0,033) und Betablocker (p-Wert=0,011) sowie weniger Antiarrhythmika der Klasse IC (p-Wert=0,005) ein. Bezüglich der anderen Faktoren und der Endpunkte sind keine Unterschiede festzustellen. (s. Tabelle 3.4)

Variable	Prozent und Absolute Zahlen		P-Wert
	KHK	Keine KHK	
<b>Indikation</b>			
Sick-Sinus-Syndrom	53,2% (57)	56,9% (41)	0,759
AV-Block	42,0% (45)	37,5% (27)	
Sonstige Indikation	4,7% (5)	5,6% (4)	
<b>Erkrankungen</b>			
Arterielle Hypertonie	84,1% (90)	70,8% (51)	<b>0,033</b>
Diabetes mellitus	29,9% (32)	16,7% (12)	<b>0,044</b>
Vorhofflimmern	35,5% (38)	48,6% (35)	0,080
Vitien	18,7% (20)	29,2% (21)	0,102
Hypertrophe Kardiomyopathie	9,3% (10)	11,1% (8)	0,700
Sonstige Kardiomyopathie	0,9% (1)	8,3% (6)	<b>0,012</b>
<b>Medikation gesamt</b>			
Betablocker	100% (107)	95,8% (69)	<b>0,033</b>
ACE-Hemmer	84,1% (90)	68,1% (49)	<b>0,011</b>
AT1-Antagonisten	60,7% (65)	54,2% (39)	0,382
AT1-Antagonisten	30,8% (33)	29,2% (21)	0,811
Aldosteron-Antagonisten	9,3% (10)	8,3% (6)	0,816
Kalzium-Kanal-Blocker	24,3% (26)	27,8% (20)	0,601
Digitalis	4,7% (5)	6,9% (5)	0,516
Antiarrhythmika Klasse IC	0% (0)	6,9% (5)	<b>0,005</b>
Antiarrhythmika Klasse III	15,9% (17)	12,5% (9)	0,528
Diuretika	66,4% (71)	63,9 (46)	0,734
Sonstige Medikation	7,5% (8)	2,8% (2)	0,180
<b>Primärer Endpunkt</b>			
Verschlechterung	18,7% (20)	9,7% (7)	0,100
Keine Verschlechterung	81,3% (87)	90,3% (65)	
Variable	Mittelwert (+-Standardabweichung)		P-Wert
	KHK	Keine KHK	
Alter in Jahren	72,3 (+-8,4)	70,3 (+-12,6)	0,239
RV-Stimulationsrate	52,2% (+-41,1%)	50,5% (+-41,3%)	0,787
LVEF vor Schrittmacher	65,2% (+-10,4%)	66,2% (+-8,9%)	0,479
LVEF nach Schrittmacher	61,3% (+-12,3%)	63,7% (+-10,2%)	0,161
Delta-LVEF	3,9%(+-10,8%)	2,5%(+-11,1%)	0,402
Beobachtungszeit in Monate	30,8 (+-30,7)	36,7 (+-34,5)	0,226

Tabelle 3.4 Charakteristika und Endpunkte: Subgruppenvergleich nach KHK

### 3.2.3 Subgruppe nach Vitien

In einer dritten Subgruppenanalyse werden die Patienten nach der Variable Vitien in zwei Gruppen eingeteilt. Patienten mit Vitien leiden häufiger an Vorhofflimmern (p-Wert=0,023), sind älter (p-Wert=0,050) und haben eine niedrigere LVEF vor und nach Schrittmacherimplantation (p-Wert=0,000 und p-Wert=0,010) als Patienten ohne Vitien. Die zwei Subgruppen unterscheiden sich nicht hinsichtlich der anderen Variablen und der Endpunkte. (s. Tabelle 3.5)

Variable	Prozent und Absolute Zahlen		P-Wert
	Vitien	Keine Vitien	
<u>Indikation</u>			
Sick-Sinus-Syndrom	48,7% (20)	56,5% (78)	0,476
AV-Block	46,3% (19)	38,4% (53)	
Sonstige Indikation	4,9% (2)	5,1% (7)	
<u>Erkrankungen</u>			
Arterielle Hypertonie	70,7% (29)	81,2% (112)	0,153
Diabetes mellitus	22% (9)	25,4% (35)	0,658
KHK	48,7% (20)	63% (87)	0,103
Vorhofflimmern	56,1% (23)	36,2% (50)	<b>0,023</b>
Hypertrophe Kardiomyopathie	9,8% (4)	10,1% (14)	0,942
Sonstige Kardiomyopathie	2,4% (1)	4,3% (6)	0,582
<u>Medikation gesamt</u>	100% (41)	97,8% (135)	0,341
Betablocker	73,2% (30)	79% (109)	0,433
ACE-Hemmer	58,5% (24)	58% (80)	0,949
AT1-Antagonisten	31,7% (13)	29,7% (41)	0,807
Aldosteron-Antagonisten	14,6% (6)	7,2% (10)	0,145
Kalzium-Kanal-Blocker	29,3% (12)	24,6% (34)	0,551
Digitalis	7,3% (3)	5,1% (7)	0,583
Antiarrhythmika Klasse IC	2,4% (1)	2,9% (4)	0,875
Antiarrhythmika Klasse III	12,2% (5)	15,2% (21)	0,630
Diuretika	73,2% (30)	63% (87)	0,231
Sonstige Medikation	4,9% (2)	5,8% (8)	0,822
<u>Primärer Endpunkt</u>			
Verschlechterung	24,4% (10)	12,3% (17)	0,058
Keine Verschlechterung	75,6% (31)	87,7% (121)	
<b>Variable</b>	<b>Mittelwert (+-Standardabweichung)</b>		<b>P-Wert</b>
	Vitien	Keine Vitien	
Alter in Jahren	74,3 (+-12,0)	70,7 (+-9,6)	<b>0,050</b>
RV-Stimulationsrate	58,1% (+-43,6%)	49,6% (+-40,3%)	0,246
LVEF vor Schrittmacher	60,1% (+-10,6%)	67,2% (+-9%)	<b>0,000</b>
LVEF nach Schrittmacher	57,3% (+-14,4%)	63,7% (+-10,1%)	<b>0,010</b>
Delta-LVEF	2,8%(+-13,2%)	3,5%(+-10,2%)	0,729
Beobachtungszeit in Monate	33,3 (+-29,9)	33,1 (+-33,1)	0,975

Tabelle 3.5 Charakteristika und Endpunkte: Subgruppenvergleich nach Vitien

### 3.2.4 RV-Stimulationsrate

Es wurde in weiteren Subgruppenanalysen untersucht, welche Patientengruppen eine höhere RV-Stimulationsrate aufweisen. Hierfür wurden die Spearman-Korrelation, Mann-Whitney-U-Test und Kruskal-Wallis-Test verwendet, da die RV-Stimulationsrate nicht normalverteilt ist. [41]

Patienten mit AV-Block haben eine signifikant höhere Stimulationsrate. Im Gegensatz dazu haben Patienten mit Sick-Sinus-Syndrom als Indikation eine signifikant niedrigere Stimulationsrate. Des Weiteren wurden Männer, Personen hohen Alters und Patienten mit einer niedrigeren LVEF vor als auch nach Schrittmacherimplantation häufiger im rechten Ventrikel stimuliert. Hier ist der sehr niedrige Korrelationskoeffizient nach Spearman für das Alter und die LVEFs zu beachten; das bedeutet, dass es nur einen schwachen Zusammenhang gibt. [42] (s. Tabellen 3.6 und 3.7)

<b>Variable</b>	<b>RV-Stimulationsrate Mittelwert(+SA)</b>	<b>Signifikanzniveau</b>
<u>Geschlecht</u> männlich/weiblich	58% (+-40,6%) / 40,4% (+-39,7%)	<b>0,006</b>
<u>Indikation</u> Sick-Sinus-Syndrom	35,2% (+-35,7%)	<b>0,000</b>
AV-Block	75% (+-36,1%)	<b>0,000</b>
Sonstige Indikation	41,3% (+-46%)	0,315
<u>Erkrankungen</u> Arterielle Hypertonie	49,7% (+-41,5%)	0,077
Diabetes mellitus	49,7% (+-40%)	0,947
KHK	52,2% (+-41,1%)	0,962
Vorhofflimmern	46,6% (+-39%)	0,204
Vitien	58% (+-43,5%)	0,202
Hypertrophe Kardiomyopathie	39,6% (+-41,8%)	0,166
Sonstige Kardiomyopathie	67,1% (+-45,8%)	0,280

Tabelle 3.6 RV-Stimulationsrate: Vergleich für ordinale Charakteristika und Endpunkte

Variable	p-Wert nach Spearman	Korrelationskoeffizient
Alter in Jahren	<b>0,024</b>	0,168
LVEF vor Schrittmacher	<b>0,000</b>	-0,273
LVEF nach Schrittmacher	<b>0,013</b>	-0,185
Delta-LVEF	0,410	-0,062
Beobachtungszeit in Monate	0,181	0,100

Tabelle 3.7 RV-Stimulationsrate: Vergleich für metrische Charakteristika und Endpunkte

### 3.3 Primärer Endpunkt

Im Folgenden werden verschiedene logistische Regressionsanalysen durchgeführt. Die abhängige Variable bzw. der primäre Endpunkt ist als „Verschlechterung“ oder „keine Verschlechterung“ der LVEF nach Schrittmacherimplantation definiert.

#### 3.3.1 Univariate Regressionen für den primären Endpunkt

Zunächst werden mit allen erhobenen Variablen einzeln univariate Regressionen berechnet, d.h. es wird jeweils nur der Einfluss einer einzigen unabhängigen Variable untersucht. Zur Ergänzung werden die Regressionen nochmals unter Aufnahme der Kontrollvariablen Geschlecht und Alter durchgeführt.

