

Aus der
Medizinischen Poliklinik Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität
München
Direktor: Prof. Dr. med. Martin Reincke

Verminderung des rechtsventrikulären Stimulationsanteils bei Patienten mit
Sinusknotenerkrankung und intermittierender AV-Blockierung:
der AAISafeR[®]-Modus im Langzeitverlauf

Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu
München

vorgelegt von
Diana Zazano Franck
aus
München
2011

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Volker Klauss

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Stefan Kääh

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Sebastian Schmieder

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h. c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 09.06.2011

Inhaltsverzeichnis		Seite
1.	Einleitung	8
1.1	Der Weg zum Herzschrittmacher	8
1.2	Sinusknotenerkrankung	11
1.2.1	Definition der Sinusknotenerkrankung	11
1.2.2	Epidemiologie und Ätiologie der Sinusknotenerkrankung	11
1.2.3	Pathophysiologie der Sinusknotenerkrankung	13
1.3	Atrioventrikuläre Blockierungen	14
1.3.1	Definition der AV-Blockierungen	14
1.3.2	Epidemiologie und Ätiologie der AV-Blockierungen	15
1.3.3	Pathophysiologie der AV-Blockierungen	15
1.4	Schrittmacherprogrammierung zur Behandlung von Sinusknoten- erkrankung und AV-Blockierungen	16
1.4.1	Ein- und Zweikammerschrittmacher bei Sinusknotenerkrankung	16
1.4.2	Ein- und Zweikammerschrittmacher bei AV-Blockierungen	17
1.4.3	Schrittmachersyndrom	17
1.5	Schrittmachersysteme	18
1.5.1	Medtronic MVP [®]	18
1.5.2	Biotronik VP-Supression [®]	19
1.5.3	ELA Medical AAISafeR [®] und SafeR [®]	20
1.6	Ziel der vorliegenden Arbeit	22
2.	Patienten und Methoden	24
2.1	Patientenkollektiv	24
2.2	Diagnostik	24
2.3	Programmierung	25
2.4	Nachsorge und Nachkontrolle	26

2.5	Statistiken	27
3.	Ergebnisse	28
3.1	Patientencharakteristika des Studienkollektivs	28
3.2	Definition des Studienkollektivs	29
3.3	Beobachtungszeitraum	28
3.4	Auswertung der Schrittmacherdaten	30
3.4.1	Rechtsventrikuläre Stimulation	31
3.4.2	Vorhofflimmern	33
3.4.3	Atrioventrikuläre Blockierungen bei Sinusknotenerkrankung	34
3.4.4	Ejektionsfraktion	34
3.4.5	Umschaltungen AAI → DDD	35
3.4.6	Umschaltungen DDD → DDI wegen Vorhofflimmern (Mode Switch)	36
3.5	Begleitmedikation	36
3.6	Komplikationen	38
4.	Diskussion	39
4.1	Reduktion des RV-Stimulationsanteils unter AAISafeR®	39
4.1.1	Vorhofflimmern	44
4.1.2	Atrioventrikuläre Blockierungen bei Sinusknotenerkrankung	47
4.1.3	KHK, arterielle Hypertonie, Myokardinfarkt, Synkope und Herzinsuffizienz	49
4.1.4	Ejektionsfraktion	50
4.1.5	Begleitmedikation	51
4.2	Auswirkungen der RV-Stimulation	51
4.2.1	Hämodynamische Kurzzeiteffekte	51
4.2.2	Hämodynamische Langzeiteffekte	52
4.2.3	Ventrikuläre Asynchronie	52
4.2.4	Rechtsventrikuläre Langzeitstimulation und Herzinsuffizienz	53

4.3	Neue Schrittmacheralgorithmen zur Vermeidung von RV-Stimulation	54
4.3.1	MVP® (Medtronic)	54
4.3.2	VP-Supression® (Biotronik)	55
4.3.3	AAISafeR® (Ela Medical)	55
4.3.4	Gefahr von Arrhythmien	56
4.4	Alternative Sodenpositionen	57
4.5	Kardiale Resynchronisationstherapie (CRT)	58
4.6	Limitationen	59
5.	Zusammenfassung	60
6.	Literaturverzeichnis	61
7.	Anhang	72
7.1	Danksagung	72

