

Aus der Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie und Angiologie
der Medizinischen Fakultät Charité -
Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Evaluation der rechtsventrikulären schrittmacherinduzierten
Kardiomyopathie nach mindestens 15 Jahren kontinuierlicher
rechtsventrikulärer Stimulation bei Patienten ohne strukturelle
Herzerkrankung

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

vorgelegt der medizinischen Fakultät
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von
Katja Mäthner
aus Dresden

Datum der Promotion: 27.02.2015

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	4
Tabellenverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
Zusammenfassung	8
Abstract	10
1 Einleitung	12
1.1 Der atrioventrikuläre Block	12
1.2 Herzschrittmacher	15
1.3 Herzschrittmachertherapie bei atrioventrikulärem Block	16
1.4 Schrittmacherinduzierte Kardiomyopathie	18
1.5 Biventrikuläre Stimulation	20
2 Herleitung der Aufgabenstellung	22
3 Methodik	24
3.1 Studiendesign	24
3.2 Erfasste Daten	25
3.3 Materialien und Geräte	25
3.4 Statistik	26
3.5 Elektrokardiographie	27
3.6 Echokardiographie	27
3.7 Bestimmung von kardialen Dyssynchronien	28

3.7.1	Interventrikuläre Dyssynchronie	28
3.7.2	Intraventrikuläre Dyssynchronie	29
3.8	Spiroergometrie	30
3.8.1	Untersuchungsablauf	31
3.8.2	Anaerobe Schwelle und maximale Sauerstoffaufnahme	32
3.9	Bestimmung der Lebensqualität	33
3.10	Mortalitätsrate	34
4	Ergebnisse	36
4.1	Probanden	36
4.2	Elektrokardiographie	39
4.3	Echokardiographie	39
4.4	Kardiale Dyssynchronie	42
4.5	Spiroergometrie	45
4.6	Lebensqualität	48
4.7	Mortalitätsrate	49
5	Diskussion	51
5.1	Methodenkritik	51
5.1.1	Patientenauswahl und Studiendesign	51
5.1.2	Ausschluss einer koronaren Herzerkrankung	52
5.1.3	Echokardiographie	52
5.1.4	Kardiale Dyssynchronie	53
5.1.5	Körperliche Leistungsfähigkeit und Spiroergometrie	54
5.1.6	Bestimmung der Lebensqualität	55
5.2	Diskussion der Ergebnisse	56
5.2.1	Prävalenz der PiCMP	56
5.2.2	Evaluation der elektrokardiographischen Charakteristika bei PiCMP	57
5.2.3	Evaluation der echokardiographischen Charakteristika bei PiCMP	57
5.2.4	Evaluation der kardialen Dyssynchronie bei PiCMP	58

5.2.5	Auswirkungen der PiCMP auf die körperliche Leistungsfähigkeit	59
5.2.6	Auswirkungen der PiCMP auf die Lebensqualität	60
5.2.7	Auswirkungen der PiCMP auf die Mortalitätsrate	61
5.3	Schlussfolgerungen	61
	Literaturverzeichnis	62
	Eidesstattliche Versicherung	72
	Curriculum vitæ	74
	Publikationsliste	76

Abbildungsverzeichnis

1.1	Herzschrittmacher-Implantationen nach EKG-Indikationen 2009	17
1.2	Herzschrittmachermoduswahl bei erworbenem, atrioventrikulärem Block	18
4.1	Kontinuierliche rechtsventrikuläre Stimulation	38
4.2	Body Mass Index	38
4.3	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion	40
4.4	Linksventrikulärer enddiastolischer Diameter	40
4.5	Myokardkinetik	41
4.6	Längstes intraventrikuläres Intervall	43
4.7	Prävalenz dyssynchroner Segmente	44
4.8	Relative anaerobe Schwelle	47
4.9	Maximale Sauerstoffaufnahme $\dot{V}O_{2\max}$	47
4.10	Ergebnisse des Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire	48
4.11	Kaplan-Meier-Kurve der Gesamtmortalitätsrate	50

Tabellenverzeichnis

1.1	Ursachen für atrioventrikuläre Leitungsstörungen	13
1.2	Indikationen zur Schrittmachertherapie bei erworbenen atrioventrikulären Leitungsstörungen	14
1.3	Empfehlungs- und Evidenzgrade	14
1.4	Überarbeiteter NASPE/BPEG Generic Code für die antibradykarde Stimulation	16
1.5	Indikationskriterien zur Implantation eines CRT-Systems	21
3.1	New York Heart Association (NYHA) Klassifikation bei Herzinsuffizienz	25
3.2	Geräte	26
3.3	Software	26
3.4	Modifiziertes Bruce-Protokoll	31
3.5	Abbruchkriterien bei Belastungsuntersuchungen	32
3.6	Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire (MLHFQ)	35
4.1	Patientencharakteristika	37
4.2	Elektrokardiographische Charakteristika in Ruhe	39
4.3	Echokardiographische Charakteristika	42
4.4	Dyssynchronie Parameter	45
4.5	Körperliche Leistungsfähigkeit	46
4.6	Lebensqualität	49

Abkürzungsverzeichnis

$\dot{V}CO_2$	Kohlenstoffdioxidvolumenstrom
$\dot{V}O_2$	Sauerstoffvolumenstrom
$\dot{V}O_{2AT}$	Sauerstoffvolumenstrom an der anaeroben Schwelle
$\dot{V}O_{2max}$	maximaler Sauerstoffvolumenstrom bei körperlicher Belastung, welcher bei weiterer Belastungssteigerung nicht weiter gesteigert werden kann
AT.....	anaerobic threshold, Anaerobe Schwelle
AV-Block	Atrioventrikulärer Block
AVO.....	(aortic valve opening), Aortenklappenöffnung
BPEG	British Pacing and Electrophysiology Group
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
CRT.....	cardiac resynchronization therapy, kardiale Resynchronisationstherapie
EB.....	Subscore emotionales Befinden des MLHFQ
EKG.....	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
h	Stunde
IVMD	interventricular mechanical delay, interventrikuläre mechanische Verzögerung
IVS.....	interventrikulären Septumbreite
KLT	Subscore körperliche Leistungsfähigkeit des MLHFQ
km.....	Kilometer
LAEDD.....	linksatrialer enddiastolischer Durchmesser
LPEI	linksventrikuläres Präejektionsintervalls
LV.....	linksventrikulär

LVEDD.....	linksventrikulärer enddiastolischer Diameter
LVEDV.....	linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
LVEF.....	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVESV.....	linksventrikuläres endsystolisches Volumen
min.....	Minute
ml.....	Milliliter
MLHFQ.....	Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire
mm.....	Millimeter
mmHg.....	Millimeter Quecksilbersäule
n.....	Anzahl
NASPE.....	North American Society of Pacing and Electrophysiology
NBG-Code.....	NASPE/BPEG Generic Pacemaker Code
NYHA.....	New York Heart Association
O ₂	Sauerstoff
PiCMP.....	pacings-induced cardiomyopathy, schrittmacherinduzierte Kardiomyopathie
RPEI.....	rechtsventrikuläres Präejektionsintervalls
RV.....	rechtsventrikulär
S'.....	systolische Spitzengeschwindigkeit
SSS.....	Sick-Sinus-Syndrom
TDI.....	Tissue Doppler Imaging
TSI.....	Tissue Synchronization Imaging

Zusammenfassung

Hintergrund: Vielen Studien zeigen eine potentiell schädliche Wirkung rechtsventrikulärer Herzschrittmacherstimulation auf die linksventrikuläre Funktion. Diese ist bei konventionellem Zweikammer-Schrittmachern unumgänglich. Eine Untergruppe von Patienten bildet bei rechtsventrikulärer Stimulation eine schrittmacherinduzierte Kardiomyopathie (pacing-induced cardiomyopathy, PiCMP) aus. Biventrikuläre Schrittmacher sind eine potentielle Alternative.

Ziele: Da kaum Langzeitdaten zur Prävalenz der PiCMP vorliegen, war das Hauptziel dieser Arbeit die Prävalenz-Bestimmung nach rechtsventrikulärer Langzeitstimulation von mindestens 15 Jahren. Zusätzlich wurden die Auswirkungen auf körperliche Belastbarkeit und Lebensqualität sowie die durch rechtsventrikuläre Stimulation ausgelöste Dyssynchronie evaluiert.

Methoden: Einschlusskriterien waren rechtsventrikuläre Stimulation für mindestens 15 Jahre bei AV-Block III. Grades und Abwesenheit struktureller Herzerkrankungen zum Zeitpunkt der Erstimplantation des Herzschrittmachers. PiCMP wurde als $LVEF \leq 45\%$, Dyskinesie bei rechtsventrikulärer Stimulation und Abwesenheit anderer Ursachen von Kardiomyopathien definiert. Alle Probanden wurden echokardiographisch, spiroergometrisch und zur Lebensqualität untersucht. Die Abschätzung der Gesamtmortalität erfolgte an allen Patienten der Charité Campus Mitte, welche zwischen 1980 und 2001 aufgrund eines AV-Blockes III. Grades in Abwesenheit struktureller Herzerkrankungen einen Herzschrittmacher erhielten.

Ergebnisse: Aus einem Patientenstamm von 1300 erfüllten 26 die anspruchsvollen Einschlusskriterien. PiCMP wurde bei 15,4% festgestellt. Die Echokardiographie zeigte ein statistisch signifikantes linksventrikuläres *remodeling* bei

PiCMP Patienten (LVEF $41,0 \pm 4,5\%$, $54,0 \pm 2,7$ LVEDD mm) im Vergleich zu Patienten mit erhaltener LVEF (LVEF $61,2 \pm 5,8\%$, $p = 0,0009$, LVEDD $45,6 \pm 4,0$ mm, $p = 0,004$). Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede im Bezug auf Alter, Geschlecht, BMI, rechtsventrikuläre Stimulationsdauer, Häufigkeit des Sinusrhythmus oder dem Auftreten arterieller Hypertonie. Die interventrikuläre mechanische Verzögerung war ebenfalls nicht statistisch signifikant unterschiedlich, jedoch die längste intraventrikuläre Verzögerung zeigte sich bei Patienten mit erhaltener LVEF ($65,5 \pm 43,0$ ms) im Vergleich zu Patienten mit PiCMP ($112,5 \pm 15,0$ ms, $p = 0,042$) statistisch signifikant kürzer. Belastungsfähigkeit und Lebensqualität unterschieden sich nicht. Die Mortalitätsanalyse von 88 Herzschrittmacherpatienten nach einem mittleren Follow-up von $19,0 \pm 5,8$ Jahren identifizierte einen möglicherweise PiCMP bedingten Todesfall, somit ergab sich eine 1% niedrige Mortalitätsrate.

Schlussfolgerungen: Trotz langjähriger rechtsventrikulärer Stimulation ($24,6 \pm 6,6$ Jahre) war nur jeder 6. Patient von PiCMP betroffen. Die Ergebnisse lassen eine langsame Zunahme betroffener Patienten nach dem ersten Jahr vermuten. Weiterhin zeigte sich, dass *intra*ventrikuläre - aber nicht *inter*ventrikuläre - Dyssynchronie zur Pathogenese einer PiCMP beiträgt. Generell ist eine Implantation der teureren CRT-Geräte bei allen Patienten mit höhergradigem AV-Block ohne strukturelle Herzerkrankung zur Vermeidung von PiCMP nicht gerechtfertigt und eine routinemäßige echokardiographische Beurteilung der LVEF ein Jahr nach Herzschrittmacherimplantation zur Identifizierung von Patienten für ein Upgrade empfehlenswert.

Abstract

Background: Many studies show a potentially harmful effect of right ventricular pacemaker stimulation on left ventricular function. This is unavoidable with conventional dual-chamber pacemakers. A subgroup of patients with right ventricular stimulation develops a pacing-induced cardiomyopathy (PiCMP). Biventricular pacemakers are a potential alternative.

Objectives: As long-term data on the prevalence of PiCMP are sparse, the aim of this study was to determine the prevalence after right ventricular long-term stimulation of at least 15 years. In addition, the effects on exercise capacity and quality of life as well as dyssynchrony induced by right ventricular pacing were evaluated.

Methods: Inclusion criteria were right ventricular stimulation for at least 15 years due to III. degree atrioventricular block and the absence of structural heart disease at the time of initial implantation of the pacemaker. PiCMP was defined as LVEF \leq 45%, dyskinesia in right ventricular stimulation and the absence of other causes of cardiomyopathy. All patients underwent echocardiography and spiroergometry, additionally the quality of life was studied. The estimation of total mortality was performed on all patients from Charité Campus Mitte, which received a pacemaker due to III. degree atrioventricular block in the absence of structural heart disease between 1980 and 2001.

Results: From a base of 1300 patients 26 met the inclusion criteria. Echocardiography showed a statistically significant left ventricular remodeling in PiCMP patients (LVEF $41.0 \pm 4.5\%$, LVEDD 54.0 ± 2.7 mm) compared to patients with preserved LVEF (LVEF $61.2 \pm 5.8\%$, $p = 0.0009$, LVEDD 45.6 ± 4.0 mm, $p = 0.004$). There were no statistically significant differences in terms of age, sex,

BMI, duration of right ventricular stimulation, frequency of sinus rhythm or the occurrence of arterial hypertension. The interventricular mechanical delay was also not statistically significantly different, but the longest intraventricular delay in patients with preserved LVEF (65.5 ± 43.0 ms) was statistically significantly shorter compared to patients with PiCMP (112.5 ± 15.0 ms, $p = 0.042$). Exercise capacity and quality of life did not differ. Mortality analysis of 88 pacemaker patients after a mean follow-up of 19.0 ± 5.8 years identified one potentially PiCMP-related death, so there was a 1% low mortality rate.

Conclusions: Despite long-term right ventricular stimulation (24.6 ± 6.6 years) there was only every 6th Patient affected by PiCMP. The results suggest a slow increase of affected patients after the first year. Furthermore, it was found that *intraventricular* - but not *interventricular* - dyssynchrony contributes to the pathogenesis of PiCMP. In general, implantation of the more expensive CRT devices in all patients with higher grade atrioventricular block without structural heart disease to avoid PiCMP is not justified. A routine echocardiographic assessment of LVEF one year after pacemaker implantation for identifying patients for an upgrade is recommended.

Kapitel 1

Einleitung

1.1 Der atrioventrikuläre Block

Ein atrioventrikulärer Block (AV-Block) ist eine Herzrhythmusstörung, bei der es zu einer Verzögerung oder Unterbrechung der Übertragung des elektrischen Impulses zwischen den Vorhöfen und den Herzkammern kommt. Eine solche Reizleitungsstörung kann anatomisch oder funktionell bedingt, akut oder chronisch, sowie intermittierend oder dauerhaft vorhanden sein.

Die Ursachen, die zu einer Entstehung eines AV-Blockes führen können, sind vielfältig. Fibrosen des Reizleitungssystemes unterschiedlicher Genese machen etwa die Hälfte der Fälle der AV-Blockierungen aus.^{1,2} Circa 40-50% der AV-Blöcke werden durch eine ischämische Herzerkrankung verursacht.¹ Eine weitere häufige Ursache von AV-Blöcken mit ca. 17% sind Kardiomyopathien.² Weitere mögliche Ursachen sind in Tabelle 1.1 dargestellt.

Definitionsgemäß unterscheidet man nach elektrokardiographischen Kriterien AV-Blöcke I.-III. Grades. Anatomisch gesehen spricht man in Abhängigkeit von der Lokalisation der Überleitungsstörung von einem supra-, intra- oder infrahisären Block. Beim AV-Block I. Grades, der als reine Überleitungsverzögerung zu verstehen ist, werden alle Vorhofaktionen mit Verzögerung auf den Ventrikel übertragen (PQ-Zeit > 200 msec). Werden einzelne Vorhofaktionen nicht mehr auf die Herzkammern übergeleitet, spricht man von einem AV-Block II. Grades, welcher in Mobitz Typ I und II eingeteilt wird. Der Mobitz Typ I entspricht einer progressiven Prolongation des PQ-Intervalls und einer Verkürzung

Tabelle 1.1: Ursachen für atrioventrikuläre Leitungsstörungen*Physiologisch und pathophysiologisch*

Hypervagotonie
 Fibrosen des Reizleitungssystems (z.B. Lev-Erkrankung)
 Ischämische Herzerkrankung mit und ohne Myokardinfarkt
 Kardiomyopathien
 Akute Infektionen (z.B. Virusmyokarditis, akutes rheumatisches Fieber)
 Infiltrative Erkrankungen (Amyloidose, Sarkoidose)
 Neuromuskuläre Erkrankungen
 Neoplasien (kardiale Mesotheliome, Metastasen)
 Kongenitale Anomalien des Reizleitungssystems
 Kalzifizierende Herzklappenveränderungen

Iatrogen

Medikamente (Digitalis, Kalziumkanalblocker, Betablocker, Antiarrythmika, Adenosin)
 Herzchirurgische Eingriffe
 Intrakardiale Katheterinterventionen (z.B. Ablationen, Aortenklappenersatz)

des RR-Intervalls, bis ein einzelner Kammerkomplex ausfällt. Bei dem Mobitz Typ II besteht ein konstantes PQ-Intervall sowie ein konstantes RR-Intervall. Es kommt dabei zu unerwarteten Ausfällen einzelner Kammerkomplexe sowie zu ausgleichenden Pausen. Der AV-Block III. Grades ist ein totaler AV-Block mit vollständig unterbrochener atrioventrikulären Überleitung. Es besteht also entweder eine Asystolie oder ein ventrikulärer Ersatzrhythmus bei vollständiger Vorhof-Kammer-Dissoziation.³

Die Symptomatik, mit der Patienten vorstellig werden, entspricht der anderer bradykarder Rhythmusstörungen wie Palpitationen, Schwindel oder Synkopen (Adam-Stokes-Anfall). In Ruhe können Konzentrationsschwäche und Benommenheit auftreten, während sich bei Belastung eher eine Dyspnoe durch einen unzureichenden Herzfrequenzanstieg äußern kann. Die Entscheidung, einen permanenten Herzschrittmacher zu implantieren, basiert im Wesentlichen auf dem Vorhandensein dieser Symptome.⁴ Bevor ein Schrittmacher implantiert wird, muss geprüft werden, ob reversible Ursachen wie z.B. ein akuter Myokardinfarkt oder Medikamente, welche die AV-Überleitung beeinträchtigen, dem AV-Block zugrunde liegen.⁴ Die genauen Indikationen zur Herzschrittmacherimplantation bei AV-Block sind in Tabelle 1.2 zusammengefasst.