Patienten mit einer hohen LVEF vor Schrittmacherimplantation verschlechtern sich signifikant weniger (p-Wert=0,021, Odds Ratio (OR)=0,953, mit Einbeziehung des Geschlechtes und des Alters p-Wert=0,019, OR=0,952). Auch Patienten mit Sick-Sinus-Syndrom als Indikation haben sich signifikant seltener verschlechtert. (p-Wert=0,049, OR=0,428, mit Einbeziehung des Geschlechtes und des Alters p-Wert=0,038, OR=0,403) Alle anderen Variablen zeigen keinen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung der LVEF nach Schrittmacherimplantation. (s. Tabelle 3.8)

Variable	Standardfehler	p-Wert	OR
Männliches Geschlecht	0,426	0,651	1,212
Alter in Jahren	0,021	0,660	1,009
RV-Stimulationsrate	0,533	0,084	2,511
RV-Stimulationsrate*	0,552	0,067	2,747
LVEF vor Schrittmacher	0,021	<b>0,021</b>	0,953
LVEF vor Schrittmacher *	0,021	<b>0,019</b>	0,952
Beobachtungszeit in Monate	0,007	0,661	0,997
Beobachtungszeit in Monate*	0,007	0,692	0,997
Sick-Sinus-Syndrom	0,431	<b>0,049</b>	0,428
Sick-Sinus-Syndrom*	0,438	<b>0,038</b>	0,403
AV Block	0,422	0,082	2,083
AV-Block*	0,435	0,058	2,282
Sonstige Indikation	0,831	0,543	1,657
Sonstige Indikation*	0,843	0,597	1,560
Arterielle Hypertonie	0,533	0,709	1,220
Arterielle Hypertonie*	0,535	0,736	1,198
Diabetes Mellitus	0,463	0,510	1,357
Diabetes Mellitus*	0,468	0,485	1,386
KHK	0,469	0,106	2,135
KHK*	0,485	0,086	2,304
Vorhofflimmern	0,469	0,094	0,456
Vorhofflimmern*	0,475	0,075	0,429
Vitien	0,446	0,063	2,296
Vitien*	0,457	0,077	2,241
Hypertrophe Kardiomyopathie	0,670	0,843	1,142
Hypertrophe Kardiomyopathie*	0,673	0,870	1,116
Sonstige Kardiomyopathie	0,864	0,322	2,352
Sonstige Kardiomyopathie*	0,895	0,257	2,757

Tabelle 3.8 Univariate Regressionen für den primären Endpunkt und ergänzend jeweils unter Einbeziehung der Kontrollvariablen Geschlecht und Alter (mit \* markiert)

### 3.3.2 Multivariate Regressionen für den primären Endpunkt

Im Folgenden werden multivariate logistische Regressionen mit dem Endpunkt *Verschlechterung* als abhängiger Variable und den weiteren unabhängigen Variablen RV-Stimulationsrate, KHK, Vorhofflimmern, Vitien, hypertrophe Kardiomyopathie, sonstige Kardiomyopathie und Geschlecht berechnet.

#### 3.3.2.1 Gesamte Patientenpopulation

Bei der Durchführung der multivariaten Regression im gesamten Patientenkollektiv erkennt man, dass das Vorhandensein einer KHK oder Vitien vor Schrittmacherimplantation einen signifikanten Einfluss auf die Verschlechterung der

## Ergebnisse

LVEF nach Schrittmacherimplantation hat (p-Wert=0,049, OR=2,924 bzw. p-Wert=0,046, OR=2,696). Insbesondere die RV-Stimulationsrate hat keinen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung der LVEF nach Schrittmacherimplantation (p-Wert=0,179, OR=2,154). (s. Tabelle 3.9)

Variable	Standardfehler	p-Wert	OR
RV-Stimulationsrate	0,570	0,179	2,154
KHK	0,545	<b>0,049</b>	<b>2,924</b>
Vorhofflimmern	0,500	0,148	0,485
Vitien	0,496	<b>0,046</b>	<b>2,696</b>
Hypertrophe Kardiomyopathie	0,705	0,813	1,181
Sonstige Kardiomyopathie	0,958	0,154	3,924
Geschlecht	0,483	0,311	1,631
Konstante	0,723	0,000	0,042

Tabelle 3.9 Multivariate Regression für den primären Endpunkt

### 3.3.2.2 Subgruppe nach dem Geschlecht

Im Folgenden wurde eine logistische Regression durchgeführt, nachdem die Patienten in zwei Subgruppen nach dem Geschlecht eingeteilt wurden.

Berechnet man die logistische Regression nur für die Untergruppe der Männer, zeigt sich Vorhofflimmern als signifikanter protektiver Faktor für die Verschlechterung der LVEF nach Schrittmacher (p-Wert=0,012, OR=0,057). Andere Faktoren haben keinen signifikanten Einfluss. (s. Tabelle 3.10)

Variable	Standardfehler	p-Wert	OR
RV-Stimulationsrate	0,835	0,869	1,147
KHK	0,992	0,086	5,491
Vorhofflimmern	1,138	<b>0,012</b>	<b>0,057</b>
Vitien	0,787	0,190	2,808
Hypertrophe Kardiomyopathie	0,922	0,053	5,971
Sonstige Kardiomyopathie	1,319	0,042	14,678
Konstante	1,091	0,003	0,039

Tabelle 3.10 Multivariate Regression für den primären Endpunkt: Subgruppe Männer

Bei der Durchführung der logistischen Regression in der Subgruppe der Frauen zeigen sich keine Faktoren als signifikant für die Entwicklung der LVEF nach Schrittmacher. (s. Tabelle 3.11)

Variable	Standardfehler	p-Wert	OR
RV-Stimulationsrate	1,017	0,039	8,151
KHK	0,879	0,188	3,180
Vorhofflimmern	0,880	0,382	2,159
Vitien	0,781	0,065	4,220
Hypertrophe Kardiomyopathie	11917,031	0,999	0,000
Sonstige Kardiomyopathie	25349,394	0,999	0,000
Konstante	1,237	0,001	0.018

Tabelle 3.11 Multivariate Regression für den primären Endpunkt: Subgruppe Frauen

### 3.3.2.3 Subgruppe nach KHK

In der Subgruppen-Regression nach KHK-Erkrankung sind keine Faktoren erkennbar, die einen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung der LVEF nach Schrittmachimplantation haben. (s. Tabellen 3.12 und 3.13)

Variable	Standardfehler	p-Wert	OR
RV-Stimulationsrate	1,258	0,125	6,903
Vorhofflimmern	1,112	0,631	0,586
Vitien	1,020	0,221	3,483
Hypertrophe Kardiomyopathie	12869,804	0,999	0,000
Sonstige Kardiomyopathie	1,286	0,113	7,650
Geschlecht	1,096	0,157	4,720
Konstante	1,494	0,002	0,011

Tabelle 3.12 Multivariate Regression für den primären Endpunkt: Subgruppe keine KHK

Variable	Standardfehler	p-Wert	OR
RV-Stimulationsrate	0,707	0,301	2,078
Vorhofflimmern	0,633	0,135	0,388
Vitien	0,610	0,075	2,970
Hypertrophe Kardiomyopathie	0,797	0,178	2,930
Sonstige Kardiomyopathie	40192,970	1,000	0,000
Geschlecht	0,575	0,515	1,454
Konstante	0,611	0,001	0,122

Tabelle 3.13 Multivariate Regression für den primären Endpunkt: Subgruppe KHK

### 3.3.2.4 Subgruppe nach Vitien

Als letztes werden die Patienten nach der Variable Vitien in zwei Subgruppen eingeteilt. Auch in diesen zwei Subgruppen ist kein signifikanter Einfluss der untersuchten Variablen auf den primären Endpunkt erkennbar. (s. Tabelle 3.14 und 3.15)

Variable	Standardfehler	p-Wert	OR
RV-Stimulationsrate	0,725	0,328	2,031
KHK	0,653	0,190	2,357
Vorhofflimmern	0,615	0,368	0,575
Hypertrophe Kardiomyopathie	0,774	0,245	2,462
Sonstige Kardiomyopathie	1,199	0,600	1,877
Geschlecht	0,603	0,959	1,032
Konstante	0,849	0,001	0,054

Tabelle 3.14 Multivariate Regression für den primären Endpunkt: Subgruppe keine Vitien

Variable	Standardfehler	p-Wert	OR
RV-Stimulationsrate	1,372	0,090	10,276
KHK	1,285	0,367	3,185
Vorhofflimmern	1,135	0,440	0,416
Hypertrophe Kardiomyopathie	19475,931	0,999	0,000
Sonstige Kardiomyopathie	40192,970	1,000	11566159981
Geschlecht	1,189	0,048	10,455
Konstante	1,825	0,025	0,017

Tabelle 3.15 Multivariate Regression für den primären Endpunkt: Subgruppe Vitien

### 3.4 Sekundärer Endpunkt: Absolute Delta-LVEF

Die LVEF verschlechtern sich im Mittelwert um ca. 3,5 Prozentpunkte von 68% (65,6%+-9,9%) vor Schrittmacherimplantation auf 64% (62,25%+-11,5%) im Verlauf. Diese Differenz ist statistisch signifikant. (s. Tabelle 3.16)

	Median(MW+-SA)	p-Wert bei gepaartem T-Test
LVEF vor Schrittmacher	68% (65,6%+-9,9%)	<b>0,000</b>
LVEF nach Schrittmacher	64% (62,25%+-11,5%)	
Delta-LVEF	2%(3,4%+-10,9%)	

Tabelle 3.16 Sekundärer Endpunkt: Absolute Delta-LVEF

#### 3.4.1 Univariate Regression für Delta-LVEF

Zunächst werden mit allen erhobenen Variablen einzeln univariate Regressionen berechnet, d.h. es wird jeweils nur der Einfluss einer unabhängigen Variable untersucht. Zur Ergänzung werden die Regressionen nochmals unter Aufnahme der Kontrollvariablen Geschlecht und Alter durchgeführt.

Es besteht ein positiver signifikanter Zusammenhang zwischen der LVEF vor Schrittmacherimplantation und der Delta-LVEF. Vorhofflimmern ist ein protektiver Faktor

## Ergebnisse

für die Entwicklung der LVEF. Alle anderen Variablen zeigen keinen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung der LVEF nach Schrittmacherimplantation. (s.Tabelle 3.17)

Variable	Standardfehler	p-Wert	Regressionskoeffizient
Männliches Geschlecht	1,701	0,797	-0,438
Alter	0,080	0,730	0,028
RV-Stimulationsrate	2,001	0,630	-0,967
RV-Stimulationsrate*	2,080	0,543	-1,266
LVEF vor Schrittmacher	0,077	<b>0,000</b>	0,433
LVEF vor Schrittmacher*	0,077	<b>0,000</b>	0,437
Beobachtungszeit in Monate	0,025	0,060	-0,048
Beobachtungszeit in Monate*	0,025	0,058	-0,049
Sick-Sinus-Syndrom	1,215	0,210	-2,063
Sick-Sinus-Syndrom*	1,665	0,209	-2,100
AV Block	1,671	0,500	1,131
AV-Block*	1,712	0,483	1,018
Sonstige Indikation	3,736	0,182	5,011
Sonstige Indikation*	3,796	0,193	4,975
Arterielle Hypertonie	2,001	0,307	2,050
Arterielle Hypertonie*	2,024	0,326	1,995
Diabetes mellitus	1,906	0,893	-0,256
Diabetes mellitus*	1,931	0,853	-0,358
KHK	1,670	0,402	1,402
KHK*	1,931	0,447	1,321
Vorhofflimmern	1,648	<b>0,031</b>	<b>-3,578</b>
Vorhofflimmern*	1,677	<b>0,027</b>	<b>-3,732</b>
Vitien	1,952	0,729	-0,678
Vitien*	2,000	0,713	-0,736
Hypertrophe Kardiomyopathie	2,729	0,994	-0,021
Hypertrophe Kardiomyopathie*	2,755	0,982	0,063
Sonstige Kardiomyopathie	4,228	0,493	2,904
Sonstige Kardiomyopathie*	4,343	0,445	3,325

Tabelle 3.17 Univariate Regressionen für den sekundären Endpunkt Delta-LVEF und ergänzend jeweils unter Einbeziehung der Kontrollvariablen Geschlecht und Alter (mit \* markiert)

### 3.4.2 Multivariate Regressionen für Delta-LVEF

Im Folgenden werden multivariate lineare Regressionen mit der Delta-LVEF als abhängiger Variable und den unabhängigen Variablen RV-Stimulationsrate, KHK, Vorhofflimmern, Vitien, hypertrophe Kardiomyopathie, sonstige Kardiomyopathie und Geschlecht berechnet.