Abkürzungen

AAI	Vorhofschrittmacher (vgl. NASPE Code)
AAISafeR [®]	Schrittmacherstimulationsart in AAI-Betrieb bei ständiger Überwachung der ventrikulären Aktivität, bei Auftreten eines AV-Blocks Umschaltung in DDD-Betrieb
AV	Atrioventrikular
AVB	Atrioventrikuläre Blockierung / Atrioventrikularblock
BTS	Bradykardie-Tachykardie-Syndrom: Bradykardie und mindestens eine dokumentierte Episode einer ventrikulären Tachykardie
CTOPP	Canadian Trial Of Physiologic Pacing
DAVID	The Dual Chamber And VVI Implantable Defibrillator Trial
DANPACE	Danish Multicenter Randomized Study On Atrial Inhibited Versus Dual-Chamber Pacing In Sick Sinus Syndrome
DDDamc	Durch Schrittmacher gemitteltes und optimal eingestelltes AV-Delay
DDD	Zweikammerschrittmacher (vgl. NASPE Code)
ELT	Endless-Loop Tachycardia
EKG	Elektrokardiogramm
ICD	Implantierbarer Cardioverter-Defibrillator
KHK	Koronare Herzkrankheit
LA	Linkes Atrium
LV	Linker Ventrikel
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MOST	Mode Selection Trial In Sinus-Node Dysfunction
MVP [®]	Managed Ventricular Pacing
NYHA	New York Heart Association
PASE	Pacemaker Selection in the Elderly Trial
PMT	Pacemaker-Mediated Tachycardia
RV	Rechter Ventrikel
SAVE-PACe	Search AV-Extension For Promoting Atrioventricular Conduction
SSS	Sick Sinus Syndrome
TIA	Transient Ischemic Attack
UKG	Echokardiogramm

UKPACE	United Kingdom Pacing And Cardiovascular Events
VDD	Einkammerschrittmacher (vgl. NASPE Code)
VHF	Vorhofflimmern
VVI	Einkammerschrittmacher (vgl. NASPE Code)

1. Einleitung

“The heart had stopped while it appeared to be perfectly capable of continued function. An electrical impulse had the same effect as a poke. Perhaps all the cold heart needed was a pacemaker. What a fascinating idea!”¹⁴ (Wilfred G. Bigelow, MD)

1.1 Der Weg zum Herzschrittmacher

Als 1628 der englische Anatom William Harvey die Anatomie des Herzens, seine Bewegungsabläufe und den Umlauf des Blutes im menschlichen Körper genau beschrieb, eröffnete er der Wissenschaft ein bisher ungeklärtes Gebiet der Medizin. Es war die Lehre vom Herzen, seinen Funktionsstörungen und Erkrankungen, kurz Kardiologie.

Es vergingen mehr als 250 Jahre, bis der englische Physiologe Augustus Waller 1887 das erste Mal die Aktionsströme des Herzens ableitete. 1903 wies der niederländische Arzt Willem Einthoven diese mittels des Saitengalvanometers nach, zeichnete sie auf und etablierte damit das Elektrokardiogramm, das bis heute als unerlässliche Untersuchungsmethode für Rhythmusstörungen des Herzens gilt.