Tabelle 1.2: Indikationen zur Schrittmachertherapie bei erworbenen atrioventrikulären Leitungsstörungen vereinfacht nach Vardas et al.⁴
Erläuterungen der Empfehlungs- und Evidenzgrade siehe Tabelle 1.3

<i>Klinische Indikation</i>	<i>Empfehlungsgrad</i>	<i>Evidenzgrad</i>
Chronischer symptomatischer AV-Block II. oder III. Grades	I	C
Neuromuskuläre Erkrankungen mit AV-Block II. oder III. Grades	I	B
AV-Block II. oder III. Grades:	I	C
a) nach Katheterablation des AV-Knotens		
b) nach Herzklappenoperation bei persistierendem AV-Block		
Asymptomatischer AV-Block II. oder III. Grades	IIa	C
Persistierender symptomatischer AV-Block I. Grades	IIa	C
Neuromuskuläre Erkrankungen mit AV-Block I. Grades	IIb	B
Asymptomatischer AV-Block I. Grades	III	C
Symptomatischer AV-Block II. Grades (Mobitz Typ I) mit supra-hissärer Überleitungsstörung	III	C
Transienter AV-Block	III	C

Tabelle 1.3: Empfehlungs- und Evidenzgrade nach Vardas et al.⁴

<i>Empfehlungsgrade</i>	
I	Evidenz und/oder allgemeine Übereinkunft, dass eine Therapieform oder eine diagnostische Maßnahme effektiv, nützlich oder heilsam ist
II	Widersprüchliche Evidenz und/oder unterschiedliche Meinungen über den Nutzen/die Effektivität einer Therapieform oder einer diagnostischen Maßnahme
IIa	Evidenzen/Meinungen favorisieren den Nutzen bzw. die Effektivität einer Maßnahme
IIb	Nutzen/Effektivität einer Maßnahme ist weniger gut durch Evidenzen/Meinungen belegt
III	Evidenz und/oder allgemeine Übereinkunft, dass eine Therapieform oder eine diagnostische Maßnahme nicht effektiv, nicht möglich oder nicht heilsam und im Einzelfall schädlich ist
<i>Evidenzgrade</i>	
A	Daten aus mehreren ausreichend großen, randomisierten Studien oder Metaanalysen
B	Daten aus einer randomisierten Studie oder mehreren großen nicht randomisierten Studien
C	Konsensusmeinung von Experten, basierend auf Studien und klinischer Erfahrung

1.2 Herzschrittmacher

Herzschrittmacher werden zur Therapie von bradykarden Herzrhythmusstörungen verwendet.⁴ Dabei versuchen sie eine möglichst physiologische Erregung des Herzens zu imitieren. Herzschrittmacher überbrücken also Störungen im Reizleitungs- oder Reizbildungssystem. Sie können jedoch die zu Grunde liegende Pathologie nicht kurieren.

Das Funktionsprinzip des Herzschrittmachers basiert auf der Abgabe von elektrischen Impulsen, welche die Zellmembranen einzelner Herzmyozyten depolarisieren. Diese Erregung wird in Form von Ionenströmen von Zelle zu Zelle weitergegeben und führt so zur Kontraktion des Herzens. Es gibt verschiedene Möglichkeiten der Applikation von elektrischen Impulsen: transkutane Stimulation, Ösophagus-Stimulation, passagere intrakardiale Stimulation und intrakardiale Stimulation mittels eines implantierten Schrittmachers. Von diesen Optionen stellt nur letzteres eine dauerhafte Therapiemöglichkeit dar.⁵ Im Folgenden ist mit der Bezeichnung Herzschrittmacher ausschließlich das dauerhafte Implantat gemeint.

Bezüglich des Aufbaus verfügen alle Schrittmacher über analoge Module: dem Aggregat, bestehend aus Batterie, Konnektor, Impulsgenerator und Steuereinheit, sowie den Elektroden. Der Konnektor ist der Anschluss der Elektroden an das Aggregat. Hier werden die Elektrodenstecker eingeführt und durch kleine Schrauben fixiert. Die Elektroden, welche über den Elektrodenkopf im Endokard verankert sind, leiten elektrische Signale vom Schrittmacher zum Herzen und ebenso auch vom Herzen zum Gerät. Die meisten Impulsgeneratoren erzeugen nach dem Prinzip der Kondensatorentladung die benötigte Stimulationsspannung. Die verschiedenen Stimulationsmodi werden durch komplexe elektronische Steuereinheiten ermöglicht. Diese enthalten u.a. auch Speicherkomponenten, welche bei Bedarf über ein Programmiergerät ausgelesen oder überschrieben werden können.^{5,6}

Herzschrittmacher stimulieren nicht blind in einem festgelegten Takt. Sie synchronisieren sich auf den vorhandenen Herzrhythmus und greifen nur bei Bedarf

Tabelle 1.4: Überarbeiteter NASPE/BPEG Generic Code für die antibradykarde Stimulation nach Bernstein et al.⁷

NASPE North American Society of Pacing and Electrophysiology; **BPEG** British Pacing and Electrophysiology Group

1	2	3	4	5
Stimulationsort (<i>pac</i> ing)	Wahrnehmungs- ort(<i>sen</i> sing)	Betriebsart (Modus)	Frequenz- adaptation	Multifokale Stimulation
0=keine	0=keine	0=keine	0=keine	0=keine
A=Atrium	A=Atrium	T=Getriggert	R=Frequenz- moduliert	A=Atrium
V=Ventrikel	V=Ventrikel	I=Inhibition		V=Ventrikel
D=Dual (A+V)	D=Dual (A+V)	D=Dual (T+I)		D=Dual (A+V)
S=Single (A/V)	S=Single (A/V)			

ein. Die Wahrnehmungsfunktion ist die Fähigkeit über die Elektroden elektrische Signale des Herzens wahrzunehmen und als Vorhof- oder Kammerkontraktion zu interpretieren. Bei deren Ausbleiben kommt es zur Impulsübertragung auf das Herzmuskelgewebe.^{5,6}

Zur eindeutigen Klassifizierung der Herzschrittmachersysteme dient der 2002 revidierte NBG-Code (NASPE/BPEG Generic Pacemaker Code; NASPE: North American Society of Pacing and Electrophysiology; BPEG: British Pacing and Electrophysiology Group), welcher aus drei bis fünf Buchstaben besteht (siehe Tabelle 1.4). Der erste Buchstabe steht für den Stimulationsort (*pac*ing), der zweite entspricht dem Wahrnehmungsort (*sen*sing) und der dritte Buchstabe beschreibt die Betriebsart (Modus). Seltener werden der vierte und fünfte Buchstabe angegeben. Sie kennzeichnen eine frequenzadaptive Funktion bzw. eine multifokale Stimulation im Sinne einer Antitachykardiefunktion.⁷

1.3 Herzschrittmachertherapie bei atrioventrikulärem Block

Die wichtigsten Indikationen, welche 2009 in Deutschland zu einer Herzschrittmacher-Implantation führten, sind in Abbildung 1.1 dargestellt. Die Anzahl der Erstimplantationen von Herzschrittmachern in Deutschland nimmt stetig zu. Laut Deutschem Herzschrittmacher-Register wurden im Jahre 2009 rund 70.000 Herzschrittmacher erstimplantiert, 2002 waren es hingegen nur knapp

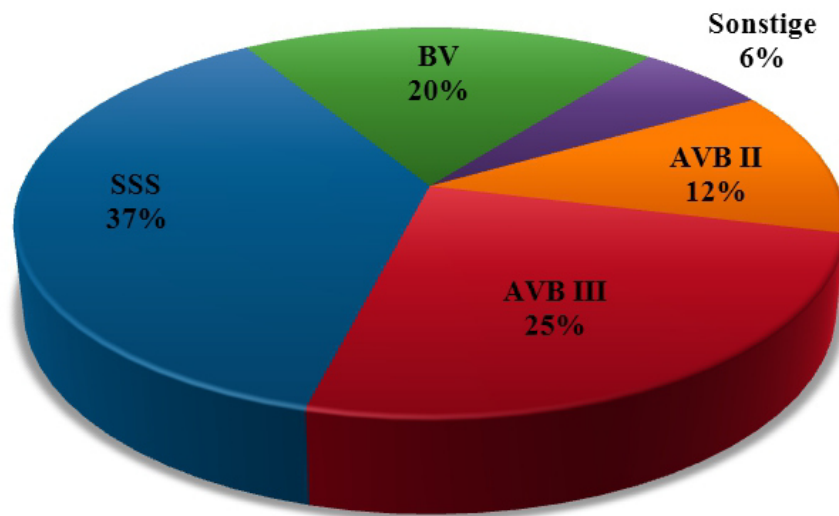


Abbildung 1.1: Herzschrittmacher-Implantationen nach EKG-Indikationen 2009
Aus den Daten von Markewitz et al.⁸

AVB II/III Atrioventrikulärer Block II./III. Grades; **SSS** Sick-Sinus-Syndrom inkl. Bradytachykardiesyndrom; **BV** Bradykardes Vorhofflimmern; **Sonstige** Karotissinussyndrom, vasovageles Syndrom, faszikuläre Leitungsstörungen, atrioventrikulärer Block I. Grades, kardiale Resynchronisationstherapie, sonstiger führender EKG-Befund.

30.000 Eingriffe.⁸

Der AV-Block war die erste Indikation für einen permanenten Herzschrittmacher⁴ und bleibt auch heute eine der bedeutendsten. In Deutschland entfielen 2009 37% der Herzschrittmacherimplantationen auf AV-Blöcke II. und III. Grades (siehe Abbildung 1.1).⁸

Für Patienten mit AV-Block eignen sich die Stimulationsmodi oder Einzelelektroden-VDD, welche ventrikuläres *sensing* und *pacing* ermöglichen⁴. Beim DDD- und beim VDD-Herzschrittmacher handelt es sich um sogenannte Zweikammersysteme, was bedeutet, dass sowohl atrial als auch ventrikulär Elektroden implantiert sind, welche unabhängig voneinander angesteuert werden können. Die daraus resultierende Besonderheit bei DDD-Schrittmachern besteht darin, dass neben zeitbasierter Erregungsauslösung auch Vorhofeigenaktionen wahrgenommen und 1:1 auf den Ventrikel übergeleitet werden können (*triggering*). Dieser Vorgang imitiert den physiologischen Erregungsablauf im Herzen. Der VDD-Schrittmacher stellt eine Sonderform dar, weil über ein spezielles Einzel-

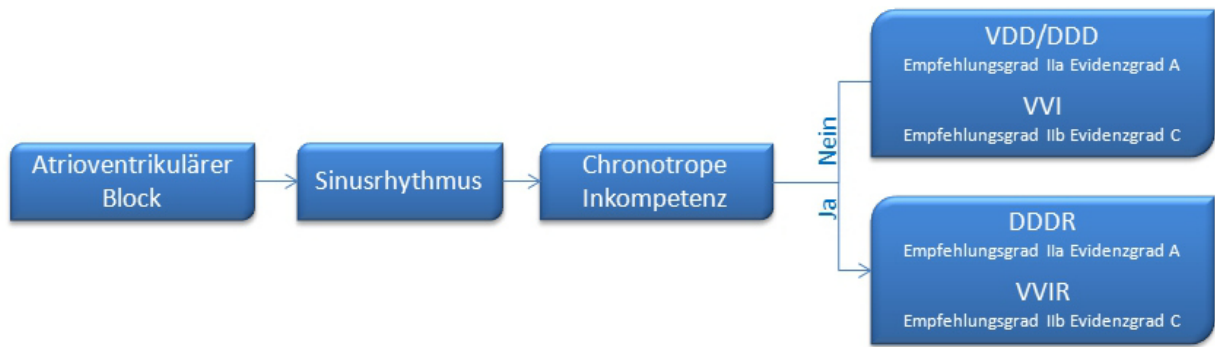


Abbildung 1.2: Herzschrittmachermoduswahl bei erworbenem atrioventrikulärem Block vereinfacht nach Vardas et al.⁴
Erläuterungen der Empfehlungs- und Evidenzgrade siehe Tabelle 1.3

elektrodensystem das *sensing* der Vorhoferregung ermöglicht wird.^{5,6}

Aufgrund kontroverser Ergebnisse prospektiver randomisierter Studien bezüglich des Nutzens favorisiert die European Society of Cardiology (ESC) aktuell bei AV-Block und bei vorhandenem Sinusrhythmus den DDD-Schrittmacher (siehe Abbildung 1.2).⁴ Bei Patienten mit Sinusrhythmus und chronotroper Kompetenz ist der VDD-Schrittmacher dem DDD-Schrittmacher bei reduzierten Kosten als äquivalent anzusehen.⁴ Der DDD-Herzschrittmacher wurde erstmals 1984 in den Leitlinien der NASPE verankert,⁹ davor waren Herzschrittmacher im VVI-Modus üblich.¹⁰

1.4 Schrittmacherinduzierte Kardiomyopathie

Kardiomyopathien sind Herzmuskelerkrankungen, welche mit kardialen Funktionseinschränkungen einhergehen.¹¹ 2008 veröffentlichte die ESC ein Positionspapier, in dem Kardiomyopathien als myokardiale Erkrankungen definiert wurden, die einen strukturell oder funktionell veränderten Herzmuskel unter Abwesenheit einer koronaren Herzkrankheit, eines Bluthochdrucks, von Herzklappenfehlern oder angeborenen Herzfehlern, aufweisen.¹²

Die schrittmacherinduzierte Kardiomyopathie (pacing-induced cardiomyopathy, PiCMP) ist durch eine Dyskinesie bei rechtsventrikulärer (RV) Stimulation, Abwesenheit von anderen bekannten Ursachen von Kardiomyopathien und

einer linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) $\leq 45\%$ definiert.¹³ Dies entspricht einer mittel- bis hochgradig eingeschränkten globalen Pumpfunktion.¹⁴ Eine Vielzahl von Studien konnte bisher belegen, dass eine Verschlechterung der linksventrikulären Funktion mit RV apikaler Herzschrittmacherstimulation assoziiert ist.¹⁵⁻²⁰ Da eine eingeschränkte LVEF das Risiko ein unerwünschtes kardiales Ereignis zu erleiden sowie die kardiovaskuläre Mortalität erhöht, kommt dieser Problematik eine besondere Bedeutung zu.^{16, 18, 20, 21}

Bereits 1925 beschrieb C. Wiggers, dass jede ventrikuläre Stimulation den elektrischen und mechanischen Aktivierungsablauf stört, da die applizierte Erregung nicht wie bei der physiologischen Herzerregung über das His-Purkinje-System, sondern über das Arbeitsmyokard übertragen wird.²² Dies führt zu einer langsameren, inhomogenen Myokardaktivierung, ähnlich der eines Linkschenkelblocks,^{23, 24} welche eine elektromechanische Verzögerung der Kontraktion und eine sofortig reduzierte Pumpfunktion zur Folge hat.²²

Besonders in den elektrodennahen Ventrikelregionen kommt es frühsystolisch zu Kontraktionen, durch welche nicht kontrahierte Areale gedehnt werden. Diese Dehnung bewirkt eine weitere Verzögerung der später erregten Regionen sowie eine lokal erhöhte Vorspannung, welche gemäß des Frank-Starling-Mechanismus in einer kräftigeren Kontraktion resultiert. Da linksventrikulär bereits ein hoher Druck herrscht, führt die späte Kontraktion zur paradoxen systolischen Dehnung bereits relaxierter Areale. Neben dem zeitlichen Beginn der Ventrikelkontraktion ist also auch das Kontraktionsmuster verändert, so dass eine weniger effektive linksventrikuläre Pumpfunktion auftreten kann.²⁵

Eine weitere Folge der Dyssynchronie ist ein veränderter kardialer Metabolismus, welcher vermutlich eine lokale Anpassung an die veränderte Belastung darstellt.²⁵ Im Vergleich zum Zustand bei Sinusrhythmus sind myokardiale Durchblutung und Sauerstoffverbrauch in den früh kontrahierenden Regionen um bis zu 30% erniedrigt und in den spät kontrahierenden Arealen um circa 30% erhöht.^{26, 27} Die RV apikale Stimulation ist ebenfalls mit einer verschlechterten Endothelfunktion und kardialen Reserve assoziiert²⁸. Die endotheliale Funktion ist ein starker Prädiktor für das Auftreten kardialer Ereignisse und ein Maß für

kardiovaskuläre Gesundheit.^{29–31}

Ab einem gewissen Grad oder einer gewissen Dauer der Dyssynchronie kann es schließlich auch zu strukturellen Veränderungen des Herzens, dem sogenannten *remodeling* kommen. So wurde im caninen Modell über das Auftreten von linksventrikulärer, asymmetrischer Hypertrophie sowie über gleichzeitige linksventrikuläre Dilatation berichtet.³²

Die pathophysiologischen Mechanismen sowie die negativen Auswirkungen chronischer RV Stimulation sind noch nicht abschließend erforscht. Das Risiko, eine Herzinsuffizienz zu entwickeln, ist bei Patienten, welche mit einem hohen kumulativen Prozentsatz rechtsventrikulär apikal stimuliert werden, besonders hoch.^{18,20} Die Lokalisation der Stimulation ist für die Entstehung von Dyskinesien ebenfalls wichtig. Linksventrikuläre (LV) Stimulation verursacht weniger Bewegungsstörungen als RV Stimulation, wobei besonders die RV apikale Stimulation die schlimmsten Auswirkungen hat.²³ Des Weiteren scheint die Gesundheit oder Krankheit des Herzens eine Rolle zu spielen. Das höchste Risiko, an einer PiCMP zu erkranken, haben Patienten mit eingeschränkter LVEF, vorbestehender Herzinsuffizienz und vorbestehender ventrikulärer Erregungsleitungsstörungen.¹⁶

Um die Entstehung einer PiCMP bei AV-Überleitungsstörung zu verhindern, wird die Verwendung alternativer Stimulationsorte³³ wie die direkte His-Bündel-Stimulation³⁴ oder die LV Stimulation^{15,35} diskutiert. Bei bereits bestehender kardialer Funktionseinschränkung kann die biventrikuläre Stimulation die ventrikuläre Dyssynchronie reduzieren und die Pumpfunktion verbessern.³⁶ Des Weiteren kann ein umgekehrtes *remodeling* bewirkt werden.³⁶ Jedoch sprechen nicht alle Patienten auf die biventrikuläre Therapie an.¹⁵

1.5 Biventrikuläre Stimulation

Eine relativ neue Alternative beziehungsweise eine Weiterentwicklung zum oben beschriebenen DDD-Schrittmacher stellen die biventrikulären Schrittmachersysteme zur kardialen Resynchronisationstherapie (CRT) dar. Sie wurden ent-

Tabelle 1.5: Indikationskriterien zur Implantation eines CRT-Systems nach Taylor et al.³⁸

CRT kardiale Resynchronisationstherapie; **LVEF** linksventrikuläre Ejektionsfraktion; **NYHA** New York Heart Association; Erläuterungen der NYHA Klassifikation siehe Tabelle 3.1; Erläuterungen der Empfehlungs- und Evidenzgrade siehe Tabelle 1.3

Klinische Indikation	Nutzen: Reduktion	Empfehlungsgrad	Evidenzgrad
NYHA III/IV, LVEF $\leq 35\%$, SR, QRS ≥ 120 ms, optimale medikamentöse Therapie	Morbidität, I Mortalität	I	A
NYHA II, LVEF $\leq 35\%$, SR, QRS ≥ 150 ms, optimale medikamentöse Therapie,	Morbidität, I Progression	I	A
NYHA III/IV, LVEF $\leq 35\%$, QRS ≥ 120 ms	Morbidität	I	B
NYHA III/IV, LVEF $\leq 35\%$, QRS ≥ 130 ms, Schrittmacherabhängigkeit durch AV-Knoten-Ablation	Morbidität	Ia	C
NYHA III/IV, LVEF $\leq 35\%$, QRS ≥ 130 ms, geringe ventrikuläre Rate und dauerhaftes pacing	Morbidität	Ia	C
NYHA III/IV, LVEF $\leq 35\%$, QRS ≤ 120 ms	Morbidität	Ia	C
NYHA II, LVEF $\leq 35\%$, QRS ≤ 120 ms	Morbidität	Iib	C

wickelt, um bei Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz und hochgradigen Myokardveränderungen eine verbesserte Synchronität der Herzaktionen zu erzielen. Bei diesen Patienten wurde beobachtet, dass sich, vor allem LV, durch fibrotischen Umbau und Dilatation eine elektrische und mechanische Asynchronität zwischen rechtem und linkem beziehungsweise innerhalb des linken Ventrikels ergibt. Diese Asynchronität lässt sich durch elektrische Resynchronisation effektiv behandeln.³⁷

Technisch ist ein CRT-Schrittmacher im Grunde ein DDD-Schrittmacher mit einer zusätzlichen, nicht im Schrittmachercode definierten Sonde. Diese wird in einem Seitenast des Sinus coronarius platziert, um den linken Ventrikel zu stimulieren.⁵

Die engen Indikationen zur CR-Therapie nach den Empfehlungen der ESC³⁸ sind in Tabelle 1.5 dargestellt. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass nur Patienten mit einer symptomatischen Herzinsuffizienz und eingeschränkter LVEF $\leq 35\%$ sowie verbreitertem QRS-Komplex eine Klasse I Empfehlung haben. Asymptomatische Patienten oder solche mit einer LVEF $\geq 35\%$ haben keine Empfehlung für die CR-Therapie.