### 3.4.2.1 Gesamte Patientenpopulation

Das Vorhandensein von Vorhofflimmern wirkt protektiv auf eine Verschlechterung der LVEF. Andere Faktoren zeigen keinen signifikanten Einfluss. (s. Tabelle 3.18)

Variable	Standardfehler	p-Wert	Regressionskoeffizient
RV-Stimulationsrate	2,087	0,428	-1,659
KHK	1,778	0,514	1,163
Vorhofflimmern	1,746	<b>0,043</b>	-3,564
Vitien	2,024	0,839	0,411
Hypertrophe Kardiomyopathie	2,779	0,734	-0,946
Sonstige Kardiomyopathie	4,375	0,522	2,807
Geschlecht	1,807	0,931	-0,157
Konstante	2,278	0,032	4,914

Tabelle 3.18 Multivariate Regression für den sekundären Endpunkt Delta-LVEF

### 3.4.2.2 Subgruppe nach dem Geschlecht

Teilt man die Patienten in zwei Subgruppen anhand des Geschlechtes, kann kein signifikanter Einfluss der Variablen auf die Delta-LVEF festgestellt werden. (s. Tabellen 3.19 und 3.20)

Variable	Standardfehler	p-Wert	Regressionskoeffizient
RV-Stimulationsrate	2,597	0,244	-3,040
KHK	2,240	0,608	1,152
Vorhofflimmern	2,148	0,074	-3,882
Vitien	2,673	0,726	-0,938
Hypertrophe Kardiomyopathie	3,796	0,690	1,516
Sonstige Kardiomyopathie	5,157	0,401	4,349
Konstante	2,652	0,030	5,831

Tabelle 3.19 Multivariate Regression für den sekundären Endpunkt Delta-LVEF: Subgruppe Männer

Variable	Standardfehler	p-Wert	Regressionskoeffizient
RV-Stimulationsrate	3,758	0,838	0,771
KHK	3,135	0,734	1,071
Vorhofflimmern	3,232	0,294	-3,424
Vitien	3,240	0,528	2,055
Hypertrophe Kardiomyopathie	4,452	0,373	-4,000
Sonstige Kardiomyopathie	8,927	0,710	3,336
Konstante	3,533	0,305	3,655

Tabelle 3.20 Multivariate Regression für den sekundären Endpunkt Delta-LVEF: Subgruppe Frauen

### 3.4.2.3 Subgruppe nach KHK

Auch in den Subgruppen nach dem Vorkommen einer KHK, konnten keine signifikanten Ergebnisse gesehen werden. (s. Tabellen 3.21 und 3.22)

Variable	Standardfehler	p-Wert	Regressionskoeffizient
RV-Stimulationsrate	3,345	0,445	-2,569
Vorhofflimmern	3,046	0,161	-4,314
Vitien	3,060	0,640	-1,437
Hypertrophe Kardiomyopathie	4,494	0,158	-6,413
Sonstige Kardiomyopathie	4,980	0,457	3,730
Geschlecht	2,858	0,780	0,803
Konstante	3,150	0,049	6,328

Tabelle 3.21 Multivariate Regression für den sekundären Endpunkt Delta-LVEF: Subgruppe keine KHK

Variable	Standardfehler	p-Wert	Regressionskoeffizient
RV-Stimulationsrate	2,766	0,811	-0,662
Vorhofflimmern	2,259	0,161	-3,189
Vitien	2,817	0,409	2,337
Hypertrophe Kardiomyopathie	3,721	0,355	3,459
Sonstige Kardiomyopathie	11,179	0,856	-2,037
Geschlecht	2,419	0,904	-0,294
Konstante	2,269	0,039	4,736

Tabelle 3.22 Multivariate Regression für den sekundären Endpunkt Delta-LVEF: Subgruppe KHK

### 3.4.2.4 Subgruppe nach Vitien

In der Subgruppe Vitien wirkt das Vorhandensein einer hypertrophen Kardiomyopathie positiv auf die Entwicklung der LVEF. In der Subgruppe bei Patienten ohne Vitien hat kein Faktor signifikant die Entwicklung der Delta-LVEF beeinflusst. (s. Tabellen 3.23 und 3.24)

Variable	Standardfehler	p-Wert	Regressionskoeffizient
RV-Stimulationsrate	2,336	0,229	-2,826
KHK	1,905	0,827	-0,417
Vorhofflimmern	1,869	0,650	-0,850
Hypertrophe Kardiomyopathie	3,034	0,290	3,226
Sonstige Kardiomyopathie	4,431	0,901	-0,550
Geschlecht	1,968	0,311	-2,001
Konstante	2,453	0,019	5,843

Tabelle 3.23 Multivariate Regression für den sekundären Endpunkt Delta-LVEF: Subgruppe keine Vitien

Variable	Standardfehler	p-Wert	Regressionskoeffizient
RV-Stimulationsrate	4,748	0,271	5,314
KHK	4,239	0,718	1,543
Vorhofflimmern	3,938	0,027	-9,090
Hypertrophe Kardiomyopathie	6,598	<b>0,010</b>	<b>-18,090</b>
Sonstige Kardiomyopathie	12,358	0,189	16,551
Geschlecht	3,813	0,137	5,813
Konstante	5,462	0,635	2,615

Tabelle 3.24 Multivariate Regression für den sekundären Endpunkt Delta-LVEF: Subgruppe Vitien

### 3.5 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse

Bei beiden Endpunkten (Verschlechterung der LVEF, Delta-LVEF) ist eine signifikante Verschlechterung nach Schrittmacherimplantation erkennbar.

Bei der Durchführung der univariaten logistischen Regression ist zu erkennen, dass Patienten mit einer hohen LVEF vor Schrittmacher signifikant weniger in ein schlechteres LVEF-Stadium abfallen ( $p$ -Wert=0,021, OR=0,953, mit Einbeziehung des Geschlechtes und des Alters  $p$ -Wert=0,019, OR=0,952). Beim Endpunkt Delta-LVEF ist hingegen ein positiver Zusammenhang zwischen LVEF vor Schrittmacherimplantation und der Abnahme der LVEF nach Schrittmacher feststellbar. Das bedeutet je höher die LVEF vor Schrittmacherimplantation, desto größer der Abfall der LVEF im Verlauf.

Patienten mit Sick-Sinus-Syndrom weisen signifikant seltener eine LVEF-Stadium-Verschlechterung auf. ( $p$ -Wert=0,049, OR=0,428, mit Einbeziehung des Geschlechtes und des Alters  $p$ -Wert=0,038, OR=0,403) Im Endpunkt Delta-LVEF zeigten sich keine signifikanten Werte.

Bei der Durchführung der multivariaten Regression im gesamten Patientenkollektiv erkennt man, dass das Vorhandensein einer KHK oder Vitien vor Schrittmacher einen signifikanten Einfluss auf die Verschlechterung der LVEF nach Schrittmacherimplantation hat ( $p$ -Wert=0,049, OR=2,924 und  $p$ -Wert=0,046, OR=2,696). In der multivariaten Regression mit unabhängiger Variable Delta-LVEF kann das Vorhandensein von Vorhofflimmern als protektiv für eine Verschlechterung der LVEF nach Schrittmacher festgestellt werden; KHK und Vitien sind hier nicht mehr signifikant.

Berechnet man die logistische Regression nur für die Untergruppe der Männer, zeigt sich Vorhofflimmern als signifikanter protektiver Faktor für die Verschlechterung des LVEF-Stadiums nach Schrittmacherimplantation (p-Wert=0,012, OR=0,057). Dieser ist in der Regression mit Endpunkt Delta-LVEF nicht signifikant. In der Regression in der Subgruppe der Patienten mit Vitien ist eine hypertrophe Kardiomyopathie ein signifikanter protektiver Faktor bezüglich der Entwicklung der LVEF.

In keiner der durchgeführten Analysen konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der RV-Stimulationsrate und der Endpunkte Delta-LVEF bzw. Verschlechterung-LVEF festgestellt werden.

## 4 Diskussion

### 4.1 Entwicklung der LVEF nach Schrittmacherimplantation

Die Ergebnisse zeigen eine signifikante Senkung der LVEF nach Schrittmacherimplantation (LVEF vor Schrittmacher 65,6%±9,9% vs. LVEF nach Schrittmacher 62,25%±11,5%). Insgesamt ist diese Abnahme jedoch mit ca. 3,5% gering und die mittlere LVEF bleibt weiterhin im Normbereich. (s. Abbildung 4.1)

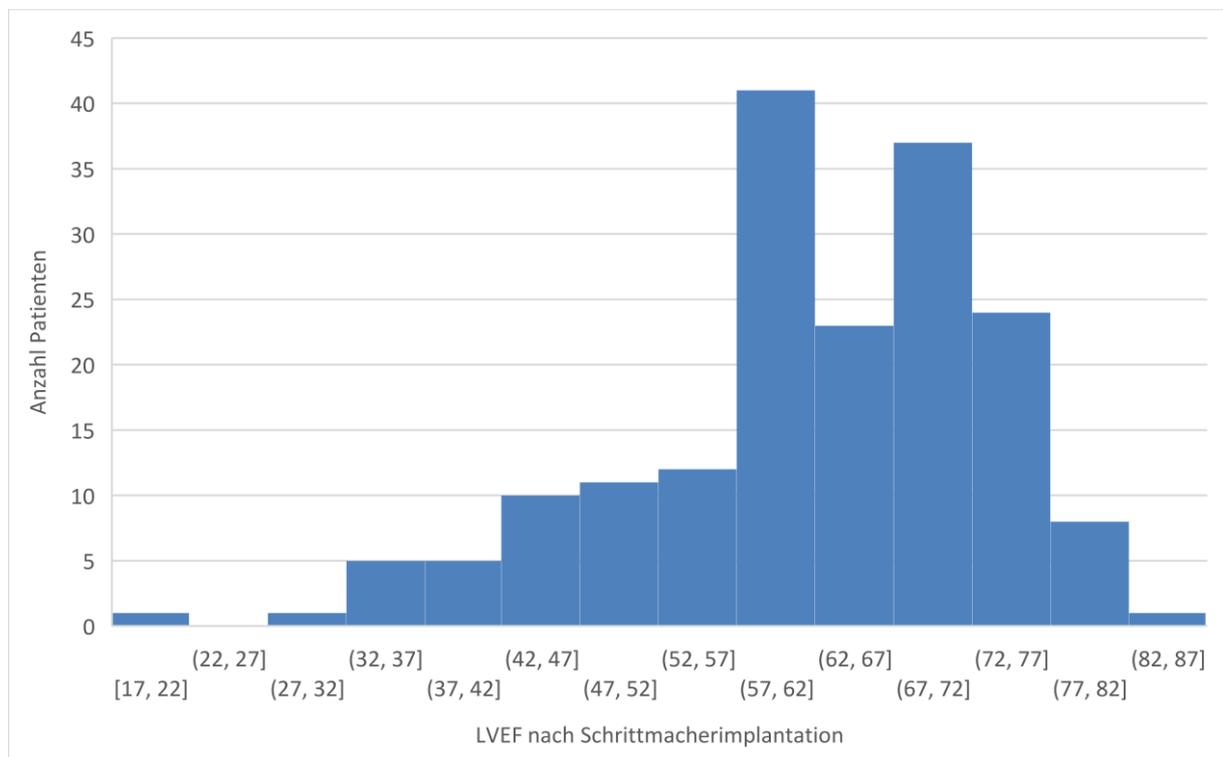


Abbildung 4.1 Verteilung der LVEF nach Schrittmacherimplantation

Nur bei 27 Patienten (15,1%) führt die Abnahme der LVEF zu einer Einteilung in ein schlechteres LVEF-Stadium nach der ASE/EAE-Klassifikation. (s. Abbildung 4.2)