Um 1900 entdeckten englische Ärzte das Erregungsleitungssystem des Herzens: ein System aus spezialisierten Muskelzellen, in dem rhythmische Erregungen entstehen, sich ausbreiten und durch Kontraktion und Pumpleistung die Herz tätigkeit bewirken. Der schottische Anatom Arthur Keith und der englische Physiologe Martin Flack berichteten 1907 erstmals über den Sinusknoten als primären Schrittmacher. Der Tawara-Knoten, benannt nach einem japanischen Pathologen, ist bekannt als AV-Knoten und wird als sekundärer Rhythmusgeber bezeichnet. Als tertiärer Rhythmusgeber wird das His-Bündel nach einem Berliner Anatom bezeichnet, welches auch Fasciculus atrioventricularis genannt wird. Bei einem etwaigen Ausfall des primären Schrittmacherzentrums werden in aller Regel sekundäre (auf Ebene des AV-Knotens) oder tertiäre Schrittmacherzentren aus dem Kammermyokard aktiv. Diese sogenannten Ersatzrhythmen weisen eine niedrigere Frequenz als der Sinusknoten auf und sind relativ instabil.

Die Medizin verdankt es dem Forschungsgeist oben genannter Ärzte, dass sie heute in der Lage ist, eine eindeutige Diagnose kardialer Erkrankungen zu stellen. Denn ohne Kenntnisse über das Erregungsleitungssystem des Herzens wären bradykarde und tachykarde kardiale Arrhythmien auch heute noch nicht behandelbar.

Bereits 1846 wurden so zum Beispiel durch die irischen Ärzte Robert Adams und William Stokes die nach ihnen benannten Adams-Stokes-Anfälle exakt beschrieben: infolge länger dauernder verminderter Herzleistung durch extreme Bradykardie kommt es zu einer Minderperfusion des Gehirns mit daraus folgenden synkopalen Anfällen. Trotz dieser genauen Kenntnis konnten die Ärzte die Erkrankung nicht behandeln. Es fehlte ihnen das Wissen, wie man einen künstlichen Reiz am Herzen appliziert, um eine Rhythmisierung und physiologische Herztätigkeit zu erreichen und dadurch eine lebensbedrohliche Minderdurchblutung des Gehirns zu beheben.

Der Engländer W. H. Walshe regte 1862 die Diskussion um die künstliche Reizapplikation an, aber erst 60 Jahre später war ein Gerät konstruiert, das sich zur rhythmischen Stimulation des stillstehenden Herzens eignete.

1927 stellte der amerikanische Physiologe A. S. Hyman dieses Gerät der Wissenschaft vor. Hierbei kam der elektrische Strom aus einem uhrwerkbetriebenen Generator, der über eine Unterbrecherscheibe Impulse variabler Frequenz lieferte. Dieser wurde über eine eingestochene bipolare Elektrode der Muskulatur des rechten Vorhofs vermittelt. Hyman wird als Vater der „Pace-maker“ bezeichnet. Mit seinem Prototyp zeigte er die Anwendungsmöglichkeiten auf, die heute durch moderne Technik umgesetzt werden können.

Bis 1927 erfolgten sämtliche Experimente nicht am Menschen, sondern ausschließlich an Tieren, vor allem an Hunden und Katzen. Daher war es 1952 spektakulär, als der Bostoner Kardiologe Paul Zoll über seine Erfolge der externen Schrittmacheranwendung erstmals am geschlossenen menschlichen Thorax berichtete. Der Schrittmacher war beim Menschen angelangt. Paul Zoll wird als Begründer der Elektrotherapie in der Kardiologie angesehen.

Dennoch gab es Schwierigkeiten zu überwinden: So verlangten die Zoll'schen Schrittmacher hohe Spannungen infolge des hohen Gewebewiderstands. Dies barg wiederum schmerzhaftes Mitkontraktionen der thorakalen Muskulatur und Stromschäden der Haut im Bereich der Elektroden.

B. A. Rosenbaum und Hanssen verminderten 1954 die Reizintensität, indem sie die herznahe Elektrode über einen Troikart dem Perikard anlegten und die indifferente Elektrode subkutan

einstachen. Seymour Furmann und G. Robinson wählten 1958 einen transvenös-intrakardialen Zugang zum Herzen.