Kapitel 2

Herleitung der Aufgabenstellung

In einer Vielzahl von Studien konnte eine potentiell schädliche Wirkung von rechtsventrikulärer Herzschrittmacherstimulation auf die linksventrikuläre Funktion gezeigt werden^{15–20,39}. Dementsprechend empfehlen aktuelle Leitlinien, rechtsventrikuläre Stimulation bei Patienten mit Sick-Sinus-Syndrom (SSS) zu vermeiden⁴. Bei Patienten mit höhergradigem AV-Block und konventionellem Zweikammer-Schrittmacher hingegen ist eine rechtsventrikuläre Stimulation unumgänglich. Biventrikuläre Schrittmacher, wie man sie in der Regel für die CRT verwendet, stellen eine potentielle Alternative dar^{13,15}. Doch es ist noch nicht klar, welche Patienten mit höhergradigem AV-Block von einer CRT-Implantation profitieren¹³. Im Vergleich zu konventionellen Herzschrittmachern sind CRT-Geräte mit höheren perioperativen Risiken und deutlich höheren Kosten verbunden^{40,41}. Wenn man bedenkt, dass in Europa circa 900 konventionelle Herzschrittmacher pro eine Million Einwohner implantiert werden, ist eine prophylaktische Implantation von CRT-Geräten bei allen Herzschrittmacherpatienten von den Gesundheitssystemen nicht tragbar⁴².

Die rechtsventrikuläre Stimulation ist generell mit nachteiligen Auswirkungen auf die linksventrikuläre Pumpfunktion verbunden^{15–20,39}. Zusätzlich zeigt eine Untergruppe von Patienten eine relevante Abnahme der linksventrikulären Funktion, die in einer PiCMP resultiert^{15,39}. Die Prävalenz der PiCMP soll ein Jahr nach Herzschrittmacherimplantation bei 9% liegen¹⁵. Jedoch gibt es kaum Daten zur Prävalenz von PiCMP nach rechtsventrikulärer Langzeitstimulation.

Das erste Ziel dieser Arbeit war die Bestimmung der Prävalenz von PiCMP

nach RV Langzeit-Stimulation von mindestens 15 Jahren. Darüber hinaus wurde versucht, die Auswirkungen von PiCMP auf körperliche Belastbarkeit und Lebensqualität zu bestimmen. Da bisher wenig über die Beziehung von kardialen Dyssynchronie, verursacht durch RV Stimulation, und der Entstehung von PiCMP bekannt ist, war die Evaluation der kardialen Dyssynchronie bei unseren Patienten ein weiterer Schwerpunkt dieser Arbeit.

Kapitel 3

Methodik

3.1 Studiendesign

Die Probanden dieser Inter-Kohortenstudie wurden aus der Herzschrittmacher-Sprechstunde am Campus Mitte der Charité Universitätsmedizin Berlin, welche von ca. 1300 Patienten regelmäßig besucht wird, rekrutiert. Die Einschlusskriterien waren wie folgt:

- Kontinuierliche RV Stimulation für mindestens 15 Jahre bei AV-Block III° (bei über 99% durch Schrittmacher-Holter bestätigte RV Stimulation)
- Keine strukturelle Herzerkrankung zum Zeitpunkt der Implantation
- Stimulation im DDD-Modus seit Einführung der DDD-Herzschrittmacher
- Die Fähigkeit, schriftlich der Studienteilnahme zuzustimmen

PiCMP wurde als $LVEF \leq 45\%$, Dyskinesie bei RV Stimulation und Abwesenheit von anderen bekannten Ursachen von Kardiomyopathien definiert¹³. Dementsprechend umfassten die Ausschlusskriterien alle Komorbiditäten, welche ebenfalls zu LV *remodeling* führen können, wie kardiotoxische Chemotherapien, koronare Herzkrankheit, hypertensive Herzkrankheit, chronischer Alkohol Missbrauch und Herzklappenerkrankungen. Um eine ischämische Herzkrankheit bei Patienten mit PiCMP auszuschließen, wurden entweder eine Koronarangiographie oder eine computertomographische Angiographie durchgeführt.

Alle Patienten und Probanden wurden mündlich und schriftlich über die Studie informiert und gaben ihr schriftliches Einverständnis. Für die Durchführung

dieser Studie lag ein positives Votum der Ethikkommission der Charité vor. Zudem wurden alle Untersuchungen in Einklang mit der Erklärung von Helsinki⁴³ durchgeführt. Die Kriterien einer klinischen Studie bezüglich Randomisierung oder Verblindung wurden nicht erfüllt.

3.2 Erfasste Daten

Von jedem Patienten wurden folgende Daten erfasst und statistisch analysiert:

- Alter [in Jahren]
- Geschlecht
- BMI [in $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$]
- kardiovaskuläre Begleiterkrankungen
- Herzschrittmachertherapiedauer [in Jahren]

Ebenso wurde die aktuelle Leistungsfähigkeit der Probanden anamnestisch erfragt und gemäß der Klassifikation der New York Heart Association (NYHA) eingeteilt (siehe Tabelle 3.1).

Tabelle 3.1: *New York Heart Association (NYHA) Klassifikation bei Herzinsuffizienz*

<i>Stadium</i>	<i>Symptomatik</i>
NYHA 1	Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine inadäquate Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris
NYHA 2	Stärkere körperliche Belastung verursacht Beschwerden
NYHA 3	Geringe körperliche Belastung verursacht Beschwerden
NYHA 4	Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe

3.3 Materialien und Geräte

Die verwendeten Geräte, Materialien und Software werden in den Tabellen 3.2 und 3.3 detailliert aufgeführt.

Tabelle 3.2: Geräte

<i>Geräte</i>	<i>Typ</i>	<i>Bezugsfirma</i>
Ultraschallsystem	Vivid 7	GE Medical Systems, Horton, Norwegen
Spiroergometriemessplatz	Oxycon Pro	Erich Jaeger, Höchberg, Deutschland
Laufbandergometer	LE 500CE 170/65	Erich Jaeger, Höchberg, Deutschland
Atemmasken mit Kopfband	8900er Serie Adult Größen S/M/L	Hans Rudolph Inc., Cole Pkwy, USA
<i>Verbrauchsmaterialien</i>		
Kalibrationsgas	5% CO ₂ , 16% O ₂ , Rest N ₂	Erich Jaeger, Höchberg, Deutschland
Elektroden-Kontaktspray	ergofluid	ergoline GmbH, Bitz, Deutschland
Sonographie-Gel	SONOGEL	Sonogel Vertriebs GmbH, Bad Camberg, Deutschland

Tabelle 3.3: Software

<i>Software</i>	<i>Funktion</i>	<i>Bezugsfirma</i>
Lab Manager 5.3.0	Spiroergometrie-Auswertung	Erich Jaeger, Höchberg, Deutschland
CardioSoft 6.5.1	EKG-Auswertung	GE Marquette, Freiburg, Deutschland
MS Excel 2010	Datenerfassung	Microsoft, Redmond, USA
MS Power Point 2010	Diagrammverarbeitung	Microsoft, Redmond, USA
PASW statistics 18	Statistische Auswertung, Diagrammverarbeitung	SPSS Inc., Chicago, USA
GraphPad InStat 3	Statistische Auswertung	GraphPad Software Inc., La Jolla, USA
GraphPad Prism 5	Diagrammverarbeitung	GraphPad Software Inc., La Jolla, USA
MiKTeX	Textverarbeitung	Christian Schenk, Berlin, Deutschland
TeXnicCenter	Textverarbeitung	Sven Wiegand, Timo Weinkauff u.a., Saarbrücken, Deutschland
JabRef 2.6	Literaturverwaltung	Morten O. Alver, Nizar N. Batada u.a.

3.4 Statistik

Es kommen allgemein anerkannte Methoden der Statistik zum Einsatz, wie von J. Bortz beschrieben⁴⁴. Die Analyse der Daten sowie die Diagrammverarbeitung erfolgte mit den in Tabelle 3.3 beschriebenen Software-Produkten. Die Darstellung der Daten erfolgte als Mittelwert \pm Standardabweichung. In der graphischen Aufbereitung als Kastendiagramm entspricht die untere Grenze der 25. Perzentile, die obere Grenze der 75. Perzentile und die Linie innerhalb des Kastens dem Median. Die Antennen ober- und unterhalb des Kastens repräsentieren die 90. und 10. Perzentile. Statistische Ausreißer außerhalb dieses Bereiches wurden durch Punkte dargestellt.

Die Überprüfung der Normalverteilung der einzelnen untersuchten Charakteristika erfolgte mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests. Variablen, die mit einer ausreichenden Sicherheit normalverteilt waren (Kolmogorov-Smirnov: $p > 0,05$), wurden mit dem zweiseitigen t-Test für unverbundene Stichproben nach Student ausgewertet. Wenn die Normalverteilung nicht mit ausreichender Sicherheit gegeben war, wurde die Variable mit dem U-Test nach Wilcoxon, Mann und Whitney analysiert. Zum Vergleich nominaler bzw. kategorialer Daten wurde der exakte Test nach Fisher verwendet. Die Nullhypothese wurde auf einem Signifikanzniveau von 5% abgelehnt ($p < 0,05$). Das heißt ab $p < 0,05$ wurden die Ergebnisse als signifikant, ab $p < 0,01$ als hochsignifikant angesehen.

3.5 Elektrokardiographie

Erfasst wurden im Rahmen der Spiroergometrie bipolare Ableitungen nach Einthoven, unipolare Ableitungen nach Goldberger und Standard-Brustwandableitungen (V1-V6) nach Wilson. Die statistische Auswertung von Herzrhythmus, Herzfrequenz und QRS-Komplexbreite erfolgte aus dem Ruhe-Elektrokardiogramm (EKG).

3.6 Echokardiographie

Bei der Untersuchung befindet sich der Patient in 60-90° Linksseitenlage, den linken Arm unter dem Kopf verschränkt, um die Intercostalräume zu verbreitern und optimale Untersuchungsbedingungen zu gewährleisten. Zugleich wurde zur Identifizierung des Zeitpunkts im Herzzyklus ein Ein-Kanal-EKG abgeleitet. Die folgenden Messungen erfolgten entweder im Standbild oder im bewegten Bild, welches in einem Szenen-Loop von drei Herzaktionen aufgezeichnet wurde.

Der linksventrikuläre enddiastolische Diameter (LVEDD) dient der Abschätzung einer LV Dilatation. Gemessen wird er im Standbild in der parasternalen langen Achse auf Höhe der Chordae tendineae in der Längsachse des Ventrikels. Dabei wird das enddiastolische Bild nicht streng nach dem EKG identifiziert, sondern visuell durch das größte Ventrikelausmaß.

Die interventrikuläre Septumbreite (IVS) dient als Hypertrophiezeichen bei Verbreiterung oder als Zeichen einer Infarktnarbe bei Verschmälerung. Diese wird ebenfalls im enddiastolischen Standbild in der parasternalen langen Achse auf Höhe der Chordae tendineae bestimmt, indem von endokardialer zu endokardialer Grenze gemessen wird.

Zur Bestimmung des linksatrialen enddiastolischen Diameters (LAEDD) wird der linke Vorhof in der parasternalen langen Achse auf Höhe der Aortenwurzel dargestellt. Gemessen wird zum Zeitpunkt Enddiastole, direkt vor Öffnung der Mitralklappe.

Die LVEF wird in Prozent angegeben und quantitativ nach der biplanen Simpson-Methode bestimmt, welche als exakteste Methode besonders bei eingeschränkter EF oder bei asymmetrischen Ventrikeln empfohlen wird^{14,45}.

Die Myokardkinetik wird visuell bestimmt.

3.7 Bestimmung von kardialen Dyssynchronien

Bei der Messung kardialer Dyssynchronien handelt es sich um echokardiographische Verfahren, welche im Rahmen des obigen Untersuchungsablaufes erfolgten.

3.7.1 Interventrikuläre Dyssynchronie

Die interventrikuläre mechanische Verzögerung (interventricular mechanical delay, IVMD) beschreibt das Zeitintervall zwischen der aortalen und pulmonalen Präejektionszeit^{46,47} und wird mittels gepulster Dopplersonographie bestimmt.

Zur Messung des linksventrikulären Präejektionsintervalls (LPEI) wird die Zeit ermittelt, welche zwischen Beginn des QRS-Komplexes im EKG und Beginn des aortalen Ausstroms vergeht. Gemessen wird das Ausflusssignal knapp unterhalb der Aortenklappe im linksventrikulären Ausflusstrakt. Die Messung des rechtsventrikulären Präejektionsintervalls (RPEI) erfolgt analog dazu zwischen Beginn des QRS-Komplexes und Beginn des pulmonalen Ausstroms. Die Messung erfolgt knapp oberhalb der Pulmonalklappe in der Arteria pulmonalis, dargestellt in der parasternalen kurzen Achse auf Höhe der Aortenklappe.

Die IVMD ist die Differenz aus LPEI und RPEI, wobei Werte über 40ms als pathologisch gelten und die Dyssynchronie zeigen^{46,47}:

$$\text{IVMD} = \text{LPEI} - \text{RPEI}$$

3.7.2 Intraventrikuläre Dyssynchronie

Die intraventrikuläre Dyssynchronie beschreibt die Verzögerung der mechanischen Aktivierung einzelner Segmente innerhalb des linken Ventrikels. Deren Untersuchung erfolgt nach einem echokardiographischen Protokoll, welches von Dreger et al.⁴⁸ in unserer Arbeitsgruppe entwickelt wurde. Es beruht auf Tissue Doppler Imaging (TDI) und Tissue Synchronization Imaging (TSI) und ermöglicht eine zuverlässige Beurteilung kardialer Dyssynchronie⁴⁸.

Initial wird mittels Pulswellendopplersonographie im Fünf-Kammer Blick das Einsetzen der Aortenklappenöffnung (aortic valve opening, AVO) als zeitlicher Bezugspunkt festgelegt.

Dem qualitativen LV Dyssynchronienachweis dient das TSI im Zwei-, Drei- und Vier-Kammerblick. Hierbei werden, ausgelöst durch die AVO, im bewegten Bild, in Echtzeit, softwaregestützt die Gewebegeschwindigkeiten analysiert und das zeitliche Auftreten der Spitzengeschwindigkeiten des Myokards farbcodiert visualisiert. Die farbliche Darstellung erfolgt in einem Farbverlauf von grün über gelb und orange bis rot. Grün bedeutet, die maximale Geschwindigkeit eines Areals ist am Anfang des transaortalen Blutflusses erreicht, während rot ein verspätetes Auftreten am Ende des transaortalen Blutflusses anzeigt. Eine verspätete Spitzengeschwindigkeit drückt eine verzögerte Wandbewegung aus.

Im Gegensatz zum TSI ermöglicht das TDI eine exakte Quantifizierung der regionalen myokardialen Bewegung einer Fläche von 10mm x 2mm⁴⁹. Mit einer hohen zeitlichen Auflösung von 10ms werden die Intervalle zwischen AVO und systolischer Spitzengeschwindigkeit (S') in sechs basalen Segmenten ermittelt. Im Vier-Kammerblick wird so septal S'-septal, lateral S'-lateral, im Zwei-Kammerblick anterior S'-anterior, inferior S'-inferior und im Drei-Kammerblick anteroseptal S'-anteroseptal sowie posterior S'-posterior bestimmt.

Der Vergleich der AVO-S'-Intervalle aus dem TDI mit dem qualitativen Timing der Spitzengeschwindigkeiten aus dem TSI bestätigte die korrekte Bestimmung der AVO-S'-Intervalle. Zur Bestimmung asynchroner Segmente wird zunächst das Segment mit dem kürzesten AVO-S'-Intervall als Referenz bestimmt. Die Verzögerung der anderen Segmente im Vergleich zum Referenzsegment wurde durch Differenzbildung der AVO-S'-Intervalle errechnet. Regionen wurden als asynchron bezeichnet, wenn die errechnete Verzögerung oberhalb der Normwerte, bestimmt aus der Kontrollgruppe von Dreger et al.⁴⁸, lag.

3.8 Spiroergometrie

Die Spiroergometrie ist ein kardiopulmonaler Belastungstest, mit dem ventilatorische und kardiale Funktionsgrößen in Ruhe und unter definierter körperlicher Belastung erfasst werden^{50,51}. Für unsere Untersuchungen verwendeten wir ein Laufbandergometer, ein offenes Spirometer sowie eine integrierte EKG- und Blutdruckmessung (siehe Tabelle 3.2).

Die Bestimmung des Atemvolumens erfolgte über einen Flussmesser, der mit einer annähernd widerstandslosen Turbine den Luftstrom bestimmt. Zusätzlich wurden mit der sogenannten Breath-by-Breath Technik die Ausatemkonzentrationen von O₂ und CO₂ bestimmt, wobei die Bestimmung der CO₂ Konzentration per Infrarot-Absorptions-Prinzip und die Bestimmung der O₂-Konzentration paramagnetisch erfolgte. Die Ausatemkonzentrationen von O₂ und CO₂ werden über das ausgeatmete Volumen integriert, um den jeweiligen Volumenstrom ($\dot{V}O_2$ bzw. $\dot{V}CO_2$ in ml/min) zu errechnen. Alle Messwerte wurden über 10 Atemzüge gemittelt und am Bildschirm tabellarisch oder graphisch in den 9-Felder-Graphiken nach Wassermann in Echtzeit dargestellt.

Zur kardialen Patientenüberwachung, und zur Erfassung der maximalen Herzfrequenz unter Belastung wurde bei der Untersuchung kontinuierlich und unter Speicherung aller Daten ein 12-Kanal-EKG abgeleitet. Die Messung des Blutdruckes erfolgte vollautomatisch (siehe Tabelle 3.2), oszillatorisch am linken Oberarm in Herzhöhe mit einer passenden Druckmanschette.

3.8.1 Untersuchungsablauf

Einmal am Tag erfolgten eine Volumeneichung sowie eine Eichung der Gasanalysatoren mittels eines Kalibrationsgases, welches aus 16% O₂ und 5% CO₂ bestand, sowie mit Raumluft, um sich verändernde Bedingungen wie Luftdruck oder Raumtemperatur auszugleichen.

Vor der Untersuchung wurde dem Patienten der Untersuchungsablauf erklärt und eventuelle Fragen beantwortet. Anschließend erhielt der Patient eine passende luftdichte Silikonmaske und wurde an Spirometer, Blutdruckmessgerät und EKG angeschlossen.