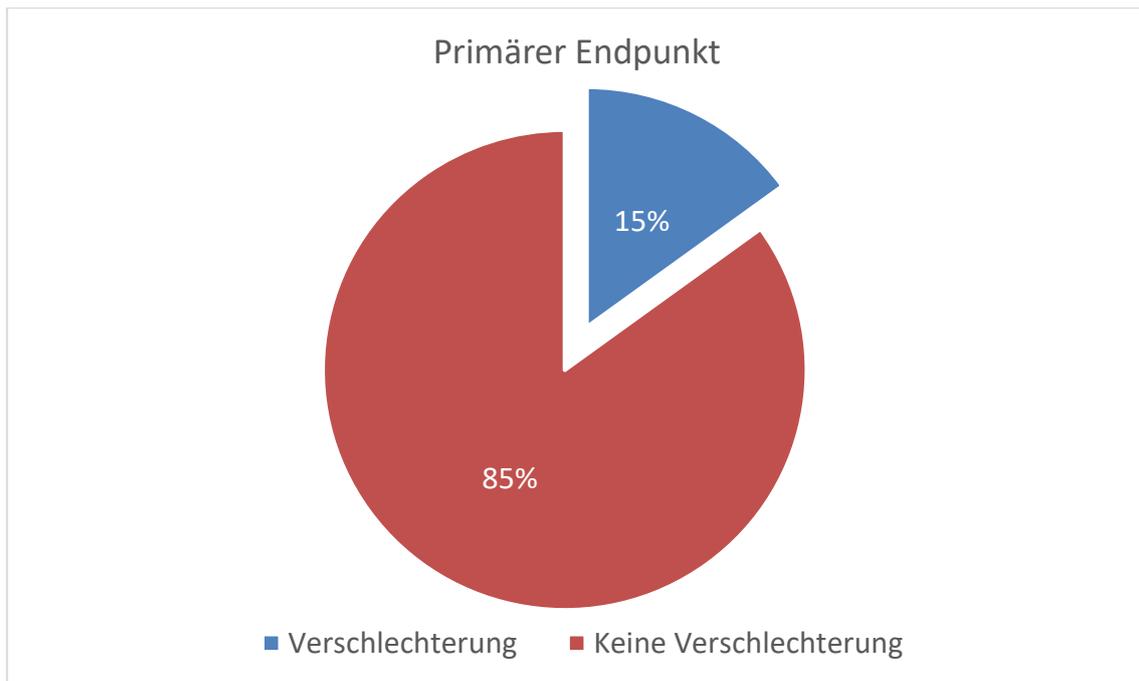


Abbildung 4.2 Primärer Endpunkt: Entwicklung des LVEF-Stadiums nach Schrittmacher

Dieses Ergebnis entspricht den Befunden anderer Studien, die eine relevante Abnahme der LVEF bei 15-30% der Patienten nach RV-Stimulation beschreiben. [23, 26, 27, 28, 29]

In der Abbildung 4.3 ist die Entwicklung der LVEF vor und nach Schrittmacherimplantation für jeden einzelnen Patienten graphisch dargestellt. In der Abbildung 4.4 sieht man separat den Verlauf der LVEF der 27 Patienten, bei der sich das LVEF-Stadium verschlechtert hat.

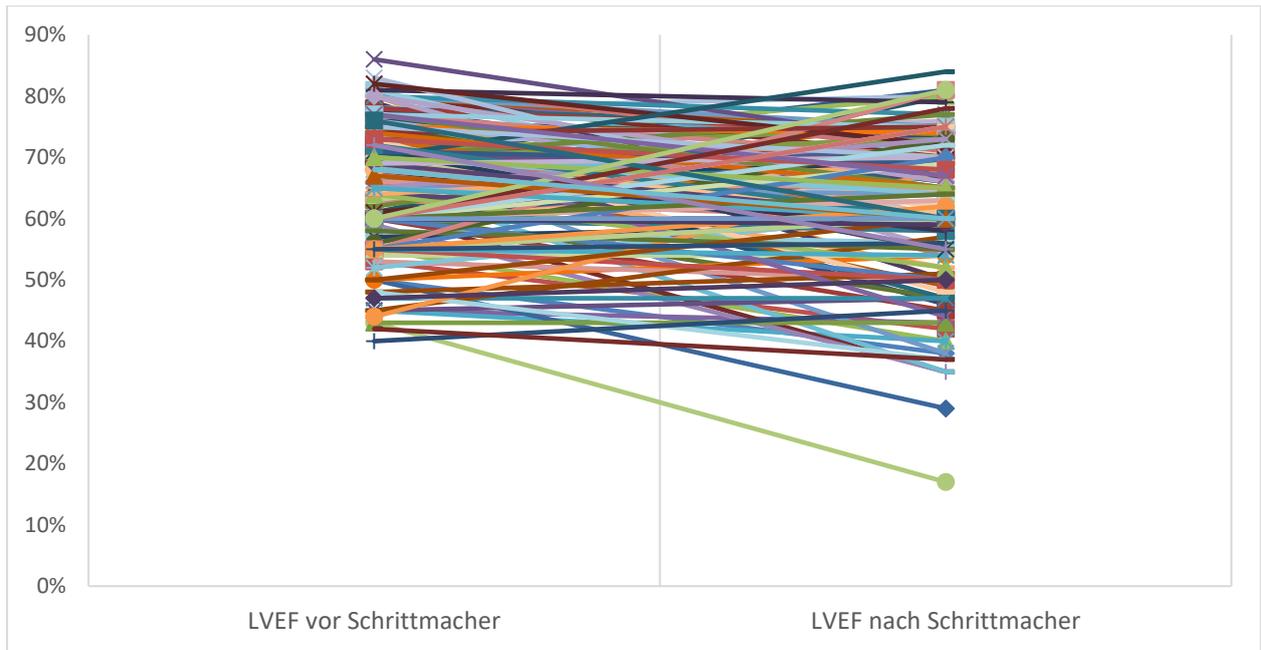


Abbildung 4.3 Individueller LVEF-Verlauf aller Patienten

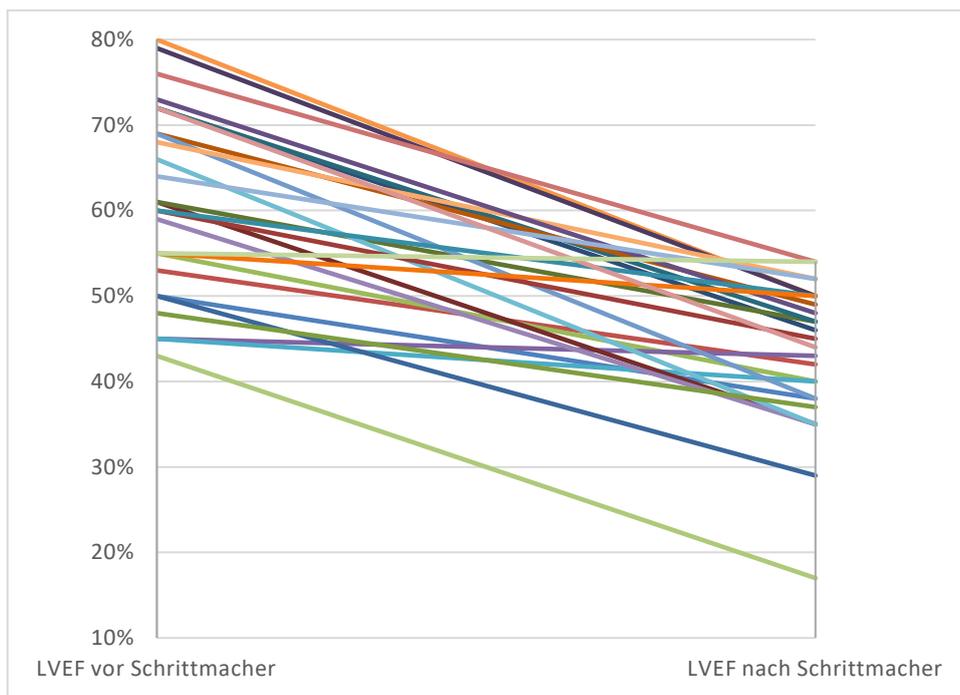


Abbildung 4.4 Individueller LVEF-Verlauf bei den 27 Patienten, die eine Verschlechterung des LVEF-Stadiums aufweisen

## 4.2 Prädiktoren für die LVEF-Verschlechterung

### 4.2.1 RV-Stimulationsrate

In der vorliegenden Arbeit wurde kein Zusammenhang zwischen der RV-Stimulationsrate und der Entwicklung der LVEF festgestellt. Dieses Ergebnis zeigte sich als robust bei der Anwendung unterschiedlicher statistischer Methoden (lineare Regression, logistische Regression, univariate- und multivariate Regressionen) und bei der Verwendung unterschiedlich definierter Endpunkte.