Allen Methoden war gemein: der Impulsgeber befand sich außerhalb des Organismus und die Impulse wurden über Kabel oder Nadeln dem Herzen vermittelt. Er war tragbar, aber dennoch in seiner Größe unhandlich. Der Patient musste dauerhaft im Krankenhaus bleiben und war der Gefahr schwerer Infektionen mit Perikardempyem, eitrigen mediastinalen Entzündungen und Abszessbildung am Elektrodenort ausgesetzt. Transvenöse Zugänge führten zu intrakardialen Venenentzündungen, Thrombosen und Sepsis.

1958 kam der Durchbruch: den Schweden Åke Senning und Rune Elmquist gelang es, einen Impulsgeber in Form eines Mikroschrittmachers unter die Haut zu implantieren. Die Quecksilberbatterie zelle, die das Gerät (aus zwei Transistoren mit einer Kippschaltung) antrieb, musste noch in wöchentlichen Abständen von außen durch eine Spule aufgeladen werden. Doch schon 1960 implantierte William Chardack einen volltransistorisierten und batterie- betriebenen Langzeitschrittmacher.

Knappe 100 Jahre nach Walshe war die Ära der implantierten Schrittmacher für eine Langzeitbehandlung angebrochen. Aus anfänglich epikardialer Lage und festgelegter Ventrikelstimulation entwickelten sich endokardiale Herzschrittmacher, die sich - ausgestattet mit Microchips - den individuellen Bedürfnissen des Patienten angleichen können.

Indikationen für eine Schrittmachertherapie sind unter anderem symptomatische und prognostisch relevante atrioventrikuläre Blockierungen, Sinusknotendysfunktionen und chronisches Vorhofflimmern mit bradykarder Überleitung¹². Im Jahresberichts des deutschen Herzschrittmacher-Registers wurden im Jahr 2007 in Deutschland 66.086 Erstimplantationen verzeichnet. Die North American Society of Pacing and Electrophysiology (NASPE) definierte 1987 in Zusammenarbeit mit der British Pacing and Electrophysiology Group (BPEG) einen einheitlichen Schrittmacher-Code. Das Verbundprojekt ist der NBG-Code (NASPE/BPEG Generic Pacemaker Code). Dieser wurde zuletzt 2001 revidiert und um die Positionen IV und V erweitert. Sämtliche Schrittmacherbezeichnungen dieser Arbeit beziehen sich auf die Grundlagen des neuesten NBG-Codes.

Revidierter NASPE/BPEG-Code					
<i>Stelle</i>	1.	2.	3.	4.	5.
<i>Bedeutung</i>	Ort der Stimulation	Ort der Wahrnehmung	Betriebsart	Frequenzadaptation	Multifokale Stimulation
<i>Inhalt</i>	0 (keiner) A (Atrium) V (Ventrikel) D (Dual A+V) S (Single A oder V)	0 (keiner) A (Atrium) V (Ventrikel) D (Dual A+V) S (Single A oder V)	0 (keine) T (getriggert) I (inhibiert) D (Dual T+I)	0 (keine) R (adaptiv)	0 (keine) A (Atrium) V (Ventrikel) D (Dual A+V)

Pacing Clin Electrophysiol. 2002 Feb;25(2):260-4 ¹³

1.2 Sinusknotenerkrankung

1.2.1 Definition der Sinusknotenerkrankung

Die Sinusknotenerkrankung (sick sinus syndrome, sinus node dysfunction) ist definiert als eine Zusammenfassung verschiedener supraventrikulärer Herzrhythmusstörungen, die mit einem abnormen Sinusknoten, einer fehlerhaften atrialen Impulsentwicklung und Erregungsausbreitung einhergehen.