Tabelle 3.4: *Modifiziertes Bruce-Protokoll*

<i>Stufe</i>	<i>Geschwindigkeit (km/h)</i>	<i>Neigungswinkel (%)</i>	<i>Dauer (min)</i>
1	2,7	0	3
2	2,7	5	3
3	2,7	10	3
4	4,0	12	3
5	5,4	14	3
6	6,7	16	3
7	8,0	18	3
8	8,8	20	3

Die Untersuchung erfolgte in Reanimationsbereitschaft in drei Phasen: zuerst wurden in einer drei minütigen Ruhephase ein Ruhe-EKG abgeleitet und Ausgangswerte von Blutdruck und Herzfrequenz erfasst. In der anschließenden Belastungsphase sollte der Proband mit festem Schuhwerk in möglichst großen gleichmäßigen Schritten auf dem Laufband laufen und sich dabei am Geländer festhalten, ohne sich abzustützen. Die Belastung erfolgte nach dem modifizierten Bruce-Protokoll (siehe Tabelle 3.4) durch Steigerung von Laufbandgeschwindigkeit und -neigungswinkel im drei Minuten Takt. Die Erfassung von EKG, Herzfrequenz und spirometrischen Daten erfolgte kontinuierlich, die Messung des Blutdruckes erfolgte alle drei Minuten. Diese Phase endete entweder mit der Ausbelastung des Patienten in Form von körperlicher Erschöpfung oder mit dem Auftreten von Abbruchkriterien (siehe Tabelle 3.5). In der abschließenden Erholungsphase wurde dem sitzenden Patienten weiter kontinuierlich

Tabelle 3.5: Abbruchkriterien bei Belastungsuntersuchungen*Absolute Abbruchkriterien*

ST-Strecken-Senkung > 3 mm
ST-Strecken-Hebung > 1 mm
Blutdruckabfall > 10 mmHg (Vergleich zum Ausgangs-Blutdruck) mit Zeichen einer myokardialen Ischämie (Angina pectoris, ST-Senkung)
Mäßig-schwere Angina pectoris-Symptomatik
Schwere Dyspnoe
Klinische Zeichen einer Minderperfusion (Zyanose)
Anhaltende (Dauer > 30 sek) ventrikuläre Tachykardie
Erschöpfung des Patienten
Bradyarrhythmien
Technische Probleme

ein EKG abgeleitet sowie nach einer und nach fünf Minuten der Blutdruck gemessen.

3.8.2 Anaerobe Schwelle und maximale Sauerstoffaufnahme

Als $\dot{V}O_{2\max}$ bezeichnet man den Sauerstoffvolumenstrom bzw. die maximale Sauerstoffaufnahme, die trotz weiterer Steigerung der Belastung nicht weiter zunehmen kann;⁵² dies beschreibt die maximale Kapazität an aerober Arbeit, die ein Individuum leisten kann⁵⁰. Sie stellt, obwohl nur bei guter Motivation erreichbar und intraindividuellen Schwankungen unterworfen, ein objektives Maß der körperlichen Belastbarkeit dar und spiegelt am besten die kardiale Leistungsfähigkeit wider^{50,53}. In dieser Studie wurde die auf das Körpergewicht bezogene, relative $\dot{V}O_{2\max}$ verwendet, welche in $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kgKG}^{-1}$ angegeben wird. Die relative $\dot{V}O_{2\max} \cdot \text{SOLL}^{-1}$ wird in Prozent angegeben. Berechnet wird diese, indem die gemessene $\dot{V}O_{2\max}$ durch den errechneten individuellen Normwert dividiert wird. Die Bestimmung der Normwerte erfolgt nach Pothoff et al.⁵⁴ mittels folgender Formeln:

$$\text{Männer: } \dot{V}O_{2\max}(\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}) = -1395 - 23,06 \cdot A + 23,15 \cdot L + 9,51 \cdot \text{KG}$$

$$\text{Frauen: } \dot{V}O_{2\max}(\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}) = 58 - 17,04 \cdot A + 9,97 \cdot L + 10,2 \cdot \text{KG}$$

(KG = Körpergewicht in kg; A = Alter in Jahren; L = Länge in cm)

Die anaerobe Schwelle (engl. anaerobic threshold, AT) definiert den bei jedem Menschen individuell unterschiedlichen Punkt, an dem er bei Belastung nicht mehr in der Lage ist, die in den peripheren Zellen benötigte Menge Sauerstoff respiratorisch und kardiozirkulatorisch zur Verfügung zu stellen. Anstatt dessen erfolgt die zusätzliche Energiegewinnung über den anaerob-laktaziden Stoffwechselweg mit Laktat als dessen Endprodukt. Das bei der Laktatpufferung anfallende Säureäquivalent CO_2 muss abgeatmet werden, indem die pulmonale CO_2 -Abgabe durch Erhöhung des Atemminutenvolumens gesteigert wird. Je höher die Leistung an der AT, desto höher ist wiederum die Ausdauerleistungsfähigkeit.^{55–57}

Die Bestimmung der AT erfolgte indirekt als $\dot{V}\text{O}_{2\text{AT}}$ in der V-Slope Methode nach Beaver et al.⁵⁸. Hierbei werden $\dot{V}\text{O}_2$ auf der x-Achse und $\dot{V}\text{CO}_2$ auf der y-Achse eines Diagramms gegeneinander aufgetragen und über die Zeit der Untersuchung verfolgt. Dies entspricht der 5. Graphik nach Wassermann. Im aeroben Belastungsbereich steigen beide Kurven linear an, bis schließlich aufgrund der einsetzenden anaeroben Energiegewinnung die Anstiegsteilheit der $\dot{V}\text{CO}_2$ zunimmt, während die $\dot{V}\text{O}_2$ konstant bleibt. Dieser Punkt markiert definitionsgemäß die $\dot{V}\text{O}_{2\text{AT}}$ ^{56–58}. Angegeben wird die $\dot{V}\text{O}_{2\text{AT}}$ in $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kgKG}^{-1}$ und relativ im Vergleich zur Vergleichsgruppe nach Pothoff et al.⁵⁴ als $\text{AT} \cdot \text{SOLL}^{-1}$ in Prozent. Die $\dot{V}\text{O}_{2\text{AT}}$ stellt als motivations- und protokollunabhängiger Parameter das Minimalziel bei submaximaler Ausbelastung in der Leistungsdiagnostik dar⁵⁰.

3.9 Bestimmung der Lebensqualität

Der Bestimmung der Lebensqualität dient der Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire (MLHFQ), welcher 1984 an der Universität von Minnesota, Minneapolis USA, zur Abschätzung therapeutischer Erfolge bei Herzinsuffizienz entwickelt wurde⁵⁹. Eine Vielzahl von Studien konnte die gute Reliabilität^{60–64} und Validität^{61, 63–65} des Fragebogens belegen.

Dieses krankheitsspezifische Messinstrument ist ein standardisierter Frage-

bogen und ist zur Selbstbeurteilung der Patienten gedacht. Er misst die aktuell empfundenen Auswirkungen von chronischer Herzinsuffizienz auf das Leben des Patienten. In 21 Items werden sowohl physische, psychische, mentale als auch emotionale Dimensionen der Lebensqualität abgefragt und können hinsichtlich der Stärke der Einschränkung auf einer Skala von 0 bis 5 eingestuft werden. Hierbei steht die Ziffer 0 für „nicht betroffen“, die Ziffer 1 für „wenig betroffen“, die Ziffer 5 für „sehr stark betroffen“ und dementsprechend die Ziffern 2,3 und 4 für die individuellen Abstufungen dazwischen. Der Fragebogen lässt sich innerhalb von wenigen Minuten beantworten. Der genaue Fragensatz des von uns verwendeten und ins Deutsche übersetzten Fragebogens wird in Tabelle 3.6 ersichtlich.

Durch Addition der Einzelwerte per Item ergibt sich eine Gesamtpunktzahl zwischen 0 und 105, welche negativ mit der empfundenen Lebensqualität korreliert. Zusätzlich wurde für die separate Darstellung der physischen Dimension (körperliche Leistungsfähigkeit, KLT) die Summe der Items 6-11, 16 und 17 erhoben. Die Bestimmung der emotionalen Dimension (emotionales Befinden, EB) erfolgt durch das Summieren der Punktzahl der Fragen 21-25. Das Ergebnis stellt die subjektive Lebensqualität zum Zeitpunkt der Befragung dar.

3.10 Mortalitätsrate

Wir untersuchten den Gesundheitszustand und die Todesursachen aller Patienten, welche in unserem Hause zwischen 1980 und 2001 aufgrund eines AV-Blockes III° in Abwesenheit von strukturellen Herzerkrankungen einen Herzschrittmacher erhielten. Dies diente der Abschätzung der Gesamtmortalität bei Patienten mit langfristiger RV Stimulation.

Tabelle 3.6: *Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire (MLHFQ)*

Durch Addition der Einzelwerte ergibt sich eine Punktzahl zwischen 0 und 105, welche negativ mit der empfundenen Lebensqualität durch eine bestehende Herzinsuffizienz korreliert. Nach Rector et al.⁵⁹

MINNESOTA LIVING WITH HEART FAILURE[®] QUESTIONNAIRE
-Minnesota Leben mit Herzinsuffizienz Fragebogen-

Die folgenden Fragen erfassen, wie sehr Sie im letzten Monat (in den letzten 4 Wochen) durch Ihre Herzinsuffizienz (Herzleiden) beeinträchtigt wurden. Kreisen Sie bitte nach jeder Frage die 0, 1, 2, 3, 4 oder 5 ein um anzugeben, wie sehr Sie beeinträchtigt wurden. Wenn eine Frage nicht für Sie zutrifft, kreisen Sie die 0 ein.

	Hat Ihre Herzinsuffizienz Sie in den letzten 4 Wochen davon abgehalten, so zu leben, wie Sie es wollten, weil-	Sehr					Sehr Stark
		Nein	Wenig				
1.	Ihre Knöchel oder Beine angeschwollen sind?	0	1	2	3	4	5
2.	Sie gezwungen sind, sich während des Tages hinzusetzen oder hinzulegen um sich auszuruhen?	0	1	2	3	4	5
3.	Umhergehen und Treppensteigen erschwert werden?	0	1	2	3	4	5
4.	Arbeiten rund um das Haus und den Garten erschwert werden?	0	1	2	3	4	5
5.	es Ihnen erschwert wurde, das Haus zu verlassen?	0	1	2	3	4	5
6.	nachts ein erholsamer Schlaf erschwert wird?	0	1	2	3	4	5
7.	es Ihnen erschwert wird, Zeit mit Freunden und Familie zu verbringen?	0	1	2	3	4	5
8.	es Ihnen erschwert wird, Ihren Lebensunterhalt zu verdienen?	0	1	2	3	4	5
9.	es Ihnen erschwert wird, Ihren Erholungs- und Freizeitbeschäftigungen, Sport oder Hobbies nachzugehen?	0	1	2	3	4	5
10.	Ihre sexuellen Aktivitäten erschwert wurden?	0	1	2	3	4	5
11.	Sie weniger Lebensmittel, die sie mögen, essen konnten?	0	1	2	3	4	5
12.	Sie schnell außer Atem kommen?	0	1	2	3	4	5
13.	Sie müde, erschöpft oder kraftlos sind?	0	1	2	3	4	5
14.	Sie ins Krankenhaus mussten?	0	1	2	3	4	5
15.	Sie Geld für medizinische Fürsorge ausgeben mussten?	0	1	2	3	4	5
16.	durch die Behandlung Nebenwirkungen auftreten?	0	1	2	3	4	5
17.	Sie das Gefühl haben, für Freunde und Familie eine Last zu sein?	0	1	2	3	4	5
18.	Sie das Gefühl haben, die Kontrolle über Ihr Leben zu verlieren?	0	1	2	3	4	5
19.	Sie sich Sorgen machen?	0	1	2	3	4	5
20.	es schwierig für Sie ist, sich zu konzentrieren oder sich an Dinge zu erinnern?	0	1	2	3	4	5
21.	Sie sich bedrückt fühlen?	0	1	2	3	4	5

Kapitel 4

Ergebnisse

4.1 Probanden

Aus einem Patientenstamm von ca. 1300 Patienten konnten 26 erwachsene Probanden identifiziert werden, welche den anspruchsvollen Einschlusskriterien entsprachen und bereit waren, an der Studie teilzunehmen. Die Studienpopulation setzte sich aus 6 Männern (23,1%) und 20 Frauen (76,9%) zusammen. 15,4% der Probanden erfüllten die vordefinierten Kriterien der PiCMP. Keiner der Patienten mit eingeschränkter LVEF hatte Anzeichen einer ischämischen Herzkrankung in der Koronarangiographie oder in der computertomographischen Angiographie. Alle Patienten erhielten bei Erstanlage des Herzschrittmachers rechtsventrikulär apikal implantierte Sonden. Frühe Herzschrittmachermodelle verfügten nicht über die Möglichkeit den Anteil der RV Stimulation aufzuzeichnen, daher existieren nicht für jeden Patienten diesbezüglich lückenlose Daten. Laut aktueller Schrittmacherüberprüfung betrug der Anteil der RV Stimulation bei allen Probanden durchgängig $\geq 99\%$.

Eine Gegenüberstellung von Patienten mit einer PiCMP und Patienten mit erhaltener LVEF zeigte annähernd identische Durchschnittswerte bezüglich Alter ($p=0,972$), Geschlecht ($p=1$) oder dem Vorhandensein von arterieller Hypertonie ($p=1$). In der Gruppe mit erhaltener LVEF, bestehend zu 22,7% aus Männern und zu 77,3% aus Frauen, hatten 45,5% der Probanden eine arterielle Hypertonie und waren durchschnittlich $56,7 \pm 16,9$ Jahre alt. Die Gruppe, welche die Kriterien der PiCMP erfüllte, bestand zu 25% aus Männern und

Tabelle 4.1: *Patientencharakteristika*

LVEF Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; **n** Anzahl; **PiCMP** Schrittmacherinduzierte Kardiomyopathie; **RV** Rechtsventrikulär.

<i>Charakteristikum</i>	<i>erhaltene LVEF</i>	<i>PiCMP</i>	<i>p-Wert</i>
n	22	4	—
männlich, n (%)	5 (22,7%)	1 (25%)	1
weiblich, n (%)	17 (77,3%)	3 (75%)	1
Alter, Jahre	56,7 ±16,9	56,1 ±8,2	0,972
Kontinuierliche RV Stimulation, Jahre	23,5 ±6,1	30,8 ±6,8	0,069
Body Mass Index, kg · m ⁻²	25,0 ±4,0	29,4 ±3,2	0,064
arterielle Hypertonie, n (%)	10 (45,5%)	2 (50,0%)	1

zu 75% aus Frauen. Ihr durchschnittliches Alter zum Untersuchungszeitpunkt betrug 56,1 ±8,2 Jahre. Hier litten 50% der Probanden unter einer arteriellen Hypertonie.

Die Dauer der kontinuierlichen rechtsventrikulären Stimulation betrug bei der Gruppe mit erhaltener LVEF 23,5 ±6,1 Jahre und bei der Gruppe mit PiCMP 30,8 ±6,8 Jahre. Bei einem p-Wert von 0,069 bestand ein möglicher, statistisch nicht signifikanter Trend zur längeren Stimulationsdauer bei Patienten mit PiCMP (siehe Abbildung 4.1). Ähnliches war bei dem Body Mass Index (BMI) zu beobachten. Patienten mit erhaltener LVEF hatten mit einem BMI von 25,0 ±4,0 kg · m⁻² tendenziell einen niedrigeren Wert als Patienten mit PiCMP, welche einen BMI von 29,4 ±3,2 kg · m⁻² zeigten. Bei einem p-Wert von 0,064 bestand hier ebenfalls ein möglicher, statistisch nicht signifikanter Trend (siehe Abbildung 4.2).

Die Charakteristika der Studienpopulation werden in Tabelle 4.1 detailliert und übersichtlich aufgeführt.

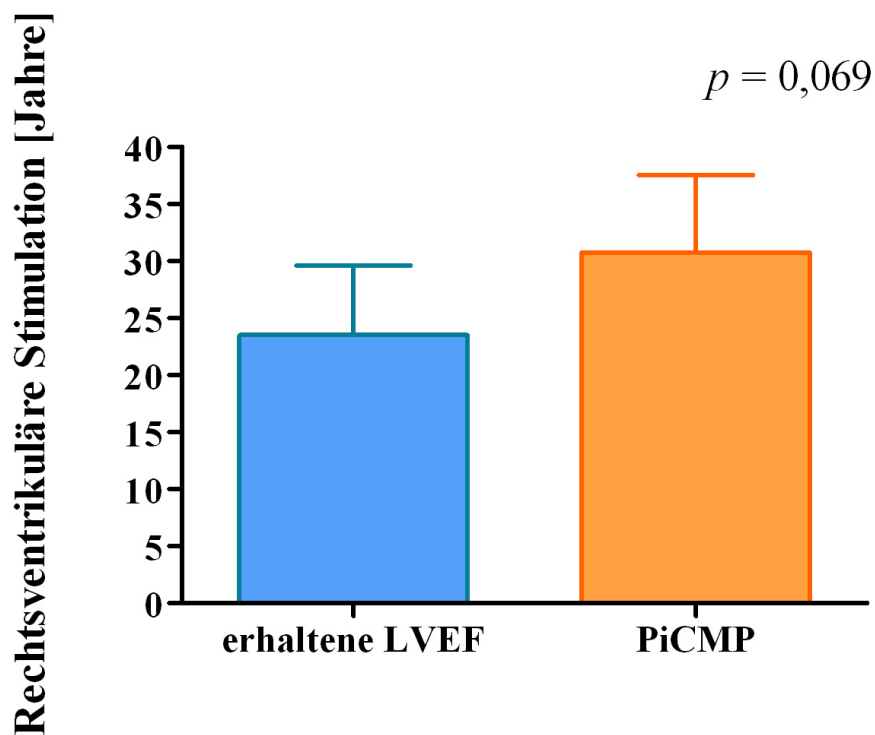


Abbildung 4.1: Kontinuierliche rechtsventrikuläre Stimulation. *LVEF* Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; *PiCMP* Schrittmacher-induzierte Kardiomyopathie.

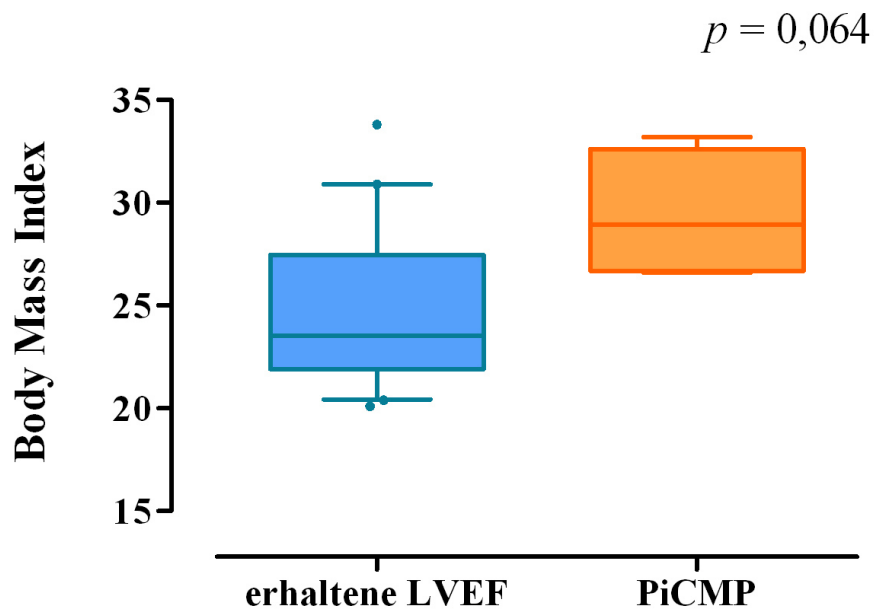


Abbildung 4.2: Body Mass Index. *LVEF* Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; *PiCMP* Schrittmacher-induzierte Kardiomyopathie.