Der MOST-Studie folgend, wurde hingegen eine RV-Stimulationsrate von 40% und höher als ursächlich für eine Schrittmacher-induzierte-Kardiomyopathie angenommen. Es gibt aber auch Hinweise in der Literatur, dass bereits eine niedrigere Stimulationsrate der LV-Pumpfunktion schadet. [9, 43]

In der DAVID-Studie wurde die höhere RV-Stimulationsrate in der DDD-Gruppe als Ursache der höheren Mortalität und Hospitalisation aufgrund von Herzinsuffizienz gegenüber der VVI-Gruppe als ursächlich gesehen. [25]

In Kiehl et al. wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen RV-Stimulationsrate und der Entwicklung einer Schrittmacher-induzierten-Kardiomyopathie gefunden. [27]

In Kurhshid et al., einer retrospektiven Studie, die Daten von 257 Schrittmacherpatienten untersucht hat, wurde hingegen kein signifikanter Einfluss der RV-Stimulationsrate gesehen. [28] Vergleichbar zu den Daten der vorliegenden Arbeit, haben auch hier 19,5% eine Abnahme der LV-Pumpfunktion erlitten. Dass die RV-Stimulationsrate nicht signifikant war, wurde bei Kurhshid et al. so erklärt, dass möglicherweise eine bereits niedrige RV-Stimulationsrate zu einem Abfall der LVEF führen kann. [28] Diese Erklärung kann nicht auf die vorliegende Ergebnisse angewendet werden, da sehr viele Patienten eine sehr geringe RV-Stimulationsrate aufweisen. Bei 24,6% der Patienten ist die RV-Stimulationsrate  $\leq 5\%$ .

Interessant ist, dass in der Patientenpopulation der vorliegenden Arbeit nicht nur die Indikation für die Schrittmacherimplantation mit der RV-Stimulationsrate korreliert. Männer, ältere Patienten und Patienten mit einer niedrigeren LVEF wurden signifikant mehr rechtsventrikulär stimuliert. Hier ist zu beachten, dass es zwar einen statistisch signifikanten Unterschied der RV-Stimulationsrate bei den Baseline-Merkmalen gibt,

allerdings mit einem sehr schwachen Korrelationskoeffizienten, d.h. es besteht nur ein schwacher Zusammenhang. (Korrelationskoeffizient von Spearman 0,168 für Patientenalter, -0,273 für LVEF vor Schrittmacherimplantation, -0,185 für LVEF nach Schrittmacher) [42]

### 4.2.2 Dauer der RV-Stimulation

Ein weiterer interessanter Faktor ist die Dauer der rechtsventrikulären Stimulation. Relevante Fragen sind, ob sich die LVEF mit der Dauer der RV-Stimulation verschlechtert und ob mehr Patienten eine Schrittmacher-induzierte-Kardiomyopathie entwickeln.

Die aktuelle Forschung liefert hier keine eindeutigen Ergebnisse. In der PACE-Studie wurde in der Gruppe der Patienten mit RV-Stimulation nach einem Jahr, nach zwei Jahren und nach weiterer Beobachtung eine weitere Senkung der LVEF identifiziert. [44]

In Dreger et al., einer Arbeit mit einem sehr langen Beobachtungszeitraum von über 15 Jahre, wurde bei ca. 15% der Patienten eine Schrittmacher-induzierte-Kardiomyopathie beschrieben. Die Prävalenz war somit nicht größer als in anderen Studien, wo die Dauer der Beobachtung nur wenige Jahre betrug. [23] Dieses spricht dafür, dass die Dauer der RV-Stimulation entgegen den Ergebnissen der PACE-Studie keinen starken Einfluss auf die LV-Pumpfunktion hat. Andernfalls sollte ein Anstieg der Prävalenz nach vielen Jahren erkennbar sein.

In der vorliegenden Arbeit wurde ebenfalls kein Zusammenhang zwischen der Dauer der Beobachtung und einer Verschlechterung der LVEF festgestellt. (s. Abbildung 4.5)

Dabei wurden Patienten unterschiedlich lange beobachtet (2 Monate bis 204 Monate, mittlere Beobachtungszeit 25 Monate).

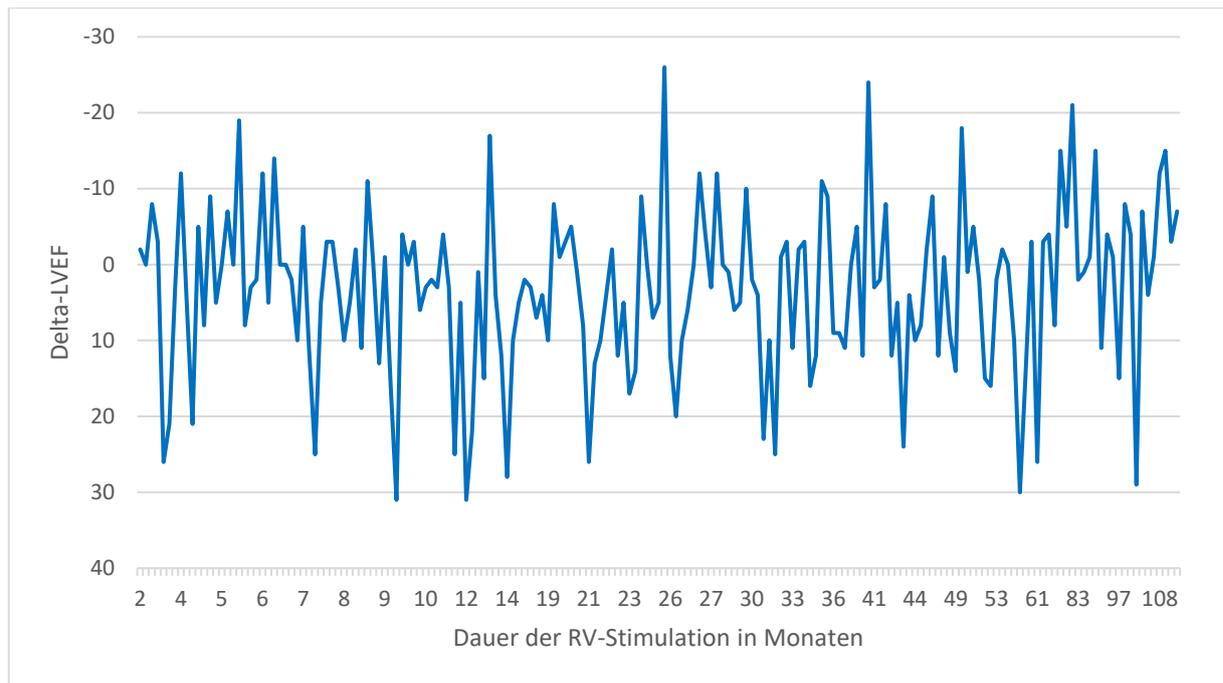


Abbildung 4.5 Delta-LVEF und Dauer der RV-Stimulation

#### 4.2.3 Indikation

In der vorliegenden Patientenpopulation hat sich bei Patienten mit Sick-Sinus-Syndrom als Indikation für die Schrittmacherimplantation, nach Auswertung des Endpunktes *Verschlechterung*, die LV-Pumpfunktion signifikant weniger verschlechtert. (p-Wert=0,049, OR=0,428, mit Einbeziehung des Geschlechtes und des Alters p-Wert=0,038, OR=0,403) Beim Endpunkt Delta-LVEF gab es keine signifikanten Ergebnisse. Es wurde bereits erwähnt, dass Patienten mit Sick-Sinus-Syndrom eine geringere RV-Stimulationsrate als andere Patienten aufweisen. Sollte aber dies der Auslöser für den Zusammenhang sein, würde man auch signifikante Ergebnisse bei der Auswertung der Variable RV-Stimulationsrate erwarten.

#### 4.2.4 LVEF vor Implantation

Bei den 27 Patienten, die sich im LVEF-Stadium gemäß primärem Endpunkt verschlechtern, ist die LVEF vor Schrittmacherimplantation signifikant niedriger als bei den übrigen Patienten. (p-Wert=0,021, OR=0,953) (s. Abbildung 4.6)

Passend zu diesen Ergebnissen gibt die aktuelle Literatur teilweise Hinweise darauf, dass eine hohe LVEF vor Schrittmacherimplantation protektiv für die Entwicklung einer Schrittmacher-induzierten-Kardiomyopathie wirkt. [31, 16, 27, 28]

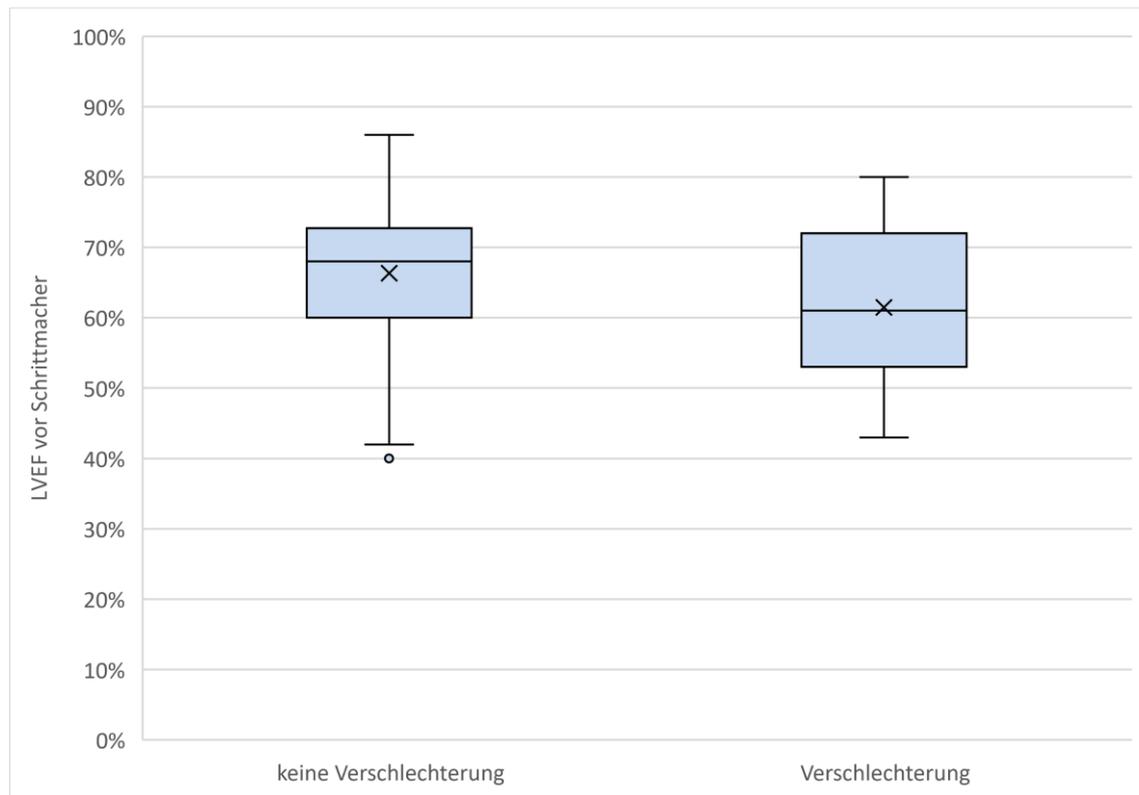


Abbildung 4.6 LVEF vor Schrittmacher und primärer Endpunkt: Verschlechterung des LVEF-Stadiums nach Schrittmacher

Interessanterweise sieht man jedoch im sekundären Endpunkt Delta-LVEF genau das Gegenteil. Hier ist eine hohe LVEF vor Schrittmacherimplantation mit einer größeren Abnahme der LVEF im Verlauf assoziiert.