1.2.2 Epidemiologie und Ätiologie der Sinusknotenerkrankung

In Europa und den USA leiden 40-50 % der Patienten, die einen Schrittmacher erhalten, unter einem erkrankten Sinusknoten ^{5;57;119}. Über 50 % davon zeigen Symptome in Form eines Bradykardie-Tachykardie-Syndroms mit paroxysmalem Vorhofflimmern ^{51;57;99;109}. Chronisches Vorhofflimmern entwickeln 10 – 20 % der Patienten, die unter einer Sinusknotendysfunktion leiden und einen Schrittmacher implantiert bekamen ⁶. Vor Schrittmacherimplantation weisen 40 – 45 % der Patienten mit einer Sinusknotenerkrankung paroxysmales Vorhofflimmern auf ^{8;103;110}. Jenseits des 50. Lebensjahres besteht eine Inzidenz von 0,17 %, Frauen scheinen häufiger betroffen als Männer. Das Durchschnittsalter bei Diagnosestellung liegt bei etwa 75 Jahren, ungefähr die Hälfte der Patienten leidet unter paroxysmalen supraventrikulären Tachykardien, vor allem Vorhofflimmern ⁸¹. Weltweit werden etwa 200.000 Schrittmacher pro Jahr bei Sinusknotenerkrankungen neu implantiert ⁸¹.

Arthur Keith und Martin Flack berichteten 1907 erstmals über den Sinusknoten. Echokardiographisch wurde der „sino-auriculare Herzblock“ 1915-1916 beschrieben ⁸¹. Ebenso definierte 1923 Karel Frederik Wenckebach als erster die Sinusknotenerkrankung, deren Bezeichnung 1962 von dem amerikanischen Kardiologen Bernhard Lown geprägt wurde ⁵. Die Koexistenz von Sinusbradykardie und paroxysmale Vorhofflimmern und der Wechsel zwischen beiden (Bradykardie-Tachykardie-Syndrom, BTS) wurden 1954 von D. S. Short beobachtet ¹⁰⁹. Erst in den siebziger Jahren des 20. Jahrhunderts wurde die Gesamtheit der Rhythmusstörung mit ihren elektrokardiographischen Parametern und klinischen Symptomen, die auf eine Sinusknotendysfunktion hinweisen, definiert ^{5;81}.

Es besteht jedoch bis heute keine eindeutige Begriffsbestimmung; die Erkrankung umfasst verschiedene Manifestationen der sinuatrialen Rhythmusstörung. Dazu gehören: Sinusbradykardie (stabiler Sinusrhythmus mit einer Frequenz < 60/min), Sinusalterrest (unerwartete Pause der Sinusknotenaktivität), sinuatriale Überleitungsstörung (die Pausenlänge zwischen den P-Wellen ist ein Vielfaches des PP-Intervalls), und das Bradykardie-Tachykardie-Syndrom (präautomatische Pause nach Ende einer tachyarrhythmischen Episode) ^{32;81}.

Die häufigste Ursache ist wahrscheinlich eine chronische Druckbelastung der Herzvorhöfe durch einen arteriellen Hypertonus und daraus resultierender Segmentierung der Sinusknotenregion durch Bindegewebe ¹²⁷. Auch ist es möglich, dass die vom Sinusknoten abgegebenen elektrischen Potentiale nicht zum AV-Knoten gelangen, das Reizleitungssystem ist blockiert ¹⁰² (intraatrialer Block). Die Erscheinungen sind meist degenerativ ^{24;49;54} bedingt, eine Infektion oder Ischämie ist auszuschließen ^{81;127}. Die Diagnosestellung erfolgt elektrokardiographisch. Als Leitsymptom zeigt sich oft eine anhaltende, erhebliche oder durch temporäre andere Einflussfaktoren nicht erklärbare Sinusbradykardie ⁵. Durch eine nachfolgende Asystolie kann es zu Präsynkopen, Synkopen oder Schwindelattacken kommen ^{1;5;47}. Alle Erscheinungen von Vorhofflimmern bis hin zu Sinusknotenarrest können anfallsartig oder dauerhaft auftreten ^{5;17}. Bei chronischem Zustand können sich Symptome wie Müdigkeit und Herzinsuffizienz entwickeln. Nur Bradykardien, die nicht reversibel sind und auf eine medikamentöse Behandlung unzureichend ansprechen, bedürfen einer Schrittmacherimplantation ^{30;63;138}, nach welcher sich eine symptomatische Besserung, weniger Vorhofflimmerepisoden ^{4;41;52;99;111} und eine Verbesserung der Lebensqualität des Patienten einstellt ^{16;76}. Die Mortalitätsrate verringert sich nicht ^{65;94;108}.