4.2 Elektrokardiographie

Im Ruhe-EKG befanden sich alle Probanden beider Gruppen zum Zeitpunkt der Untersuchung im Sinusrhythmus. Bis auf eine Probandin aus der Gruppe mit PiCMP mit einer tachykarden Herzfrequenz, zeigten alle Probanden beider Gruppen normofrequente Herzfrequenzen. In beiden Gruppen waren die QRS-Zeiten, mit $157,8 \pm 13,1$ ms in der Gruppe mit erhaltener LVEF und mit $162,5 \pm 15,0$ ms in der PiCMP Gruppe, verlängert. In beiden Probandengruppen konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede bei den untersuchten Parametern Herzfrequenz ($p=0,618$), Vorhandensein eines Sinusrhythmus ($p=1$) und QRS-Zeit ($p=0,341$) festgestellt werden. Die EKG-Charakteristika werden in Tabelle 4.2 ausführlich darstellt.

Tabelle 4.2: Elektrokardiographische Charakteristika in Ruhe
bpm beats per minute - Schläge pro Minute; **LVEF** Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; **PiCMP** Schrittmacherinduzierte Kardiomyopathie.

Charakteristikum	erhaltene LVEF	PiCMP	p-Wert
Herzfrequenz, bpm	$72,1 \pm 8,7$	$82,0 \pm 23,7$	0,618
Sinusrhythmus, n (%)	22 (100%)	4 (100%)	1
QRS-Zeit, ms	$157,8 \pm 13,1$	$162,5 \pm 15,0$	0,341

4.3 Echokardiographie

Wie definitionsgemäß erwartet, hatten Patienten mit einer PiCMP mit $41,0 \pm 4,5\%$ eine statistisch hochsignifikant niedrigere LVEF als solche mit erhaltener LVEF von $61,2 \pm 5,8\%$ ($p = 0,0009$), wie auch in Abbildung 4.3 visualisiert. Weiterhin konnte nachgewiesen werden, dass bei Patienten mit PiCMP der linksventrikuläre enddiastolische Diameter (LVEDD) mit $54,0 \pm 2,7$ mm statistisch hochsignifikant erhöht ist ($p=0,0043$). Diese Erhöhung entspricht einer grenzwertigen linksventrikulären Dilatation. Im Gegensatz dazu hatten Patienten mit erhaltener LVEF einen normwertigen LVEDD von $45,6 \pm 4,0$ mm (siehe Abbildung 4.4). Bei der Kinetik des Herzens fiel auf, dass alle Patienten mit PiCMP eine hypokinetische Bewegungsstörung des Herzens aufwiesen, in der

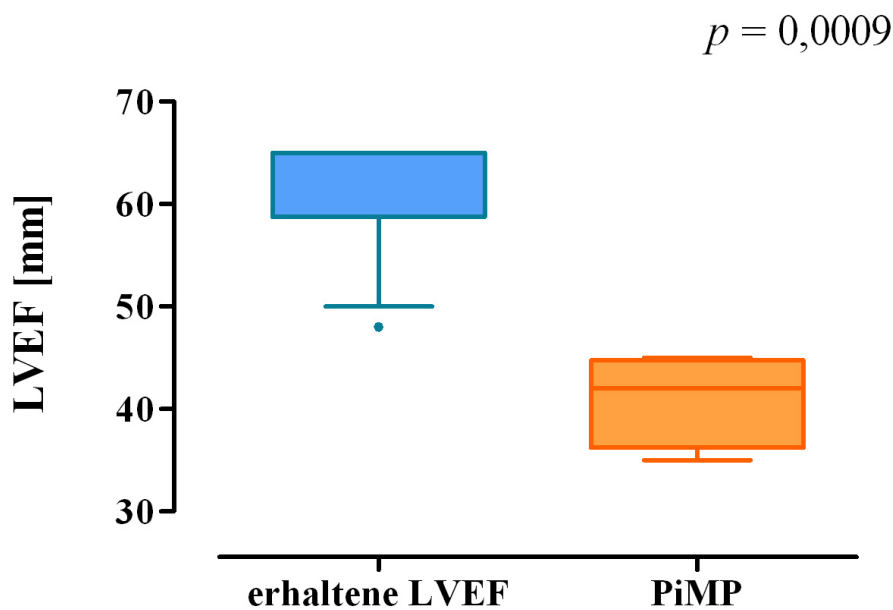


Abbildung 4.3: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion.
LVEF Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; *PiCMP* Schrittmacher-induzierte Kardiomyopathie.

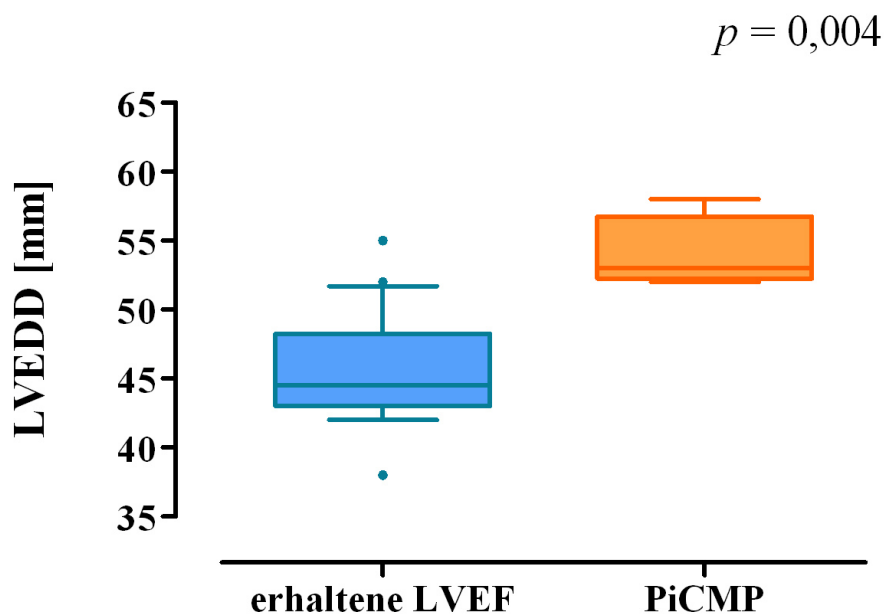


Abbildung 4.4: Linksventrikulärer enddiastolischer Diameter.
LVEDD Linksventrikulärer enddiastolischer Diameter; *LVEF* Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; *PiCMP* Schrittmacher-induzierte Kardiomyopathie.

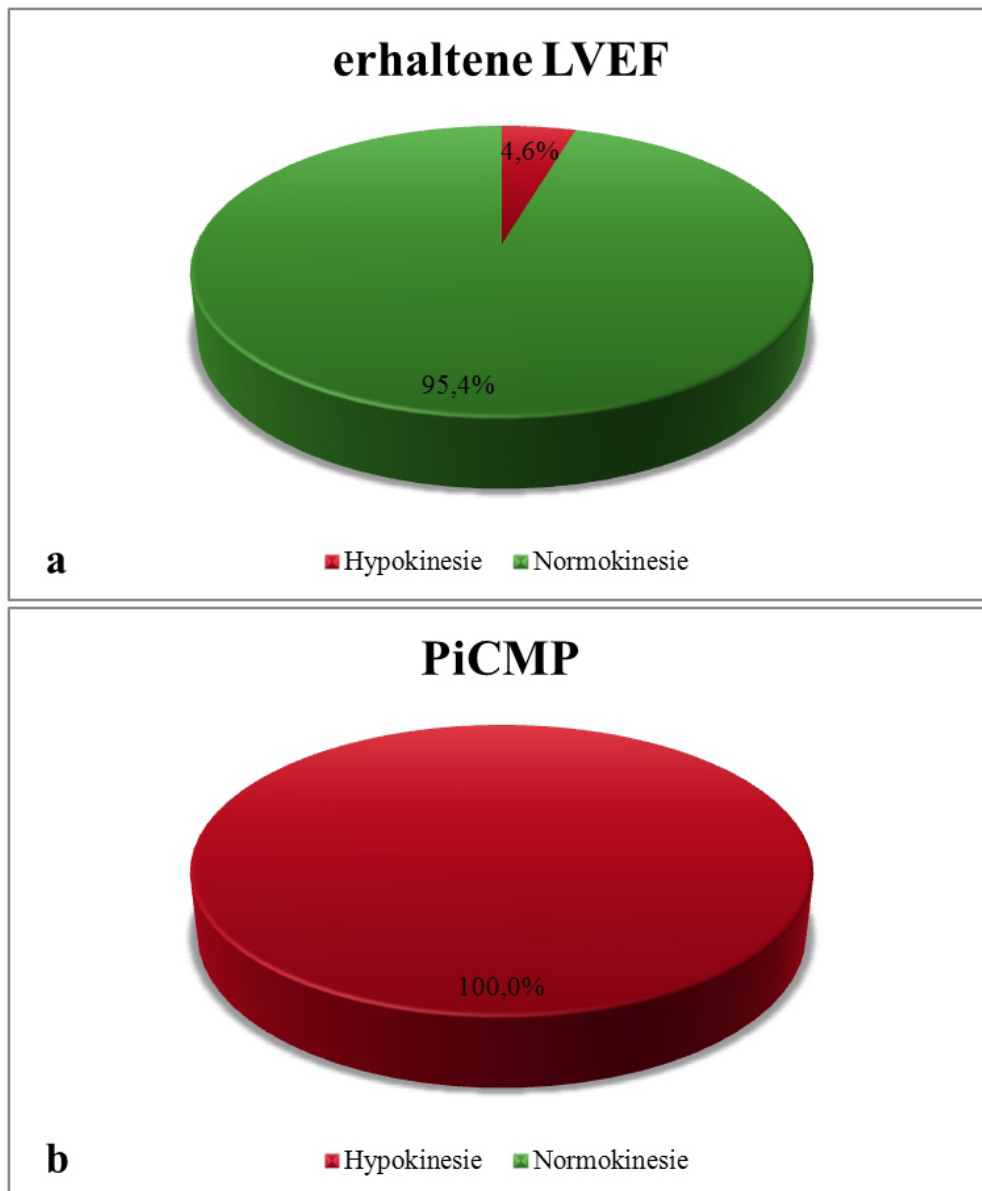


Abbildung 4.5: Myokardkinetik.

LVEF Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; **PiCMP** Schrittmacher-induzierte Kardiomyopathie.

Gruppe mit erhaltener LVEF hingegen tat dies nur ein Proband (4,6%). Dieser Unterschied war in der statistischen Testung mit einem p-Wert von 0,0003 ebenfalls hochsignifikant und wird in Abbildung 4.5 dargestellt.

In unserem Patientenkollektiv konnten wir normwertige bis leicht hypertrophe interventrikulären Septumbreiten (IVS) messen. Der linksatriale enddiastolische Diameter (LAEDD) war bei allen Probanden innerhalb der Norm und deutete nicht auf eine links atriale Dilatation hin. Bezüglich der IVS und des LAEDD konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede gezeigt werden.

Die Charakteristika der echokardiographischen Untersuchungen der Studienpopulation werden in Tabelle 4.3 detailliert aufgeführt.

Tabelle 4.3: Echokardiographische Charakteristika

IVS Interventrikuläres Septum; **LAEDD** Linksatrialer enddiastolischer Durchmesser; **LVEDD** Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser; **LVEF** Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; **PiCMP** Schrittmacher-induzierte Kardiomyopathie.

Charakteristikum	erhaltene LVEF	PiCMP	p-Wert
LVEF, %	61,2 ±5,8	41,0 ±4,5	0,0009
LVEDD, mm	45,6 ±4,0	54,0 ±2,7	0,004
IVS, mm	10,4 ±1,6	10,8 ±1,9	0,463
LAEDD, mm	35,0 ±4,4	37,3 ±2,1	0,253
Hypokinesie, n (%)	1 (4,6%)	4 (100%)	0,0003

4.4 Kardiale Dyssynchronie

Die durchschnittliche interventrikuläre mechanische Verzögerung (IVMD) war in der Gruppe mit erhaltener LVEF und in der Gruppe mit PiCMP nahezu identisch ($p=0,943$). Absolut zeigten 40,9% der Patienten mit erhaltener LVEF eine interventrikuläre Dyssynchronie mit einem $IVMD > 40\text{ms}$, in der PiCMP Gruppe waren es 50%. Somit folgt ein ähnlicher prozentualer Anteil an Patienten mit interventrikulärer Dyssynchronie in beiden Gruppen bei einem p-Wert von 1. Ebenso zeigten sich bei Vergleichen von rechtsventrikulärem Präejektionsintervall (RPEI) und linksventrikulärem Präejektionsintervall (LPEI), aus welchen sich die IVMD errechnet (siehe Kapitel 3.3.1), keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Alle Probanden mit PiCMP zeigten Zeichen von intraventrikulärer Dyssynchronie, während dies nur bei 63,6% der Probanden mit erhaltener LVEF der Fall war ($p=0,277$). Hingegen zeigte sich bei der Beurteilung der intraventrikulären Verzögerung, dass bei Probanden mit erhaltener LVEF das längste intraventrikuläre Intervall mit $65,5 \pm 43,0$ ms bei einem p-Wert von 0,042 statistisch signifikant kürzer war, als bei solchen aus der PiCMP-Gruppe. Hier betrug das längste intraventrikuläre Intervall $112,5 \pm 15,0$ ms. Dieser Sachverhalt wird in Abbildung 4.6 graphisch dargestellt.

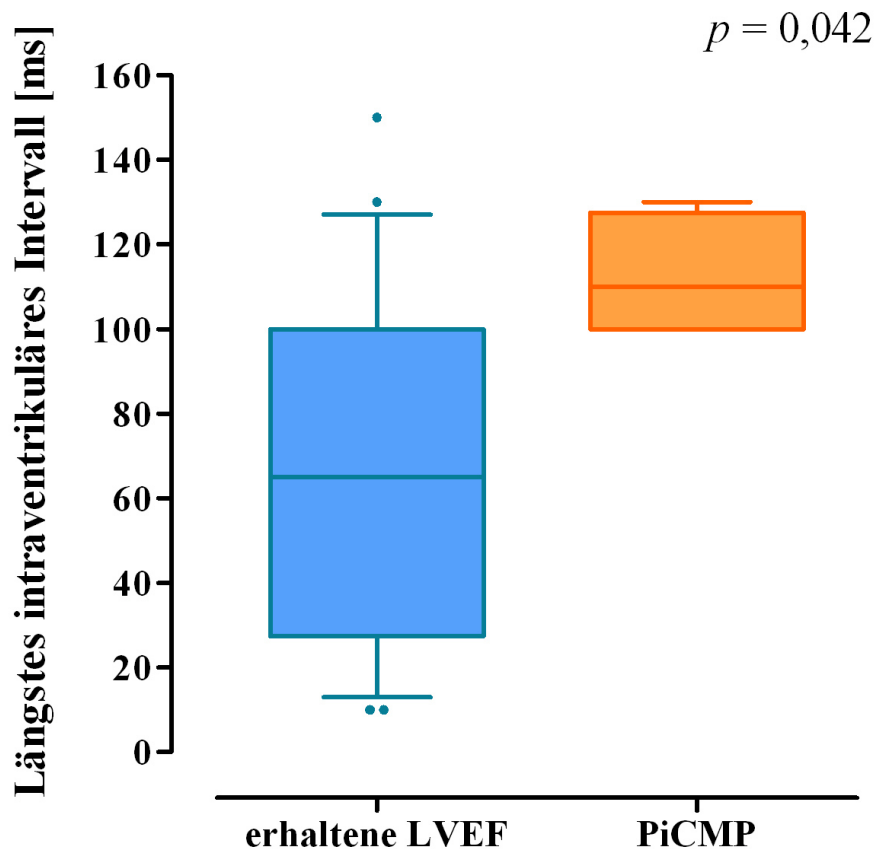


Abbildung 4.6: Längstes intraventrikuläres Intervall.

LVEF Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; *PiCMP* Schrittmacher-induzierte Kardiomyopathie.

Ebenso war die Anzahl der dyssynchronen linksventrikulären Segmente bei einem p-Wert von 0,048 statistisch signifikant unterschiedlich. Patienten mit PiCMP haben im Median 3 asynchrone linksventrikuläre Segmente, wohingegen Patienten mit erhaltener LVEF im Median nur 1 asynchrones Segment aufweisen. Der prozentuale Anteil asynchroner Segmente wurde in Abbildung 4.7 graphisch aufgearbeitet.

In Tabelle 4.4 erfolgt die Zusammenfassung aller relevanten Messwerte bezüglich der Dyssynchronieuntersuchung.

erhaltene LVEF

PiCMP

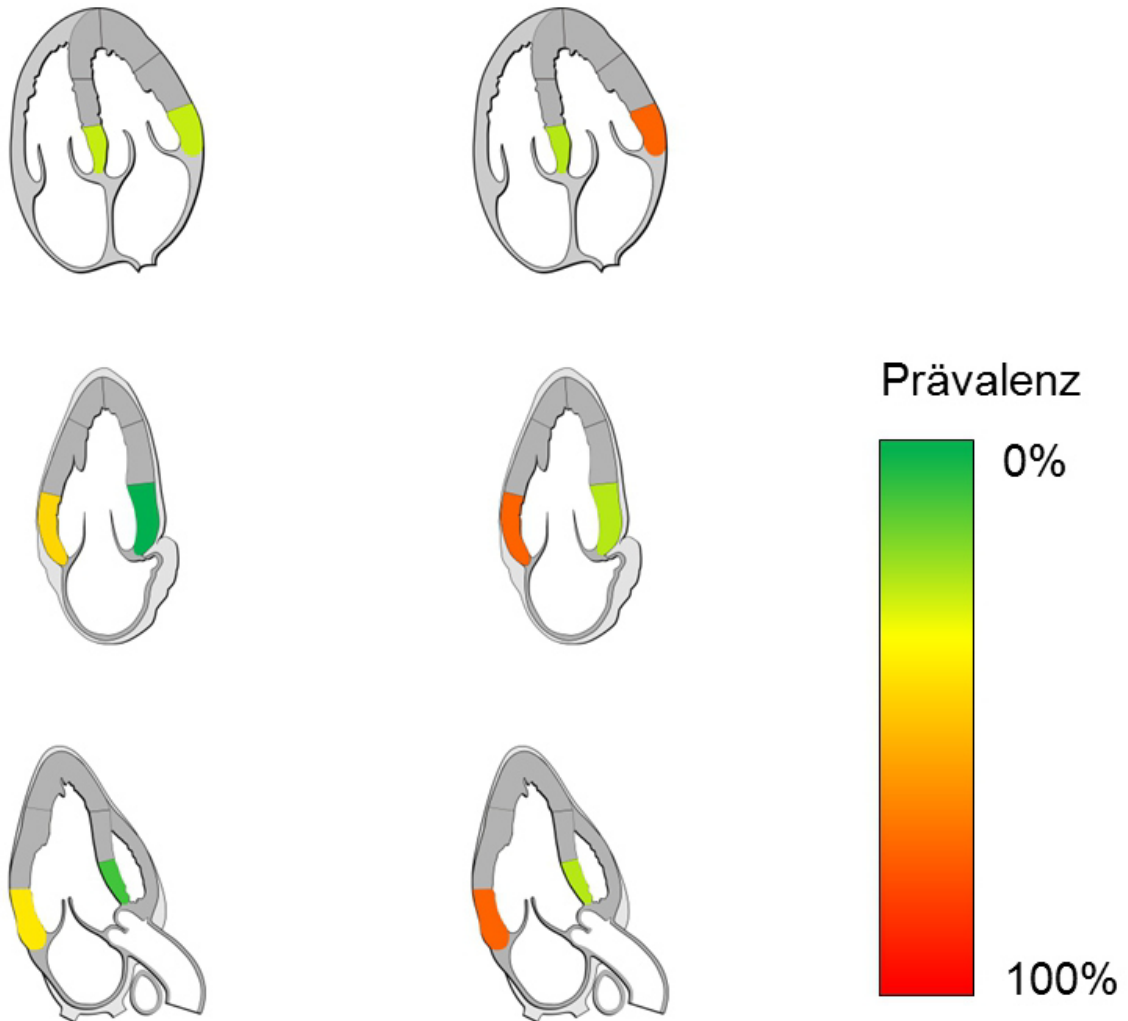


Abbildung 4.7: Prävalenz dyssynchroner Segmente

Echokardographische Illustrationen im Original von Patrick J. Lynch and C. Carl Jaffe, mit freundlicher Genehmigung zur freien Verwendung freigegeben.