Beide Ergebnisse sind zwar signifikant, weisen allerdings jeweils eine sehr schwache Assoziation mit einem OR von nahezu 1 beim primären Endpunkt und einem kleinen Regressionskoeffizienten (0,433) bei der Delta-LVEF auf. Auf den ersten Blick erscheinen diese Ergebnisse widersprüchlich, lassen sich jedoch durch die Unterschiede zwischen den Outcomes erklären. Patienten mit einer guten LVEF vor Schrittmacherimplantation können sich um mehrere Prozentpunkte verschlechtern, ohne dabei in ein pathologisches LVEF-Stadium zu fallen. Es gibt zum Beispiel einen Patienten, der vor Schrittmacherimplantation eine LVEF von 80% aufweist und als letzte LVEF-Messung 72%. Diese Senkung der LVEF wird dann vom Outcome Delta-LVEF erfasst, jedoch nicht vom Outcome Verschlechterung. Da bei solchen Patienten eine solche LVEF-Senkung klinisch als wenig relevant gewertet wird, ist in diesem Zusammenhang der Endpunkt *Verschlechterung* vorzuziehen. Trotzdem sollte weder diese Diskrepanz noch die schwache Assoziation unbeachtet bleiben. Aus diesem

Grund kann auf Grundlage der vorliegenden Daten keine eindeutige Aussage über den möglichen Einfluss der LVEF vor Schrittmacherimplantation auf die LVEF-Entwicklung gemacht werden.

### 4.2.5 KHK und Vitien

In der multivariaten Regression wurden die Variablen KHK und Vitien als signifikante Prädiktoren für eine Verschlechterung des LVEF-Stadiums identifiziert. (p-Wert=0,049, OR=2,924 bzw. p-Wert=0,046, OR=2,696) Diese Ergebnisse sind in der univariaten Regression mit Endpunkt *Verschlechterung* und auch beim Endpunkt Delta-LVEF allerdings nicht reproduzierbar. In der Subgruppenanalyse nach dem Geschlecht war ebenfalls der Effekt von KHK und Vitien nicht signifikant. Dieses könnte möglicherweise durch die kleinere Anzahl der Patienten in den Subgruppen erklärbar sein.

Zudem bestehen Unterschiede in den Baseline-Daten zwischen den beiden Gruppen. Es überrascht nicht, dass KHK-Patienten häufiger männlich sind und an arterieller Hypertonie (p-Wert=0,033) und Diabetes mellitus (p-Wert=0,044) leiden, da dies bekannte Risikofaktoren der KHK sind. [6]

Patienten mit Vitien unterscheiden sich auch in den Baseline-Daten, indem sie häufiger an Vorhofflimmern leiden (p-Wert=0,023), älter sind (p-Wert=0,050) und eine niedrigere LVEF vor und nach Schrittmacherimplantation (p-Wert=0,000 und p-Wert=0,010) als Patienten ohne Vitien haben. Es ist bekannt, dass Vitien, Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz verursachen können. [6]

### 4.2.6 Vorhofflimmern

Beim Endpunkt Delta-LVEF wurde Vorhofflimmern sowohl in der uni- als auch in der multivariaten Regression als protektiver Faktor identifiziert. Auch in der Subgruppe der Männer war Vorhofflimmern ein protektiver Faktor beim Endpunkt *Verschlechterung*. Dieses Ergebnis können wir nicht erklären; die Literatur als auch die Pathophysiologie geben keine Hinweise auf einen solchen Effekt. Genau im Gegenteil zeigten Studien, dass Vorhofflimmern ein prädisponierender Faktor für den Abfall der LVEF bei Patienten mit RV-Stimulation ist. [16, 26] Beim primären Endpunkt *Verschlechterung* der LVEF war dieser Effekt nicht zu beobachten. Der Endpunkt Delta-LVEF hat viele Störfaktoren, die möglicherweise zu diesem Ergebnis führen können. (s. auch Kapitel

2.3.5) Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind zudem aufgrund der geringen Patientenzahlen mit Vorsicht zu interpretieren. Des Weiteren wurde bei der Datenerhebung nicht zwischen paroxysmale, permanentem und persistierendem Vorhofflimmern unterschieden.

#### 4.2.7 Hypertrophe Kardiomyopathie

In der Regression in der Subgruppe der Patienten mit Vitien, zeigte sich das Vorhandensein einer hypertrophen Kardiomyopathie als protektiver Faktor. Angesichts der Tatsache, dass die Vitiengruppe mit 41 Patienten klein war und nur 4 Patienten davon an einer hypertrophen Kardiomyopathie litten, sind die Ergebnisse hier nur bedingt aussagekräftig.

### 4.3 Rückschlüsse: Schadet die RV-Stimulation der linksventrikulären Pumpfunktion bei Patienten mit erhaltener LVEF?

In der vorliegenden Arbeit wurde bei der untersuchten Patientenpopulation eine signifikante Verschlechterung der LVEF nach Schrittmacherimplantation um ca. 3,5% (+-10,9%) beobachtet. Ca. 15% der Patienten fallen sogar in ein schlechteres LVEF-Stadium nach der ASE/EAE-Klassifikation. Allerdings wurde nicht bestätigt, dass die Stimulation durch den Schrittmacher zu dieser Verschlechterung geführt hat. Weder die RV-Stimulationsrate, noch die Dauer der Schrittmacherstimulation zeigten einen signifikanten Einfluss auf die Endpunkte. Als Prädiktoren für die Verschlechterung des LVEF-Stadiums konnten jedoch die Grunderkrankungen KHK und Vitien identifiziert werden.

Das Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit sind ältere Menschen mit einer höheren Multimorbidität als die Normalbevölkerung. (s. Tabelle 4.1) Fast 60% der Patienten litten an KHK, ca. 40% an Vorhofflimmern und ca. 23% an relevanten Vitien. Jeder vierte Patient war Diabetiker und fast 80% hatten eine arterielle Hypertonie. Die hohe Kormobidität spiegelt sich auch in der Medikation der Patienten: fast allen Patienten (98,3%) wurden Antihypertensiva, Diuretika und/oder Antiarrhythmika verschrieben.

Prävalenz in Deutschland vs. vorliegende Patientenpopulation		
	Deutschland	Patientenpopulation
KHK	22,3% bei 70-79 jährigen	59,8%
Vorhofflimmern	10,6% bei Männer und 4,9% bei Frauen bei 65-74jährigen	40,8%
Arterielle Hypertonie	>80% bei >65jährige	78,8%
Diabetes mellitus	Für DM Typ II: 21,9% bei Männer und 16,9% bei Frauen bei 70-79jährigen	24,6%

Tabelle 4.1 Prävalenz von KHK, Vorhofflimmern, Arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus in Deutschland und in der vorliegenden Patientenpopulation [45, 46, 47, 48]

Die Ergebnisse dieser Arbeit deuten darauf hin, dass die Entwicklung der LV-Pumpfunktion bei Schrittmacherpatienten bei einer LVEF>40% nicht von der RV-Stimulationsrate oder Dauer beeinflusst wird.

Man könnte bei den diesen Ergebnissen entgegenstehenden Beobachtungsstudien für die Prävalenz der „Schrittmacher-induzierten“ Kardiomyopathie einwenden, dass zwar der Abfall der LVEF beobachtet wurde, ohne aber einen direkten Hinweis zu liefern, dass die Schrittmacher-Stimulation dafür ursächlich war. [23, 26, 28, 29] Andere Faktoren könnten zum Abfall der LVEF geführt haben, da eine Schrittmacherpopulation gegenüber der Normalbevölkerung möglicherweise, wie bei der vorliegenden Arbeit, kränker ist. In manchen Studien wurden Patienten mit einer strukturellen Erkrankung ausgeschlossen, sodass implizit angenommen wurde, dass als einzige mögliche Ursache für die Abnahme der LVEF die RV-Stimulation übrig blieb. [23] Hier ist zu kritisieren, dass auch die Patienten ohne eine makroskopische strukturelle Herzerkrankung eine Herzrhythmusstörung aufwiesen, die die Therapie mit einem Schrittmacher notwendig machte. Auch in diesen Fällen liegt folglich eine Herzkrankheit vor, auch wenn diese nicht makroskopisch identifiziert werden konnte.

Ein Problem der genannten Studien ist folglich, dass keine Vergleichsgruppe definiert wird. Wie bereits in der Einleitung dargestellt, liegen jedoch Studien vor, die die Patienten zwei Gruppen randomisiert zuordnen: RV-Stimulation vs. BiV-Stimulation. In der BiV-Stimulation ist keine Asynchronie durch RV-Stimulation und dementsprechend auch Schrittmacher-induzierte-Kardiomyopathie zu erwarten. [9]

In der PREVENT-Studie, die 96 Patienten eingeschlossen hatte, wurde über einen Zeitraum von 12 Monaten kein Unterschied zwischen RV- und BiV-Stimulation gesehen.

Es wurden echokardiographische Werte wie die LVEF und LV-Volumina sowie klinische Endpunkte wie kardiovaskuläre Mortalität und Hospitalisation ausgewertet. [36]

Demgegenüber stehen zwei weitere Veröffentlichungen. In der PACE-Studie wurden 177 Patienten in RV- oder BiV-Stimulation randomisiert, 163 davon wurden über 2 Jahre beobachtet. Es wurde eine signifikante Senkung der LVEF um 9% (61,5%±6,6% Baseline, 53%±9,2% nach zwei Jahren) in der RV-Gruppe gesehen, während die LVEF in der BiV-Gruppe stabil blieb (61,8%±6,7% Baseline, 62,9%±8,8% nach zwei Jahren). 149 Patienten wurden darüber hinaus noch länger beobachtet, im Schnitt für 4,8 Jahre (2,5-7,8 Jahre). Es wurde ein weiterer Abfall der LVEF in der RV-Gruppe (LVEF 53,2±8,2% nach Langzeitbeobachtung) gesehen. [44]

Bei Albertsen et al., einer Studie mit 50 Patienten mit ähnlichem Aufbau, wurde ebenfalls nach 3 Jahre Beobachtung, eine signifikante Senkung der LVEF von 59±5% auf 53±11% in der RV-Gruppe gesehen; die LVEF in der BiV-Gruppe ist dagegen stabil geblieben. [14]

Allerdings, blieb in beiden Studien die LVEF im Normbereich und trotz des Abfalls der LVEF wurde in den klinischen Endpunkten kein Unterschied zwischen der RV- und BiV-Gruppe festgestellt. [14, 35, 49]

In der MVP-Studie wurden 605 Patienten nach Schrittmacher- oder ICD-Ersatz verglichen, die entweder im DDD-Modus oder nach dem MVP-Algorithmus stimuliert wurden. Der MVP ist ein Algorithmus, der dazu dient, die rechtsventrikuläre Stimulation möglichst gering zu halten. Trotz der signifikant geringeren RV-Stimulation in der MVP-Gruppe konnte kein signifikanter Unterschied in der Hospitalisation aufgrund von kardiovaskulären Erkrankungen oder Mortalität festgestellt werden. Diese Daten sind allerdings nicht direkt mit der vorliegenden Arbeit oder den bereits angeführten Studien vergleichbar, da die Patienten nach einem Schrittmacherwechsel beobachtet worden sind und nicht nach primärer Implantation. Die Patienten sind also mehrere Jahre davor bereits rechtsventrikulär stimuliert worden. [50]

Insgesamt liefert die Studienlage folglich widersprüchliche Ergebnisse zu der Frage, ob die RV-Stimulation die LV-Pumpfunktion bei Patienten mit erhaltener LVEF vor Schrittmacherimplantation beeinträchtigt. In dieser Arbeit konnte kein signifikanter Zusammenhang identifiziert werden. Auch in Studien, die einen solchen Effekt gezeigt

haben, konnte kein Unterschied in klinischen Endpunkten wie Mortalität oder klinischer Symptomatik festgestellt werden. [14, 35] Weitere, große, randomisierte prospektive Studien sind zwingend erforderlich, um eine eindeutigere Aussage bezüglich des Zusammenhangs machen zu können.