LVEF Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; **PiCMP** Schrittmacher-induzierte Kardiomyopathie.

Tabelle 4.4: *Dyssynchronie Parameter*

IVMD Interventrikuläre mechanische Verzögerung; **LPEI** Linksventrikuläres Präejektionsintervall; **LVEF** Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; **PiCMP** Schrittmacher-induzierte Kardiomyopathie; **RPEI** Rechtsventrikuläres Präejektionsintervall.

<i>Charakteristikum</i>	<i>erhaltene LVEF</i>	<i>PiCMP</i>	<i>p-Wert</i>
RPEI, ms	101,2 ±22,9	106,0 ±14,7	0,434
LPEI, ms	136,9 ±19,0	141,3 ±20,1	0,803
IVMD, ms	35,7 ±18,0	35,3 ±14,9	0,943
Interventrikuläre Dyssynchronie, n (%)	9 (40,9%)	2 (50,0%)	1
Intraventrikuläre Dyssynchronie, n (%)	14 (63,6%)	4 (100%)	0,277
Längstes intraventrikuläres Intervall, ms	65,5 ±43,0	112,5 ±15,0	0,042
Asynchrone linksventrikuläre Segmente, n	1,5 ±1,3	3,0 ±0,0	0,048

4.5 Spiroergometrie

Alle untersuchten Probanden beider Gruppen gaben anamnestisch keine subjektive Beschwerden einer Herzinsuffizienz an und wurden somit als NYHA Stadium I klassifiziert. Zwei Patientinnen aus der Gruppe der erhaltenen LVEF konnten aufgrund starker Maskenphobie beziehungsweise aufgrund schwerer Gonarthrose nicht spiroergometrisch untersucht werden.

Unter Belastung mittels Spiroergometrie wurden bei einem p-Wert von 0,877 nahezu identische maximale Herzfrequenzen in beiden Gruppen erreicht. Selbiges gilt für die maximal gemessenen diastolischen Blutdruckwerte bei einem p-Wert von 0,968. Die maximalen systolischen Blutdruckwerte erreichten bei Patienten mit erhaltener LVEF $182,8 \pm 11,9$ mmHg und bei Patienten mit PiCMP $195,3 \pm 13,6$ mmHg. Obwohl sich hier größere Unterschiede zwischen den Gruppen zeigen, sind diese bei einem p-Wert von 0,133 statistisch nicht signifikant.

Insgesamt stellt sich bei dem untersuchten Patientenkollektiv eine erhaltene körperliche Leistungsfähigkeit dar. Dies kommt in einer relativen anaeroben Schwelle ($AT \cdot SOLL^{-1}$) von $119,7 \pm 17,8$ % in der Untersuchungsgruppe mit erhaltener LVEF und einer $AT \cdot SOLL^{-1}$ von $103,8 \pm 20,9$ % in der PiCMP-Gruppe zum Ausdruck, da sich bei einem p-Wert von 0,245 keine statistisch signifikanten Unterschiede ergaben (siehe auch Abbildung 4.8).

Die spiroergometrisch ermittelte maximale Sauerstoffaufnahme ($\dot{V}O_{2max}$)

wurde von allen spiroergometrisch untersuchten Probanden erreicht und war sowohl absolut, als auch bezogen auf den altersentsprechenden Sollwert in der Gruppe mit PiCMP niedriger als bei Probanden mit erhaltener LVEF. Der Vergleich der arithmetischen Mittel der absoluten $\dot{V}O_{2\max}$ beider Gruppen ergibt bei einem p-Wert von 0,055 einen möglichen, statistisch nicht signifikanten Trend in Richtung einer reduzierten kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit bei PiCMP. Dieser Trend zeigt sich ebenfalls in Abbildung 4.9 im Vergleich mit der altersentsprechenden Norm.

Eine übersichtliche Darstellung der erhobenen Parameter findet sich in Tabelle 4.5.

Tabelle 4.5: Körperliche Leistungsfähigkeit

LVEF Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; **PiCMP** Schrittmacher-induzierte Kardiomyopathie.

<i>Charakteristikum</i>	<i>erhaltene LVEF</i>	<i>PiCMP</i>	<i>p-Wert</i>
NYHA Stadium I, n (%)	22 (100%)	4 (100%)	1
max. Herzfrequenz, bpm	135,1 ±24,6	135,8 ±2,2	0,877
max. Blutdruck systolisch, mmHg	182,8 ±11,9	195,3 ±13,6	0,133
max. Blutdruck diastolisch, mmHg	91,7 ±10,8	95,8 ±10,5	0,968
$\dot{V}O_{2\max}$, ml · min ⁻¹ · kgKG ⁻¹	24,7 ±6,1	19,0 ±1,4	0,056
$\dot{V}O_{2\max}$ · SOLL ⁻¹ , %	111,9 ±21,7	92,7 ±10,0	0,081
AT, ml · min ⁻¹ · kgKG ⁻¹	18,9 ±3,3	16,6 ±1,1	0,245
AT · SOLL ⁻¹ , %	119,7 ±17,8	103,8 ±20,9	0,210

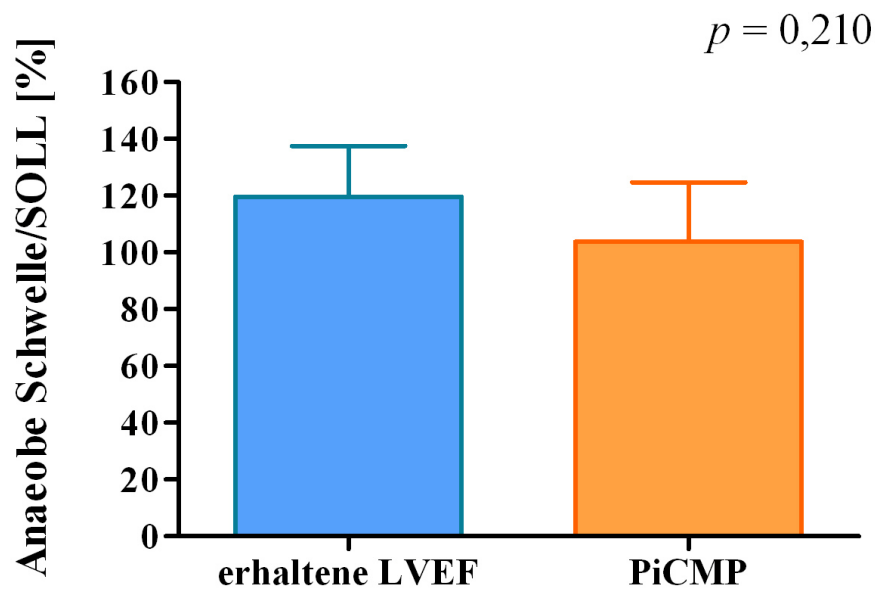


Abbildung 4.8: Relative anaerobe Schwelle
LVEF Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; *PiCMP* Schrittmacher-induzierte Kardiomyopathie.

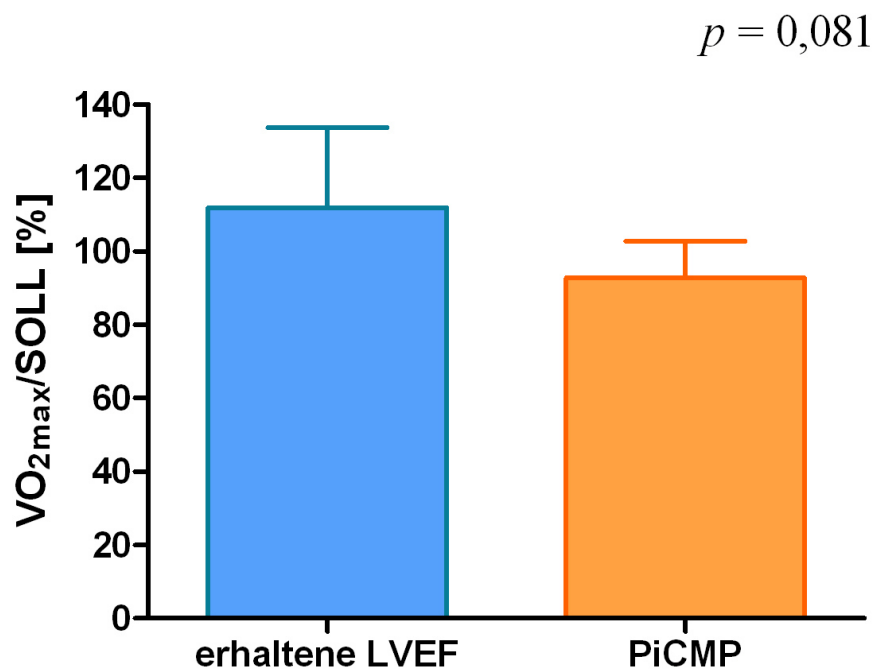


Abbildung 4.9: Maximale Sauerstoffaufnahme $\dot{V}O_{2\max}$
LVEF Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; *PiCMP* Schrittmacher-induzierte Kardiomyopathie.

4.6 Lebensqualität

Für die Auswertung der Minnesota Leben mit Herzinsuffizienz Fragebögen (MLHFQ) stand uns ein lückenloser Rücklauf der Fragebögen zur Verfügung. Hier zeigte sich, dass sich die untersuchten Probanden beider Gruppen insgesamt wenig durch ihre Herzerkrankung beeinträchtigt fühlten. Jedoch fiel besonders in der PiCMP-Gruppe eine relativ hohe individuelle Streuung auf, welche durch eine Patientin verursacht wurde. Diese erreichte mit 57 Punkten den höchsten Gesamt-Score und gab damit die niedrigste Lebensqualität an. Sowohl beim Gesamt-Score, als auch bei den beiden Subscores für körperliche Leistungsfähigkeit (KLT) und emotionales Befinden (EB) ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Probandengruppen, wie in Abbildung 4.10 dargestellt. Die genauen Punktwerte können auch Tabelle 4.6 entnommen werden.

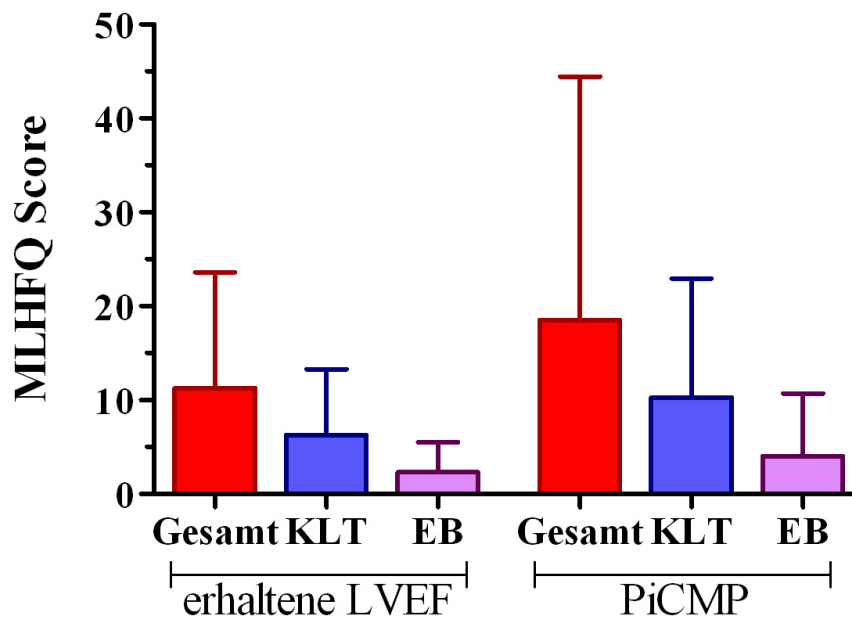


Abbildung 4.10: Ergebnisse des Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire. **EB** Subscore emotionales Befinden; **Gesamt** MLHFQ Gesamt-Score; **KLT** Subscore körperliche Leistungsfähigkeit; **LVEF** Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; **MLHFQ** Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire; **PiCMP** Schrittmacher-induzierte Kardiomyopathie.

Tabelle 4.6: Lebensqualität

EB Emotionales Befinden; **KLT** Körperliche Leistungsfähigkeit; **MLHFQ** Minnesota Leben mit Herzinsuffizienz Fragebogen; **LVEF** Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; **PiCMP** Schrittmacher-induzierte Kardiomyopathie.

Charakteristikum	erhaltene LVEF	PiCMP	p-Wert
MLHFQ Score	11,3 ±12,3	18,5 ±25,9	0,669
KLT Subscore	6,3 ±7,0	10,3 ±12,7	0,497
EB Subscore	2,3 ±3,2	4,0 ±6,7	0,739

4.7 Mortalitätsrate

Zur Abschätzung der Gesamtmortalität bei Patienten mit langfristiger rechtsventrikulärer Herzschrittmacherstimulation wurden Gesundheitszustand und Todesursache aller Patienten untersucht, welche in unserem Zentrum zwischen 1980 und 2001 bei einem AV-Block III° ohne strukturelle Herzerkrankungen mit einem Herzschrittmacher versorgt wurden.

Insgesamt entsprachen 94 Patienten diesen Kriterien. Bei 88 von diesen Patienten, entsprechend 93,6% der Fälle, konnten Informationen über das Überleben erlangt werden (siehe Abbildung 4.11). Das mittlere Alter bei Schrittmacher-Erstimplantation betrug $32,2 \pm 17,2$ Jahre. Das mittlere Follow-up betrug $19,0 \pm 5,8$ Jahre (Median 19,5; Spannweite 29). Insgesamt 6 Patienten (6,8%) starben an folgenden Ursachen:

- Krebs (3 Patienten)
- Apoplex (1 Patient)
- Suizid (1 Patient)
- plötzlicher Herztod (1 Patient)

Der Patient, welcher 8 Jahre nach Herzschrittmacher-Implantation am plötzlichen Herztod verstorben ist, wurde leider vor seinem Tod nicht echokardiographisch untersucht. Somit bleibt es ungewiss, ob sein Tod durch eine PiCMP verursacht wurde. Unter der Annahme der Patient sei an den Folgen einer PiCMP verstorben, ergab sich eine Mortalitätsrate von ca. 1%.

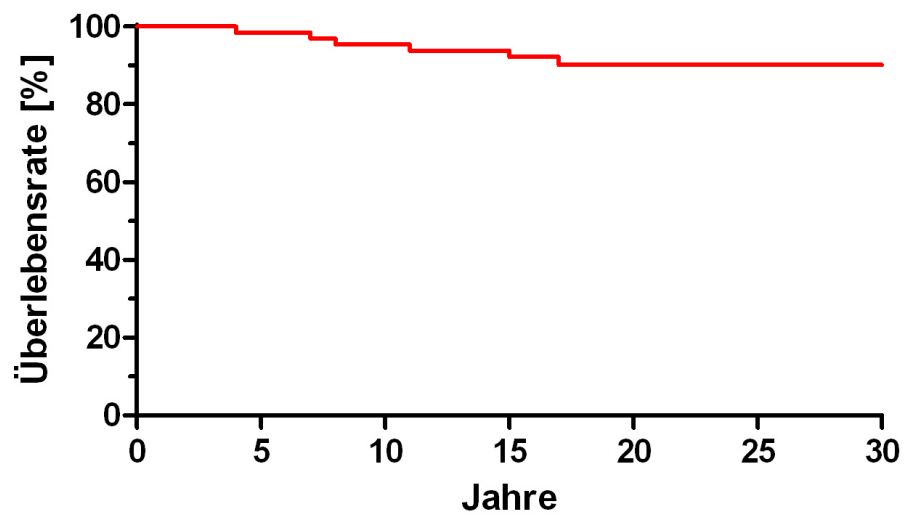


Abbildung 4.11: Kaplan-Meier-Kurve der Gesamtüberlebensrate aller Patienten mit AV-Block III° ohne strukturelle Herzerkrankungen, welche zwischen 1980 und 2001 in der Charité Campus Mitte mit einem Herzschrittmacher versorgt wurden.

Kapitel 5

Diskussion

5.1 Methodenkritik

5.1.1 Patientenauswahl und Studiendesign

In der vorliegenden Studie als Inter-Kohortenstudie erfolgte die Kollektive aus dem laufenden Sprechstundenbetrieb entsprechend der Einschlusskriterien. Diese mussten im Zusammenhang mit Komorbiditäten sehr eng definiert werden, um eine PiCMP von anderen Kardiomyopathien abgrenzen zu können, sodass insgesamt trotz der Größe und Frequentierung unseres Zentrums nur eine vergleichsweise kleine Studienpopulation rekrutiert werden konnte.

In der Formulierung der Einschlusskriterien wäre jedoch in der Retrospektive für zukünftige Studien zur Erhöhung der statistischen Belastbarkeit der Ergebnisse eine Reduzierung des Zeitraumes post implantationem auf 10 Jahre womöglich ausreichend, um eine PiCMP nach rechtsventrikulärer Langzeitstimulation diagnostizieren zu können. Auch die Zusammenarbeit mit anderen Kliniken zur Ausweitung auf eine Multi-Zentrum-Studie wäre gut geeignet um die Probandenzahl zu erhöhen. Dies war jedoch aufgrund deutlichen Mehraufwandes aus organisatorischen Gründen im Rahmen dieser Studie nicht möglich.

Weiterhin wäre die Durchführung einer prospektiven Längsschnittstudie erstrebenswert um Aussagen zur Prävalenzentwicklung zu verschiedenen Messzeitpunkten, insbesondere auch innerhalb des ersten Jahres nach Erstimplantation eines Herzschrittmachers, und zum Krankheitsprogress machen zu können.

5.1.2 Ausschluss einer koronaren Herzerkrankung

Gemäß unseres Studienprotokolls wurde eine bestehende koronare Herzerkrankung nur bei Patienten mit einer LVEF $\leq 45\%$ ausgeschlossen. Dies erfolgte unmittelbar nach Diagnosestellung, wie leitliniengemäß empfohlen, mittels Koronarangiographie⁶⁶ oder durch computertomographische Angiographie, wenn seitens der Patienten eine invasive Diagnostik abgelehnt wurde.

Die computertomographische Angiographie stellt eine gute Alternative der nicht-invasiven Diagnostik einer koronaren Herzerkrankung dar. In einer Metaanalyse von 89 Studien mit insgesamt 7516 Patienten von Schuetz et al.⁶⁷ hatte diese Methode eine Sensitivität von 97,2% und eine Spezifität von 87,4% bei der Diagnostik einer koronaren Herzerkrankung korrekt zu erfassen. Aufgrund der hohen Sensitivität der Methode, entschlossen wir uns diese in unserem Studienprotokoll aufzunehmen.

5.1.3 Echokardiographie

Die Echokardiographie ist heute in der Kardiologie zum wichtigsten und häufigsten eingesetzten, nichtinvasiven, bildgebenden Untersuchungsverfahren geworden und trägt zumeist entscheidend zur Diagnosefindung bei.⁴⁶ Zur Sicherung der Qualität der Untersuchung sowie zur bestmöglichen Reduktion der untersucherabhängigen Varianz der Ergebnisse erfolgte die Durchführung der Echokardiographie gemäß den Empfehlungen zur vollständigen transthorakalen Standard-Untersuchung⁴⁶ durch einen erfahrenen, qualifizierten Untersucher mit einem Sonographiegerät, welches die aktuellsten technischen Anforderungen erfüllte.

Zur Bestimmung der Auswurffraktion ist bei subjektivem Normbefund eine Quantifizierung nach aktuellen Leitlinien nicht zwingend erforderlich.⁴⁶ Dennoch erfolgte diese bei allen Probanden nach der Scheibchensummutationsmethode nach Simpson, da diese als exakteste Methode besonders bei eingeschränkter EF oder bei asymmetrischen Ventrikeln gilt.^{14,45}

Als Limitation unserer echokardiographischen Auswertung ist zu nennen,

dass keine echokardiographischen Untersuchungen vor oder kurz nach Erstimplantation eines Herzschrittmachers durchgeführt wurden, sodass Vergleichsbefunde fehlen. Allerdings wurden die ersten Schrittmacherimplantationen in unserer Studienpopulation im Jahre 1969 durchgeführt. Zu dieser Zeit war die Echokardiographie als Untersuchungsmethode noch nicht verfügbar. Nach bestmöglicher Interpretation der verfügbaren Untersuchungsergebnisse zeigte keiner unserer Patienten zum Zeitpunkt der Implantation Anzeichen einer Herzinsuffizienz.

5.1.4 Kardiale Dyssynchronie

In der Diagnostik der kardialen Dyssynchronie gewinnt die Echokardiographie ebenfalls zunehmend an Bedeutung. Heute hauptsächlich zur Indikationsstellung zur CRT bzw. zur Überprüfung des Resynchronisationseffektes genutzt, ist die klinische Wertigkeit der einzelnen untersuchbaren Parameter zum aktuellen Zeitpunkt jedoch weiterhin kontrovers diskutiert und bedarf weiterer klinischer Evaluation. Auch in Bezug auf den Untersuchungsablauf existiert daher momentan kein etablierter Standard.^{46,68}

In der Vergangenheit wurden besonders in Einzel-Zentrum-Studien multiple Verfahren entwickelt und vorgestellt, unter anderem auch solche mit viel versprechenden Ergebnissen^{69–71}. Im Jahre 2008 erfolgte die Veröffentlichung der PROSPECT-Studie⁷², der bisher größten Multi-Zentrum-Studie zur Untersuchung der Zuverlässigkeit und Effizienz der gängigsten 12 Verfahren zur Dyssynchroniebestimmung um ein Ansprechen auf eine CRT vorherzusagen. Aufgefallen war eine hohe intra- und interindividuelle Variabilität der Untersuchungsergebnisse innerhalb der verschiedenen Verfahren, sodass sich keines für eine klinische Routinebeurteilung ausreichend zeigte⁷².

Daher entschlossen wir uns, zur Bestimmung der intraventrikulären Dyssynchronie, trotz des hohen technischen und personellen Aufwandes, ein Untersuchungsprotokoll von Dreger et al.⁴⁸ anzuwenden, welches in unserer Arbeitsgruppe entwickelt wurde. Wie im Methodenteil erläutert, basiert es auf einer

Kombination etablierter Verfahren und ermöglicht dank intrinsischer Plausibilitätskontrolle eine deutlich reduzierte Inter- und Intraobserver-Variabilität und liefert so eine zuverlässigere Beurteilung der kardialen Dyssynchronie⁴⁸.

5.1.5 Körperliche Leistungsfähigkeit und Spiroergometrie

Spiroergometrische Untersuchungen stellen in der kardiopulmonalen Leistungsdiagnostik den Goldstandard dar, da sie eine Graduierung des Schweregrades der funktionellen Beeinträchtigung sowie eine Objektivierung des Krankheitsprogresses erlaubt^{50, 51, 73} und aussagekräftigere Ergebnisse liefert als indirekte Parameter, wie beispielsweise die maximale Wattanzahl⁷⁴.

Bei herzinsuffizienten Patienten lassen sich spiroergometrisch eine Reihe typischer Charakteristika feststellen⁵¹. Wir konzentrierten uns zur Beurteilung der funktionellen Kapazität auf die Bestimmung des $\dot{V}O_{2\max}$ sowie der AT, da es bei beiden Parametern infolge eines verminderten Herzminutenvolumens zu einer Abnahme kommt⁷⁵. Bei dem $\dot{V}O_{2\max}$ handelt es sich jedoch um einen Wert, welcher nur bei motivierten, leistungsstarken Probanden erreicht werden kann. Daher erhoben wir zusätzlich die AT in Form des $\dot{V}O_{2AT}$. Hierbei handelt es sich um die submaximale Sauerstoffaufnahme an der AT, welche weniger motivationsbeeinflusst und für herzinsuffiziente Patienten leichter zu erreichen ist.⁵⁰

Zur Wahl der Sollwerte ist anzumerken, dass es keine einheitlichen oder verbindlichen Sollwerte gibt⁷⁶, weshalb es wichtig ist, solche nicht unreflektiert zu verwenden. Häufig werden die Überschlagsformeln von Wassermann⁷⁷ in Form der Wassermann Weight-Tabelle oder daraus abgeleitete Formeln anderer Autoren verwendet⁷⁶. Dabei ist es jedoch wichtig zu wissen, dass dessen Normkollektiv aus aktiven oder ehemaligen Hafen- und Werftarbeitern aus Los Angeles bestand, welche überwiegend jung, männlich und übergewichtig waren⁷⁷. Daher entschieden wir uns, zum Vergleich das Normkollektiv von Pothoff et al. und dessen Formel zur Berechnung des $\dot{V}O_2$ heranzuziehen, da seine Studienpopulation ein ausgewogeneres Verhältnis zwischen Männern und Frauen aufwies und auch ältere Probanden bis 70 Jahre einbezogen wurden⁵⁴.

Allerdings wurden sowohl die Messungen in den Arbeitsgruppen um Pothoff als auch um Wassermann auf einem Fahrradergometer durchgeführt^{54, 77}. Wird der $\dot{V}O_2$ auf dem Fahrradergometer erhoben, liegt dieser jedoch 10-20% unter den Werten, welche auf einem Laufbandergometer gemessen wurde^{50, 78, 79}. Dies ist bei der Auswertung und Deutung der Ergebnisse zu berücksichtigen.

Als nachteilig stellte sich das Tragen der Masken und des Mundstückes heraus, da dies von einer unserer Patientinnen als so unangenehm empfunden wurde, dass Beklemmungs- und Erstickungsgefühle vor dem Beginn der Belastung entstanden, sodass eine Untersuchung nicht möglich war. Dieses Phänomen ist in der Literatur bekannt⁸⁰. Durch genaue Beschreibung des Untersuchungsablaufes versuchten wir, das Auftreten dieser Beklemmungsgefühle zu verhindern und bereits in der Ruhephasenmessung eine Gewöhnung an die Maske zu erleichtern. Möglicherweise ist bei sehr ängstlichen Probanden eine noch ausführlichere Erklärung in ruhiger Umgebung oder das Anprobieren einer Maske außerhalb des Untersuchungskontextes hilfreich.

Eine weitere Patientin konnte aufgrund fortgeschrittener Gonarthrose nicht auf dem Laufband-Spiroergometer belastet werden. Hier wäre alternativ die Verwendung eines Armkurbel-Ergometers denkbar gewesen. Insgesamt entschlossen wir uns diese Patientin von der Leistungsdiagnostik auszuschließen.

5.1.6 Bestimmung der Lebensqualität

Wie im Methodikteil bereits erläutert, handelt es sich bei dem MLHFQ um einen standardisierten Fragebogen zur Selbstbeurteilung der Patienten im Bezug auf die aktuell empfunden Auswirkungen von chronischer Herzinsuffizienz. Neben einer guten Reliabilität⁶⁰⁻⁶⁴ und Validität^{61, 63-65} bietet dieser Fragebogen verständlich formulierte Fragen (siehe Tabelle 3.6), welche sich innerhalb weniger Minuten beantworten lassen, wodurch ein hoher Fragebogenrücklauf erleichtert wird. In unserer Studie erzielten wir sogar eine Rücklaufquote von 100%.

5.2 Diskussion der Ergebnisse

5.2.1 Prävalenz der PiCMP

Wie von Yu et al.¹⁵ im Jahre 2009 im Rahmen einer prospektiven, randomisierten Doppelblindstudie publiziert, soll die Prävalenz der PiCMP 12 Monate nach Implantation eines Zweikammer-Schrittmachers bei 9% liegen. Trotz der sehr langen Dauer der rechtsventrikulären Stimulation in unserer Studienpopulation von durchschnittlich $24,6 \pm 6,6$ Jahren, scheint bei einer Prävalenz von 15,4% der Studienpopulation nur jeder 6. Patient von einer PiCMP betroffen zu sein. Bei über die Zeit kumulativ zunehmender rechtsventrikulären Stimulation lassen unsere Ergebnisse im Vergleich eine langsamere Prävalenzzunahme nach dem ersten Jahr vermuten. Auch Thambo et al.³⁹ berichteten über ein Auftreten einer Reduktion des Herzminutenvolumens im Sinne einer PiCMP bei 13% der Patienten bei rechtsventrikulärer Langzeitstimulation ($9,7 \pm 2,9$ Jahre). Jedoch sind die Ergebnisse nicht exakt vergleichbar, da die linksventrikuläre Funktion bei Thambo et al.³⁹ in der mittlerweile weniger verbreiteten Methode des Herzminutenvolumens angegeben wurde. Insgesamt jedoch deuten die beiden letzten Studien sowie unsere Ergebnisse zusammengenommen darauf hin, dass sich eine PiCMP innerhalb eines eher kurzen Zeitraumes manifestiert und trotz andauernder rechtsventrikulärer Stimulation die Teilmenge der betroffenen Patientien nur langsam ansteigt.

Jedoch gibt es insgesamt kaum Daten zur Prävalenz von PiCMP nach rechtsventrikulärer Langzeitstimulation. Dies liegt zum Teil auch daran, dass Herzschrittmacherpatienten nicht notwendigerweise kontinuierlich rechtsventrikulär durch ihren Schrittmacher stimuliert werden und daraus folgend die Zeitfenster, in denen sich eine PiCMP manifestieren kann, stark differieren. Zum anderen leiden Herzschrittmacherpatienten oftmals an Begleiterkrankungen, welche ebenfalls das Entstehen von Kardiomyopathien bzw. linksventrikulärem Umbau begünstigen oder verursachen können, sodass die Differenzierung nach aktuellem Wissensstand nicht erfolgen kann. Darüber hinaus ist die Beurteilung der linksventrikulären Funktion mittels Echokardiographie im Rahmen der allge-

meinen Nachsorgeuntersuchungen nach Schrittmacherimplantation im Regelfall nicht vorgesehen, sodass eventuell bestehende Veränderungen ebenfalls nicht diagnostiziert werden.

5.2.2 Evaluation der elektrokardiographischen Charakteristika bei PiCMP

Im Rahmen unserer Untersuchungen zeigten sich in der Auswertung des Ruhe-EKG keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit erhaltener LVEF und solchen mit PiCMP, sodass uns das Ruhe-EKG keinen Anhalt lieferte diese Patienten zu unterscheiden. Dies war zu erwarten, da jede ventrikuläre Stimulation den elektrischen und mechanischen Aktivierungsablauf stört²², und linksschenkelblockartige Veränderungen bedingt^{23,24}.

5.2.3 Evaluation der echokardiographischen Charakteristika bei PiCMP

Definitionsgemäß zeigten Patienten mit PiCMP eine $LVEF \leq 45\%$ und präsentierten somit erwartungsgemäß eine statistisch hochsignifikant niedrigere LVEF im Vergleich zur übrigen Studienpopulation (siehe Tabelle 4.3 und Abbildung 4.3). Bereits in der visuellen Einschätzung der Myokardkinetik fiel dazu passend bei allen Patienten mit PiCMP eine hypokinetische Bewegungsstörung auf (siehe Abbildung 4.5).

Weiterhin zeigte sich der LVEDD bei Patienten mit PiCMP statistisch hochsignifikant erhöht. Diese Erhöhung entspricht einer grenzwertigen LV Dilatation und ist als ein Anzeichen des LV *remodeling* zu interpretieren, wie bereits durch Oosterhout et al. im caninen Modell nachgewiesen wurde³². Auch Thambo et al. beobachteten eine deutliche Zunahme des Anteils an Patienten mit LV Dilatation von prä implantationem 13% auf 57% nach RV Langzeitstimulation³⁹. Passend zu der Theorie der dilatativen Umbauvorgänge des Myokards durch RV Langzeitstimulation, wurde bei Patienten mit kongenitalem AV-Block III. Grades im Langzeitverlauf nach Schrittmacherimplantation ein vermehrtes Auftreten von dilatativen Kardiomyopathien beobachtet⁸¹. Bei diesem Vergleich ist

jedoch zu beachten, dass bei kongenitalen AV-Blöcken ebenfalls ein die Pathogenese beeinflussendes Autoantikörpergeschehen vorliegen kann⁸¹.

Interessanterweise war bei unseren Patienten die PiCMP weder mit linksventrikulärer Hypertrophie noch mit linksatrialer Dilatation assoziiert, welche in der Literatur ebenfalls vorbeschrieben waren^{32,39}. Dieser Befund könnte in der geringen Größe unseres Patientenkollektivs begründet sein, obwohl Thambo et al. eine ähnlich große Population untersuchten³⁹.

5.2.4 Evaluation der kardialen Dyssynchronie bei PiCMP

In zwei aktuellen Studien wurde deutlich, dass die PiCMP durch biventrikuläre Stimulation verhindert werden kann, oder sich unter dieser zumindest teilweise reversibel zeigt^{13,15}. Dies deutet darauf hin, dass die kardiale Dyssynchronie in der Pathogenese der PiCMP eine zentrale Rolle einnimmt.

Diese Annahme wird durch unsere Ergebnisse, welche auf einen höheren Grad an intraventrikulärer Dyssynchronie bei Patienten mit PiCMP hinweisen, unterstützt. Die Auswertung der längsten LV intraventrikulären Verzögerung zeigte eine statistisch signifikant kürzere Verzögerung um 42% bei Patienten mit erhaltener LVEF im Vergleich zu Patienten mit PiCMP (siehe Tabelle 4.4). Auch Thambo et al. konnten ein zunehmendes Ausmaß an intraventrikulärer Dyssynchronie durch RV Stimulation per TDI nachweisen³⁹. Zusätzlich wiesen PiCMP Patienten in unserer Studie doppelt so viele asynchrone Segmente auf als solche mit erhaltener LVEF (siehe Abbildung 4.7). Diese Ergebnisse zusammen genommen, lassen eine Beteiligung der intraventrikulären Dyssynchronie an der Pathogenese der PiCMP vermuten. Insgesamt zeigten jedoch nicht nur alle Patienten mit PiCMP Anzeichen von intraventrikulärer Dyssynchronie, sondern auch 63,6% der Patienten mit erhaltener LVEF. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass durch RV Herzschrittmacherstimulation ausgelöste kardiale Dyssynchronie nicht zwangsläufig zu der Entstehung einer PiCMP führt.

Die durchschnittliche interventrikuläre mechanische Verzögerung war in beiden Gruppen, wie in Tabelle 4.4 ersichtlich, nahezu identisch. Dementspre-

chend unterschied sich ebenfalls der prozentuale Anteil an interventrikulärer Dyssynchronie nicht statistisch signifikant. Diese Ergebnisse könnten ein Hinweis darauf sein, dass die interventrikuläre Dyssynchronie nicht oder weniger wahrscheinlich zur Pathogenese einer PiCMP beiträgt, sondern eher die intra-ventrikulärer Dyssynchronie. Thambo et al. wiesen jedoch, genau wie unsere Arbeitsgruppe durch Bestimmung des IVMD, eine zunehmende interventrikuläre Dyssynchronie durch RV Langzeitstimulation nach³⁹. Im Unterschied zu unserer Studie erfolgte jedoch der Vergleich zu einer gesunden Probandengruppe und nicht die Differenzierung der RV Langzeitstimulierten Patienten nach kardialer Auswurfleistung, sodass Schlussfolgerungen zur pathogenetischen Beteiligung der interventrikulärer Dyssynchronie nicht gezogen werden sollten.

5.2.5 Auswirkungen der PiCMP auf die körperliche Leistungsfähigkeit

Zur Objektivierung der körperlichen Leistungsfähigkeit erfolgte die spiroergometrische Untersuchung. Als bemerkenswert ist hervorzuheben, dass alle Probanden den $\dot{V}O_{2\max}$ erreichten. Das allein spricht für eine sehr gute Motivation bei der Belastungsdiagnostik und eine insgesamt gut erhaltene Leistungsfähigkeit. Die maximale Sauerstoffaufnahme war sowohl absolut, als auch bezogen auf den altersentsprechenden Sollwert in der Gruppe mit PiCMP niedriger als bei Probanden mit erhaltener LVEF (siehe Tabelle 4.5). Jedoch ergab sich hier nur ein statistisch nicht signifikanter Trend. Hier würde eine Untersuchung an einer größeren Studienpopulation womöglich statistisch belastbarere Ergebnisse liefern. In beiden Gruppen entspricht die absolute maximale Sauerstoffaufnahme einer erhaltenen kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit. Darüber hinaus kann man im Rahmen der prognostischen Beurteilung einer chronischen Herzinsuffizienz bei einer maximalen Sauerstoffaufnahme von $\geq 18 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kgKG}^{-1}$ von einem niedrigen Risiko sprechen, innerhalb der nächsten Monate an den Folgen einer Herzinsuffizienz zu versterben⁸².

Im Vergleich des $\dot{V}O_{2\max}$ mit der geschlechts- und altersentsprechenden Vergleichsgruppe (siehe Abbildung 4.9) erscheint die körperliche Belastbarkeit bei

Probanden mit erhaltener LVEF und Probanden mit PiCMP eher überdurchschnittlich. Dies liegt, wie eingangs in der Methodenkritik erläutert, an der Verwendung einer Vergleichsgruppe, welche auf einem Fahrradspiroergometer getestet wurde, sodass die relative Leistung hier etwa 10-20% zu hoch eingeschätzt wurde^{50, 78, 79}.

Die Interpretation des $\dot{V}O_{2AT}$ (siehe Abbildung 4.8) verhält sich analog der des $\dot{V}O_{2max}$.

5.2.6 Auswirkungen der PiCMP auf die Lebensqualität

Alle Patienten gaben an, während ihrer Alltagsaktivitäten nicht unter Beschwerden einer Herzinsuffizienz zu leiden. Daher wurden alle Patienten mit erhaltener LVEF und mit PiCMP nach NYHA als Stadium I klassifiziert. Hier wird deutlich, dass die klinisch tagtäglich angewendete Einteilung an dieser Stelle die von einer PiCMP betroffenen Patienten nicht zu identifizieren vermochte. Dies war jedoch zu erwarten, da auftretende bzw. empfundene Symptome schlecht mit dem Schweregrad einer Herzinsuffizienz korrelieren^{82, 83}.

Für eine detailliertere Abschätzung der aktuell empfundenen Lebensqualität erhoben wir den MLHFQ. Obwohl sich Patienten mit PiCMP beeinträchtiger fühlten als solche mit erhaltener LVEF (siehe Abbildung 4.10), konnte kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden. Selbiges gilt für die errechneten Subscores für die körperliche Leistungsfähigkeit und das emotionale Befinden (siehe ebenfalls Abbildung 4.10). Eine Patientin mit PiCMP gab eine deutliche Beeinträchtigung der Lebensqualität an, welche durch die NYHA Klassifizierung nicht erfasst wurde, weshalb die Gruppe der Patienten mit PiCMP eine größere individuelle Streuung aufwies. Insgesamt gilt auch bei der Beurteilung dieser MLHFQ-Ergebnisse die Dissoziation von Symptomatik und myokardialer Dysfunktion zu beachten⁸². Jedoch ermöglicht der MLHFQ differenziertere Aussagen als die einfache NYHA Einteilung, weswegen eine Untersuchung an einer größeren Studienpopulation möglicherweise zu signifikanten Unterschieden in der empfundenen Lebensqualität bei PiCMP führen könnte.