#### **4.4 Klinisches Handeln: Handlungsempfehlungen bei Patienten mit erhaltener LVEF und Indikation zur Schrittmacherimplantation**

Es stellt sich also die Frage, was bei Patienten mit einer Indikation zur Schrittmachertherapie und LVEF>40% die geeignete Therapie ist.

Wie dargestellt gibt es Hinweise, dass die RV-Stimulation zu einer Abnahme der LVEF führen kann. Diese Ergebnisse konnten aber in weiteren Studien, inklusive der vorliegenden Arbeit, nicht reproduziert werden.

Die bewährte Alternative zum klassischen Ein- oder Zweikammerschrittmacher ist ein BiV-Schrittmacher. Leider hat die Implantation eines BiV-Schrittmachers auch Nachteile im Vergleich zum klassischen Schrittmacher. Zum einen ist die Eingriffsdauer länger und die Anzahl der misslungenen Implantationen sowie die Rate der Komplikationen ist bei CRT im Gegensatz zum klassischen Schrittmacher höher. Auch hält die Batterie eines BiV-Schrittmachers kürzer, was einen Aggregatwechsel früher nötig macht. (6, 8, 48) Zum anderen ist eine CRT-Therapie mit höheren Kosten verbunden. Bei jährlich ca. 76.000 neuen Schrittmacherimplantationen nur in Deutschland stellen die höhere Komplikationsgefahr und die höheren Kosten einen wichtigen Faktor dar.

Im Jahr 2015 wurden zwei Reviews mit dem Thema „CRT-Therapie: Ist sie angemessen für alle Patienten die, eine RV-Stimulation benötigen?“ veröffentlicht. Ein Review sollte die Pro- und das andere die Contra-Seite der CRT-Therapie darstellen. Das Contra-Review beantwortet diese Fragestellung mit einem klaren Nein. Aber auch das Pro-Review spricht sich nicht grundsätzlich für eine CRT-Therapie bei alle Patienten mit Indikation zur antibradykarden Therapie und erhaltener LVEF aus. Es wird vielmehr diskutiert, bei Patienten mit bestimmten Merkmalen, die möglicherweise eine Schrittmacher-induzierte-Kardiomyopathie begünstigen, eine BiV-Implantation statt eines Schrittmachers in Erwägung zu ziehen. Zu den Merkmalen gehören eine erwartete hohe RV-Stimulationsrate, ein junges Alter und somit erwartete lange Stimulationsdauer und nachgewiesene LV-Asynchronie durch RV-Stimulation. [9, 49]

In den ESC-Leitlinien wird eine IIa B Empfehlung zur Erwägung einer de-novo CRT-Therapie bei Patienten mit Indikation zur Schrittmachertherapie, reduzierter LVEF und erwarteter hoher Stimulationsrate ausgesprochen. Die möglichen Vorteile sollten mit den Nachteilen von BiV-Schrittmachern abgewogen werden. Ein weiterer wichtiger Punkt ist, dass Evidenz dafür vorliegt, dass eine Schrittmacher-induzierte Kardiomyopathie bei den meisten Patienten reversibel ist, wenn man den Schrittmacher auf ein CRT-System upgradet. [7, 9, 27]

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass bei Patienten mit einer guten LVEF die Implantation eines klassischen Schrittmachers bei entsprechender Indikation empfohlen werden kann und keine CRT-Therapie angezeigt ist. Bei Patienten mit reduzierter LVEF, die aber noch >35% ist und einer erwarteten hohen Stimulationsrate sollte individuell entschieden werden, ob ein CRT oder ein klassischer Schrittmacher implantiert wird. Bei jedem Patienten mit RV-Stimulation sollte die LVEF und die klinische Symptomatik auch im Verlauf evaluiert und ggf. rechtzeitig auf ein CRT-System aufgerüstet werden.

Weitere Forschung ist notwendig, um Patientenmerkmale zu identifizieren, die eine Schrittmacher-induzierte-Kardiomyopathie begünstigen. Als solche sind RV-Stimulationsrate, Alter des Patienten, LVEF vor Schrittmacherimplantation und Marker einer LV-Dyssynchronie vor Schrittmacherimplantation als auch im Verlauf diskutiert worden. [9]

### **4.5 Limitationen der Studie**

Ein Nachteil dieser Arbeit ist, dass die Daten aus einer retrospektiven Analyse stammen. Des Weiteren sind die Methoden der Ermittlung der LVEF vor und nach Schrittmacherimplantation teilweise unterschiedlich. Auch die Patientenzahl, insbesondere bei den Subgruppen, ist klein und die Aussagekraft der statistischen Analysen entsprechend limitiert. Dies ist dem Umstand geschuldet, dass bei vielen Patienten keine ausreichenden Daten vorlagen. So konnten wir von 721 Patienten nur 179 in die Arbeit einschließen. Hier besteht die Gefahr, dass dies zu einer Selektion von Patienten mit bestimmten Merkmalen führte. Es ist etwa denkbar, dass Patienten, die keine Beschwerden hatten, im Klinikum nicht mehr vorstellig wurden. Das würde bedeuten, dass in unserer Patientengruppe vermehrt Patienten mit Beschwerden

vorkommen und allgemein „kränkere“ Personen mit häufiger Hospitalisation eingeschlossen wurden. Ein weiterer Nachteil ist, dass als einziger Marker der linksventrikulären Pumpfunktion die LVEF verwendet wird. Klinische Endpunkte wie z.B. NYHA-Klassifikation sind nicht mitberücksichtigt worden.

Des Weiteren wurde in unsere Arbeit die Dauer der QRS-Zeit nicht erfasst und somit ein möglicher Prädiktor der LVEF-Entwicklung nicht beurteilt.

Als positives Merkmal dieser Arbeit im Vergleich zu themenverwandten Studien kann hervorgehoben werden, dass ein realistisches Schrittmacherpatientenpublikum eingeschlossen wurde. Nur Patienten mit einer LVEF<40% wurden ausgeschlossen, da der Einfluss der RV-Stimulation bei diesen Patienten Ziel der Untersuchung war. Andere Ausschlusskriterien gab es nicht, was die Ergebnisse gut auf den klinischen Alltag übertragbar macht.

### **4.6 Fazit**

Die Schrittmacher-Stimulation im rechten Ventrikel kann nach aktueller Studienlage bei ca. 15-30% der Patienten eine Schrittmacher-induzierte-Kardiomyopathie hervorrufen. Eine Alternative ist die CRT-Therapie. (8) In der vorliegenden Arbeit wurde bei ca. 15% der Patienten mit RV-Stimulation und LVEF>40% eine relevante Abnahme der LV-Pumpfunktion festgestellt. Es gab allerdings keine Hinweise, dass die rechtsventrikuläre Schrittmacherstimulation hierfür ursächlich war. Vielmehr zeigten sich die Grunderkrankungen KHK und Vitien als relevante Prädiktoren der LV-Pumpfunktion. Ein identifizierter protektiver Effekt von Vorhofflimmern ist nicht eindeutig zuzuordnen. Weitere Forschung mit großen, prospektiven, randomisierten Studien ist daher zwingend erforderlich. Ziel ist es, Patienten zu stratifizieren, um diejenigen mit einem hohen Risiko für eine Schrittmacher-induzierte-Kardiomyopathie zu identifizieren und entsprechend anders zu versorgen, z.B. durch eine CRT-Therapie.

## Literaturverzeichnis

- [1] Schmidt, Land, Thews. Physiologie des Menschen, Springer Medizin, 2005:554-562.
- [2] R. Putz, R Pabst. Sobotta Anatomie des Menschen, 22. Auflage © Elsevier GmbH, Urban & Fischer, 2007:341.
- [3] Deutsches Ärzteblatt 2008, <http://www.aerzteblatt.de/nachrichten/33958/50-Jahre-Herzschrittmacher-Vom-elektrischen-Wiederbelebungsstuhl-zum-modernen-ICD> am [01.04.2018]
- [4] Deutsches Herzschrittmacher- und Defibrillatorregister [http://pacemaker-register.de/wp-content/uploads/Herzschrittmacher-und-Defibrillatorregister\\_Bericht\\_2014-Teil-1.pdf](http://pacemaker-register.de/wp-content/uploads/Herzschrittmacher-und-Defibrillatorregister_Bericht_2014-Teil-1.pdf) [01.04.2018]
- [5] Gerd Fröhlig, Jörg Carlsson, Jens Jung, Walter Koglek, Bernd Lemke. Herzschrittmacher- und Defibrillator-Therapie, Georg Thieme 2013;280-296.
- [6] Herold G. Innere Medizin 2016, Gerd Herold 2015:166, 240, 272-273, 285, 291
- [7] European Society of Cardiology (ESC); European Heart Rhythm Association (EHRA), Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt OA, Cleland J, Deharo JC, Delgado V, Elliott PM, Gorenek B, Israel CW, Leclercq C, Linde C, Mont L, Padeletti L, Sutton R, Vardas PE. 2013 ESC guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the task force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). Europace. 2013;15(8):1070-118.
- [8] C.W. Israel, D. Bänsch, O. Breithardt, C. Butter, T. Klingenberg, C. Kolb, B. Lemke, U. Wiegand, B. Nowak. Kommentar zu den neuen ESC-Leitlinien zur Schrittmacher- und kardialen Resynchronisationstherapie. Kardiologie 2015;9:35-45.
- [9] Herweg B, Singh R, Barold SS. Cardiac resynchronization therapy is appropriate for all patients requiring chronic right ventricular pacing: the pro perspective. Card Electrophysiol Clin. 2015;7(3):433-44.