5.2.7 Auswirkungen der PiCMP auf die Mortalitätsrate

Wichtig ist, dass die Mortalitätsanalyse von 88 Herzschrittmacherpatienten nach einem mittleren Follow-up von $19,0 \pm 5,8$ Jahren nur einen kardial bedingten Tod identifizieren konnte. Ob dieser Todesfall durch eine PiCMP verursacht wurde, bleibt unklar, da für diesen Patienten keine Informationen über die LV Funktion verfügbar sind. Unter der Annahme, der Patient sei an den Folgen einer PiCMP verstorben, spräche dies immer noch für eine sehr niedrige Mortalitätsrate von ca. 1%.

5.3 Schlussfolgerungen

In unserer Patienten-Kohorte mit durchschnittlich $24,6 \pm 6,6$ Jahren RV Langzeitstimulation ergab sich eine Prävalenz der PiCMP von 15,4%. Da Yu et al. eine Prävalenz von 9% ein Jahr nach Herzschrittmacherimplantation beobachteten, spricht dies für eine langsamere Prävalenzzunahme nach dem ersten Jahr. Darüber hinaus zeigen unsere Daten, dass die durch RV Stimulation ausgelöste intraventrikuläre, aber nicht die interventrikulären Dyssynchronie zur Pathogenese der PiCMP beiträgt. In der körperlichen Leistungsdiagnostik sowie bei der Beurteilung der Lebensqualität ergaben sich statistisch nicht signifikante Trends in Richtung einer stärkeren Beeinträchtigung bei Patienten mit PiCMP. Des Weiteren ergab sich eine sehr niedrige Mortalitätsrate von ca. 1%.

Aufgrund der niedrigen, jedoch relevanten, Prävalenz und niedrigen Mortalität von PiCMP auch nach RV Langzeitstimulation, schlussfolgern wir, dass eine Implantation von CRT-Geräten bei allen Patienten mit höhergradigem AV-Block und Freiheit von strukturellen Herzerkrankungen nicht gerechtfertigt ist. Aufgrund der möglichen klinischen Beeinträchtigung empfehlen wir die routinemäßige echokardiographische Beurteilung der LVEF ein Jahr nach Herzschrittmacherimplantation um Patienten mit PiCMP für ein Upgrade auf ein CRT-Gerät zu identifizieren.

Literaturverzeichnis

- [1] Zoob M, Smith KS. The aetiology of complete heart-block. *Br Med J* 1963; 2:1149–1153.
 - [2] Harris A, Davies M, Redwood D, Leatham A, Siddons H. Aetiology of chronic heart block. a clinico-pathological correlation in 65 cases. *Br Heart J* 1969;31:206–218.
 - [3] Narula OS, Scherlag BJ, Javier RP, Hildner FJ, Samet P. Analysis of the a-v conduction defect in complete heart block utilizing his bundle electrograms. *Circulation* 1970;41:437–448.
 - [4] Vardas PE, Auricchio A, Blanc JJ, et al. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. the task force for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy of the european society of cardiology. developed in collaboration with the european heart rhythm association. *Europace* 2007;9:959–998.
 - [5] Bolz A. Herzschrittmachersysteme. In: *Medizintechnik: Verfahren-Systeme-Informationsverarbeitung*, Kramme R, ed., 4th ed. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2011 629–644.
 - [6] Morschhäuser D, Fischer W, Jakob M. *Praxis der Herzschrittmacher-Nachsorge: Grundlagen, Funktionen, Kontrolle, Optimierung, Troubleshooting*. 1st ed. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2011 1–39.
 - [7] Bernstein AD, Daubert JC, Fletcher RD, et al. The revised naspe/bpeg generic code for antibradycardia, adaptive-rate, and multisite pacing. north american society of pacing and electrophysiology/british pacing and electrophysiology group. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002;25:260–264.
-

-
- [8] Markewitz A. [annual report 2009 of the german cardiac pacemaker registry: Federal section pacemaker and aqua - institute for applied quality improvement and research in health ltd]. *Herzschriltmacherther Elektrophysiol* 2011;22:259–280.
- [9] Parsonnet V, Escher DJ, Furman S, et al. Indications for dual-chamber pacing. *Pacing Clin Electrophysiol* 1984;7:318–319.
- [10] Parsonnet V, Crawford CC, Bernstein AD. The 1981 united states survey of cardiac pacing practices. *J Am Coll Cardiol* 1984;3:1321–1332.
- [11] Richardson P, McKenna W, Bristow M, et al. Report of the 1995 world health organization/international society and federation of cardiology task force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Circulation* 1996;93:841–842.
- [12] Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the european society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J* 2008; 29:270–276.
- [13] Nazeri A, Massumi A, Rasekh A, Saeed M, Frank C, Razavi M. Cardiac resynchronization therapy in patients with right ventricular pacing-induced cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2010;33:37–40.
- [14] Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. 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;18:1440–1463.
- [15] Yu CM, Chan JYS, Zhang Q, et al. Biventricular pacing in patients with bradycardia and normal ejection fraction. *N Engl J Med* 2009;361:2123–2134.
-

-
- [16] Sweeney MO, Hellkamp AS. Heart failure during cardiac pacing. *Circulation* 2006;113:2082–2088.
- [17] O’Keefe JH, Abuissa H, Jones PG, et al. Effect of chronic right ventricular apical pacing on left ventricular function. *Am J Cardiol* 2005;95:771–773.
- [18] Sweeney MO, Hellkamp AS, Ellenbogen KA, et al. Adverse effect of ventricular pacing on heart failure and atrial fibrillation among patients with normal baseline qrs duration in a clinical trial of pacemaker therapy for sinus node dysfunction. *Circulation* 2003;107:2932–2937.
- [19] Thackray SDR, Witte KKA, Nikitin NP, Clark AL, Kaye GC, Cleland JGF. The prevalence of heart failure and asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in a typical regional pacemaker population. *Eur Heart J* 2003;24:1143–1152.
- [20] Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, et al. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the dual chamber and vvi implantable defibrillator (david) trial. *JAMA* 2002; 288:3115–3123.
- [21] Curtis JP, Sokol SI, Wang Y, et al. The association of left ventricular ejection fraction, mortality, and cause of death in stable outpatients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:736–742.
- [22] Wiggers C. The muscular reaction of the mammalian ventricles to artificial surface stimuli. *Am J Physiol* 1925;73:346–378.
- [23] Prinzen FW, Peschar M. Relation between the pacing induced sequence of activation and left ventricular pump function in animals. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002;25:484–498.
- [24] Vassallo JA, Cassidy DM, Miller JM, Buxton AE, Marchlinski FE, Josephson ME. Left ventricular endocardial activation during right ventricular pacing: effect of underlying heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:1228–1233.
-

-
- [25] Prinzen FW, Hunter WC, Wyman BT, McVeigh ER. Mapping of regional myocardial strain and work during ventricular pacing: experimental study using magnetic resonance imaging tagging. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:1735–1742.
- [26] Prinzen FW, Augustijn CH, Arts T, Allessie MA, Reneman RS. Redistribution of myocardial fiber strain and blood flow by asynchronous activation. *Am J Physiol* 1990;259:H300–H308.
- [27] Delhaas T, Arts T, Prinzen FW, Reneman RS. Regional fibre stress-fibre strain area as an estimate of regional blood flow and oxygen demand in the canine heart. *J Physiol* 1994;477 (Pt 3):481–496.
- [28] Choy AM, Su HHM, Elder DHJ, et al. Right ventricular pacing impairs endothelial function in man. *Europace* 2011;13:853–858.
- [29] Yeboah J, Crouse JR, Hsu FC, Burke GL, Herrington DM. Brachial flow-mediated dilation predicts incident cardiovascular events in older adults: the cardiovascular health study. *Circulation* 2007;115:2390–2397.
- [30] Gokce N, Keaney JF, Hunter LM, et al. Predictive value of noninvasively determined endothelial dysfunction for long-term cardiovascular events in patients with peripheral vascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1769–1775.
- [31] Targonski PV, Bonetti PO, Pumper GM, Higano ST, Holmes DR, Lerman A. Coronary endothelial dysfunction is associated with an increased risk of cerebrovascular events. *Circulation* 2003;107:2805–2809.
- [32] van Oosterhout MF, Prinzen FW, Arts T, et al. Asynchronous electrical activation induces asymmetrical hypertrophy of the left ventricular wall. *Circulation* 1998;98:588–595.
- [33] Manolis AS. The deleterious consequences of right ventricular apical pacing: time to seek alternate site pacing. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006; 29:298–315.
-

-
- [34] Occhetta E, Bortnik M, Magnani A, et al. Prevention of ventricular desynchronization by permanent para-hisian pacing after atrioventricular node ablation in chronic atrial fibrillation: a crossover, blinded, randomized study versus apical right ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1938–1945.
- [35] 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;12:767–772.
- [36] Witte KKA, Pipes RR, Nanthakumar K, Parker JD. Biventricular pacemaker upgrade in previously paced heart failure patients—improvements in ventricular dyssynchrony. *J Card Fail* 2006;12:199–204.
- [37] Abraham WT. Cardiac resynchronization therapy. *Prog Cardiovasc Dis* 2006;48:232–238.
- [38] Taylor J. Focused update of the esc guidelines on device therapy in heart failure. *Eur Heart J* 2010;31:2559–2560.
- [39] Thambo JB, Bordachar P, Garrigue S, et al. Detrimental ventricular remodeling in patients with congenital complete heart block and chronic right ventricular apical pacing. *Circulation* 2004;110:3766–3772.
- [40] León AR, Abraham WT, Curtis AB, et al. Safety of transvenous cardiac resynchronization system implantation in patients with chronic heart failure: combined results of over 2,000 patients from a multicenter study program. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:2348–2356.
- [41] Boriani G, Biffi M, Martignani C, et al. Is cardiac resynchronization therapy cost-effective? *Europace* 2009;11 Suppl 5:v93–v97.
- [42] van Veldhuisen DJ, Maass AH, Priori SG, et al. Implementation of device therapy (cardiac resynchronization therapy and implantable cardioverter defibrillator) for patients with heart failure in europe: changes from 2004 to 2008. *Eur J Heart Fail* 2009;11:1143–1151.
-

-
- [43] World Medical Association I. Declaration of helsinki. ethical principles for medical research involving human subjects. *J Indian Med Assoc* 2009; 107:403–405.
- [44] Bortz J. Statistik: für Human- und Sozialwissenschaftler (Springer-Lehrbuch) (German Edition). Springer, 2004.
- [45] Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, et al. Acc/aha/ase 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography: summary article: a report of the american college of cardiology/american heart association task force on practice guidelines (acc/aha/ase committee to update the 1997 guidelines for the clinical application of echocardiography). *Circulation* 2003;108:1146–1162.
- [46] Buck T, Breithardt OA, Faber L, et al. Manual zur indikation und durchführung der echokardiographie. *Clinical Research in Cardiology Supplements* 2009;4:3–51.
- [47] Cazeau S, Bordachar P, Jauvert G, et al. Echocardiographic modeling of cardiac dyssynchrony before and during multisite stimulation: a prospective study. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003;26:137–143.
- [48] Dreger H, Borges AC, Ismer B, et al. A modified echocardiographic protocol with intrinsic plausibility control to determine intraventricular asynchrony based on tdi and tsi. *Cardiovasc Ultrasound* 2009;7:46.
- [49] Borges AC, Kivelitz D, Walde T, et al. Apical tissue tracking echocardiography for characterization of regional left ventricular function: comparison with magnetic resonance imaging in patients after myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr* 2003;16:254–262.
- [50] Fleg JL, Piña IL, Balady GJ, et al. Assessment of functional capacity in clinical and research applications: An advisory from the committee on exercise, rehabilitation, and prevention, council on clinical cardiology, american heart association. *Circulation* 2000;102:1591–1597.
-

-
- [51] Wonisch M, Fruhwald F, Hofmann P, et al. Spiroergometrie in der kardiologie - klinische anwendungsmöglichkeiten. *J Kardiol* 2003;10:440–446.
- [52] Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, et al. Exercise standards for testing and training: a statement for healthcare professionals from the american heart association. *Circulation* 2001;104:1694–1740.
- [53] Rowell LB. Muscle blood flow in humans: how high can it go? *Med Sci Sports Exerc* 1988;20:S97–103.
- [54] Pothoff G, Winter U, Wassermann K, Jäkel D, Steinbach M. [ergospirometric studies of normal probands for an unsteady-state increment test program]. *Z Kardiol* 1994;83:116–123.
- [55] Katz A, Sahlin K. Regulation of lactic acid production during exercise. *J Appl Physiol* 1988;65:509–518.
- [56] Wasserman K. Determinants and detection of anaerobic threshold and consequences of exercise above it. *Circulation* 1987;76:VI29–VI39.
- [57] Wasserman K, Beaver WL, Whipp BJ. Gas exchange theory and the lactic acidosis (anaerobic) threshold. *Circulation* 1990;81:II14–II30.
- [58] Beaver WL, Lamarra N, Wasserman K. Breath-by-breath measurement of true alveolar gas exchange. *J Appl Physiol* 1981;51:1662–1675.
- [59] Rector TS, Kubo SH, Cohn JN. Patients' self-assessment of their congestive heart failure. part 2: content, reliability and validity of a new measure, the minnesota living with heart failure questionnaire. *Heart Failure* 1987; 3:198–209.
- [60] Rector TS, Carson PE, Anand IS, et al. Assessment of long-term effects of irbesartan on heart failure with preserved ejection fraction as measured by the minnesota living with heart failure questionnaire in the i-preserve trial. *Circ Heart Fail* 2012;.
- [61] Bennett SJ, Oldridge NB, Eckert GJ, et al. Comparison of quality of life measures in heart failure. *Nurs Res* 2003;52:207–216.
-

- [62] Riegel B, Moser DK, Glaser D, et al. The minnesota living with heart failure questionnaire: sensitivity to differences and responsiveness to intervention intensity in a clinical population. *Nurs Res* 2002;51:209–218.
- [63] Gorkin L, Norvell NK, Rosen RC, et al. Assessment of quality of life as observed from the baseline data of the studies of left ventricular dysfunction (solvd) trial quality-of-life substudy. *Am J Cardiol* 1993;71:1069–1073.
- [64] Rector TS, Cohn JN. Assessment of patient outcome with the minnesota living with heart failure questionnaire: reliability and validity during a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pimobendan. pimobendan multicenter research group. *Am Heart J* 1992;124:1017–1025.
- [65] Wilson JR, Rayos G, Yeoh TK, Gothard P. Dissociation between peak exercise oxygen consumption and hemodynamic dysfunction in potential heart transplant candidates. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:429–435.
- [66] McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, et al. Esc guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 of the european society of cardiology. developed in collaboration with the heart failure association (hfa) of the esc. *Eur Heart J* 2012;33:1787–1847.
- [67] Schuetz GM, Zacharopoulou NM, Schlattmann P, Dewey M. Meta-analysis: noninvasive coronary angiography using computed tomography versus magnetic resonance imaging. *Ann Intern Med* 2010;152:167–177.
- [68] Gorcsan J 3rd, Abraham T, Agler DA, et al. Echocardiography for cardiac resynchronization therapy: recommendations for performance and reporting—a report from the american society of echocardiography dys-synchrony writing group endorsed by the heart rhythm society. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:191–213.
- [69] Bax JJ, Bleeker GB, Marwick TH, et al. Left ventricular dyssynchrony predicts response and prognosis after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1834–1840.
-

-
- [70] Yu CM, Bax JJ, Monaghan M, Nihoyannopoulos P. Echocardiographic evaluation of cardiac dyssynchrony for predicting a favourable response to cardiac resynchronisation therapy. *Heart* 2004;90 Suppl 6:vi17–vi22.
- [71] Yu CM, Gorcsan J 3rd, Bleeker GB, et al. Usefulness of tissue doppler velocity and strain dyssynchrony for predicting left ventricular reverse remodeling response after cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2007;100:1263–1270.
- [72] Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, et al. Results of the predictors of response to crt (prospect) trial. *Circulation* 2008;117:2608–2616.
- [73] Gibbons RJ, Balady GJ, Beasley JW, et al. Acc/aha guidelines for exercise testing: executive summary. a report of the american college of cardiology/american heart association task force on practice guidelines (committee on exercise testing). *Circulation* 1997;96:345–354.
- [74] Solal AC, Chabernaud JM, Gourgon R. Comparison of oxygen uptake during bicycle exercise in patients with chronic heart failure and in normal subjects. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:80–85.
- [75] Farr MJ, Lang CC, Lamanca JJ, et al. Cardiopulmonary exercise variables in diastolic versus systolic heart failure. *Am J Cardiol* 2008;102:203–206.
- [76] Lehnigk B, Kroidl R, Schwarz S. *Kursbuch Spiroergometrie*. Thieme Georg Verlag, 2006.
- [77] Hansen JE, Sue DY, Wasserman K. Predicted values for clinical exercise testing. *Am Rev Respir Dis* 1984;129:S49–S55.
- [78] Myers J, Buchanan N, Walsh D, et al. Comparison of the ramp versus standard exercise protocols. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:1334–1342.
- [79] Hermansen L, Saltin B. Oxygen uptake during maximal treadmill and bicycle exercise. *J Appl Physiol* 1969;26:31–37.
-

-
- [80] Racca F, Appendini L, Gregoretto C, et al. Effectiveness of mask and helmet interfaces to deliver noninvasive ventilation in a human model of resistive breathing. *J Appl Physiol* 2005;99:1262–1271.
- [81] Udink ten Cate FE, Breur JM, Cohen MI, et al. Dilated cardiomyopathy in isolated congenital complete atrioventricular block: early and long-term risk in children. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1129–1134.
- [82] Remme WJ, Swedberg K, TFFtD, Treatment of Chronic Heart Failure ESoC. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001;22:1527–1560.
- [83] Marantz PR, Tobin JN, Wassertheil-Smoller S, et al. The relationship between left ventricular systolic function and congestive heart failure diagnosed by clinical criteria. *Circulation* 1988;77:607–612.
-

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Katja Mäthner, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Evaluation der rechtsventrikulären schrittmacherinduzierten Kardiomyopathie nach mindestens 15 Jahren kontinuierlicher rechtsventrikulärer Stimulation bei Patienten ohne strukturelle Herzerkrankung“ 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) 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/der Betreuer/in, 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.“

Berlin, den 17. Januar 2014

Unterschrift

Anteilerklärung an erfolgten Publikationen

Katja Mäthner hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: [Henryk Dreger, Katja Maethner, Hansjürgen Bondke, Gert Baumann and Christoph Melzer], [Pacing-induced cardiomyopathy in patients with right ventricular stimulation for ≥ 15 years], [Europace], [2012]

Beitrag im Einzelnen: Der Anteil von Katja Mäthner an der Publikation bestand in der selbstständigen Erfassung der Daten sowie in der partiellen Auswertung der Ergebnisse und deren kritischen Analyse innerhalb der Diskussion als Mitglied der wissenschaftlichen Arbeitsgruppe von PD. Dr. med. Melzer.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift der Doktorandin

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

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

Katja Mäthner

Publikationsliste

Publikationen

Henryk Dreger, Katja Maethner, Hansjürgen Bondke, Gert Baumann, and Christoph Melzer. Pacing-induced cardiomyopathy in patients with right ventricular stimulation for >15 years. *Europace*, 14(2):238–242, Feb 2012.