- [10] van Geldorp IE, Vernooy K, Delhaas T, Prins MH, Crijns HJ, Prinzen FW, Dijkman B. Beneficial effects of biventricular pacing in chronically right ventricular paced patients with mild cardiomyopathy. *Europace*. 2010;12(2):223-9.
- [11] Tops LF, Schalij MJ, Bax JJ. The effects of right ventricular apical pacing on ventricular function and dyssynchrony implications for therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(9):764-76.
- [12] Varma N. Left ventricular conduction delays induced by right ventricular apical pacing: Effect of left ventricular dysfunction and bundle branch block. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008; 19:114-122.
- [13] Fröhlig. Ist bei Optimierung der rechtsventrikulären Stimulation eine Resynchronisationstherapie überhaupt erforderlich?. *Herzschrittmachertherapie + Elektrophysiologie* 2008;19:Suppl1:25-37.
- [14] Albertsen AE, Mortensen PT, Jensen HK, Poulsen SH, Egeblad H, Nielsen JC. Adverse effect of right ventricular pacing prevented by biventricular pacing during long-term follow-up: a randomized comparison. *Eur J Echocardiogr*. 2011;12(10):767-72.
- [15] Salameh A, Dhein S, Blanke K, Rastan A, Hiyasat B, Dietze A, Sobiraj A, Dähnert I, Janousek J. Right or left ventricular pacing in young minipigs with chronic atrioventricular block: long-term in vivo cardiac performance, morphology, electrophysiology, and cellular biology. *Circulation*. 2012;125(21):2578-87
- [16] Sweeney MO, Hellkamp AS. Heart Failure During Cardiac Pacing. *Circulation* 2006;113:2082-2088
- [17] Böhmecke T, Schmidt A. Checkliste Echokardiographie, Thieme 2008;
- [18] Thambo JB, Bordachar P, Garrigue S, Lafitte S, Sanders P, Reuter S, Girardot R, Crepin D, Reant P, Roudaut R, Jaïs P, Haïssaguerre M, Clementy J, Jimenez M. Detrimental ventricular remodeling in patients with congenital complete heart block and chronic right ventricular apical pacing. *Circulation*. 2004;110(25):3766-72.
- [19] Tops LF, Schalij MJ, Holman ER, van Erven L, van der Wall EE, Bax JJ. Right ventricular pacing can induce ventricular dyssynchrony in patients with atrial fibrillation after atrioventricular node ablation. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(8):1642-8.

- [20] Brecker SJ1, Xiao HB, Sparrow J, Gibson DG. Effects of dual-chamber pacing with short atrioventricular delay in dilated cardiomyopathy. *Lancet*. 1992;340(8831):1308-12.
- [21] Hochleitner M1, Hörtnagl H, Ng CK, Hörtnagl H, Gschnitzer F, Zechmann W. Usefulness of physiologic dual-chamber pacing in drug-resistant idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1990;66(2):198-202.
- [22] Simantirakis EN, Arkolaki EG, Chrysostomakis SI, Vardas PE. Biventricular pacing in paced patients with normal hearts. *Europace*. 2009;11 Suppl 5:v77-81.
- [23] Dreger H, Maethner K, Bondke H, Baumann G, Melzer C. Pacing-induced cardiomyopathy in patients with right ventricular stimulation for >15 years. *Europace*. 2012;14(2):238-42.
- [24] Sweeney MO, Hellkamp AS, Ellenbogen KA, Lamas GA. Reduced ejection fraction, sudden cardiac death, and heart failure death in the mode selection trial (MOST): implications for device selection in elderly patients with sinus node disease. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008;19(11):1160-6.
- [25] Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, Greene HL, Hallstrom AP, Hsia H, Kutalek SP, Sharma A; Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator Trial Investigators. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. *JAMA*. 2002;288(24):3115-23.
- [26] Zhang XH, Chen H, Siu CW, Yiu KH, Chan WS, Lee KL, Chan HW, Lee SW, Fu GS, Lau CP, Tse HF. 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(2):136-41.
- [27] Kiehl EL, Makki T, Kumar R, Gumber D, Kwon DH, Rickard JW, Kanj M, Wazni OM, Saliba WI, Varma N, Wilkoff BL, Cantillon DJ. Incidence and predictors of right ventricular pacing-induced cardiomyopathy in patients with complete atrioventricular block and preserved left ventricular systolic function. *Heart Rhythm*. 2016 Dec; (12):2272-2278.

- [28] Khurshid S, Epstein AE, Verdino RJ, Lin D, Goldberg LR, Marchlinski FE, Frankel DS. Incidence and predictors of right ventricular pacing-induced cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2014;11(9):1619-25.
- [29] Ahmed M, Gorcsan J, Marek J, Ryo K, Haugaa K, R Ludwig D, Schwartzman D. Right ventricular apical pacing-induced left ventricular dyssynchrony is associated with a subsequent decline in ejection fraction. *Heart Rhythm*. 2014;11(4):602-8.
- [30] Quader N, Jalal U, Raslan S, Srivathsan K, Wilansky S, Unzek S, Chandrasekran K, Mookadam F. Worsening left ventricular apical peak strain early after right ventricular pacing. *Ultrasound Med Biol*. 2013;39(2):261-8.
- [31] Doshi RN, Daoud EG, Fellows C, Turk K, Duran A, Hamdan MH, Pires LA; PAVE Study Group. Left ventricular-based cardiac stimulation post AV nodal ablation evaluation (the PAVE study). *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005;16(11):1160-5.
- [32] Kindermann M, Hennen B, Jung J, Geisel J, Böhm M, Fröhlig G. Biventricular versus conventional right ventricular stimulation for patients with standard pacing indication and left ventricular dysfunction: the Homburg Biventricular Pacing Evaluation (HOBIPACE). *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(10):1927-37.
- [33] Martinelli Filho M, de Siqueira SF, Costa R, Greco OT, Moreira LF, D'avila A, Heist EK. Conventional versus biventricular pacing in heart failure and bradyarrhythmia: the COMBAT study. *J Card Fail*. 2010;16(4):293-300.
- [34] St John Sutton M, Plappert T, Adamson PB, Li P, Christman SA, Chung ES, Curtis AB. Left Ventricular Reverse Remodeling With Biventricular Versus Right Ventricular Pacing in Patients With Atrioventricular Block and Heart Failure in the BLOCK HF Trial. *Circ Heart Fail*. 2015;8(3):510-8.
- [35] Chan JY, Fang F, Zhang Q, Fung JW, Razali O, Azlan H, Lam KH, Chan HC, Yu CM. Biventricular pacing is superior to right ventricular pacing in bradycardia patients with preserved systolic function: 2-year results of the PACE trial. *Eur Heart J*. 2011;32(20):2533-40.

- [36] Stockburger M, Gómez-Doblas JJ, Lamas G, Alzueta J, Fernández-Lozano I, Cobo E, Wiegand U, Concha JF, Navarro X, Navarro-López F, de Teresa E. 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):633-41.
- [37] UpToDate <https://www.uptodate.com/contents/noninvasive-methods-for-measurement-of-left-ventricular-systolic-function> am [09.02.2016]
- [38] Wierzbowska-Drabik K, Krzemińska-Pakuła M, Plewka M, Drozd J, Kurpesa M, Trzos E, Rechciński T, Chrzanowski L, Kasprzak JD. Relationship between echocardiographic parameters and exercise test duration in patients after myocardial infarction *Cardiol J.* 2009;16(6):507-13
- [39] Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise JS, Solomon SD, Spencer KT, Sutton MS, Stewart WJ; Chamber Quantification Writing Group; American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee; European Association of Echocardiography. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005;18(12):1440-63.
- [40] Kleist P. Vorsicht bei Subgruppenanalysen, *Schweiz Med Forum* 2007;7:794–799.
- [41] Rosner Bernard. *Fundamentals of Biostatistics*, Duxbury, 2006:518.
- [42] Schlittgen. *Einführung in die Statistik*, Oldenbourg, 2003;179, 370-371
- [43] Sweeney MO, Hellkamp AS, Ellenbogen KA, Greenspon AJ, Freedman RA, Lee KL, Lamas GA; MODe Selection Trial Investigators. Adverse effect of ventricular pacing on heart failure and atrial fibrillation among patients with normal baseline QRS duration in a clinical trial of pacemaker therapy for sinus node dysfunction. *Circulation* 2003;107(23):2932-7.

- [44] Yu CM, Fang F, Luo XX, Zhang Q, Azlan H, Razali O. Long-term follow-up results of the pacing to avoid cardiac enlargement (PACE) trial. *Eur J Heart Fail.* 2014 Sep;16(9):1016-25.
- [45] Gößwald A, Schienkiewitz A, Nowossadeck E, Busch M. Prävalenz von Herzinfarkt und koronarer Herzkrankheit bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in Deutschland Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsbl* 2013;56:650–655
- [46] Schnabel RB, Wilde S; Wild PS, Munzel T, Blankenberg S. Atrial Fibrillation Its Prevalence and Risk Factor Profile in the German General Population. *Dtsch Arztebl Int* 2012;109(16): 293-9.
- [47] Janhsen K, Strube H, Starker A. Hypertonie. *Bundesgesundheitsbl* 2008;43:10
- [48] Tamayo T, Brinks R, Hoyer A, Kuß O, Rathmann W. The Prevalence and Incidence of Diabetes in Germany: An Analysis of Statutory Health Insurance Data on 65 Million Individuals From the Years 2009 and 2010. *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113(11): 177-82.
- [49] Daoud EG. Cardiac resynchronization therapy is appropriate for all patients requiring chronic right ventricular pacing: the con perspective. *Card Electrophysiol Clin.* 2015;7(3):445-53.
- [50] Botto GL, Ricci RP, Bénézet JM, Nielsen JC, De Roy L, Piot O, Quesada A, Quaglione R, Vaccari D, Garutti C, Vainer L, Kozák M; PreFER MVP Investigators. Managed ventricular pacing compared with conventional dual-chamber pacing for elective replacement in chronically paced patients: results of the Prefer for Elective Replacement Managed Ventricular Pacing randomized study. *Heart Rhythm.* 2014 Jun;11(6):992-1000.

## **Eidesstattliche Versicherung**

„Ich, Lito Kyriaki Gkouvatsou, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Verlauf der systolischen linkventrikulären Funktion bei Schrittmacherpatienten und Prädiktoren für eine Abnahme der linksventrikulären Funktion“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

## **Curriculum Vitae**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.



## **Danksagung**

An erster Stelle möchte ich mich herzlich bei Herrn Dr. Erdal Safak für seine wertvolle und kompetente Unterstützung bei der Anfertigung meiner Dissertation bedanken.

Ich danke Frau Dr. Felicitas Escher für Ihre Hilfe zur Fertigstellung dieser Arbeit.

Für ihre geduldige Erklärungen und der Hilfe bei der statischen Auswertung danke ich Frau Olga Jakob.

Nicht zuletzt bedanke ich mich von ganzem Herzen bei meiner Familie, insbesondere bei meinen Eltern, die meine Ausbildung stets unterstützt haben und bei meinem Lebenspartner Mario Hülsegge, der mich immer wieder neu motiviert hat.