Die Progression der Sinusknotendysfunktion ist oft langsam, die Überlebensrate betroffener Patienten hinsichtlich Geschlechtsverteilung und Alter vergleichbar mit der Normalbevölkerung^{15;30;81;108;110;138}. Bei asymptomatischen Patienten ist eine abwartende Haltung gerechtfertigt^{30;63;138}. Asymptomatische niedrige Herzfrequenzen sind nicht zwangsläufig Ausdruck einer Sinusknotendysfunktion: sie treten therapeutisch unter bradykardisierenden Substanzen (z. B. Betablocker, Ivabradin) auf, als auch physiologisch bei sportlichen Menschen.

Andere Erregungsleitungsstörungen können zusammen mit Erkrankungen des Sinusknotens auftreten. Die Entstehung einer AV-Blockierung ist eine bekannte Komplikation. Dieses Risiko wurde jahrelang als großes Problem bei rein atrialer Einkammerstimulation angesehen, weil bei Entstehung einer AV-Blockierung betroffene Patienten nicht mehr adäquat versorgt werden. Häufig kommt es im Verlauf zu atrialen Tachyarrhythmien, die eine orale Antikoagulation nötig machen³⁵. Klinische Studien, die SSS-Patienten untersuchten, belegen, dass sich diese Arrhythmien jedoch am zuverlässigsten durch eine Schrittmachertherapie verhindern lassen^{8;22;57;84}. In knapp 30 unterschiedlichen Studien, die die rein atriale Stimulation bei Sinusknotendysfunktion untersuchten, ist ein jährliches Risiko von 0,6 bis 2,1 % für die Entwicklung einer höhergradigen AV-Blockierung beschrieben^{15;30;56;69;97;117}. In über 50 % ist eine Synkope die Erstmanifestation^{3;62}. Im Gegensatz dazu ist das Auftreten von AV-Überleitungsstörungen ohne Schrittmacherimplantation mit 65,6 % bzw. unter rein medikamentöser Therapie mit 31,7 % beschrieben¹⁰⁴.

1.2.3 Pathophysiologie der Sinusknotenerkrankung

Als Folge eines degenerativen Prozesses mit Infiltration durch Fettgewebe und mit fibrotischen Veränderungen der Sinusknotenregion kommt es zur Schädigung der Schrittmacherzellen und Abnahme ihrer Anzahl. Sind etwa 90 % der Zellen betroffen, ist die Funktion des Sinusknotens relevant eingeschränkt. Die Degeneration kann auf das Reizleitungssystem und die Herzvorhöfe übergreifen. They et al.¹²⁷ untersuchten im Jahr 1977 die postmortale Histologie des Sinusknotens von 111 Patienten mit Sinusknotendysfunktion. Es zeigte sich bei einigen Patienten eine Reduktion der Zahl der Sinusknotenzellen auf ≤ 5 %. Sugiura et al.^{115;116} konnten in ihren histologischen Studien eine Proliferation von Kollagenfasern und eine Fettgewebsinfiltration nachweisen. Dieser Vorgang

ist vor allem altersbedingt. Er kann aber auch durch entzündliche, degenerative und ischämische Erkrankungen des Herzens entstehen. Herzchirurgische Operationen, beispielsweise bei kongenitalen Herzerkrankungen, können den Sinusknoten direkt schädigen und damit die Leitungsgeschwindigkeit verringern^{5,33;113}. Die Vorhofkontraktion verläuft nicht mehr synchron, Flimmern führt über Blutstase zu Thromboembolien und Apoplexen^{5,40;71}.

1.3 Atrioventrikuläre Blockierungen

1.3.1 Definition der AV-Blockierung

Die atrioventrikuläre Blockierung ist definiert als eine gestörte Überleitung zwischen den Vorhöfen und Herzkammern. Die Erregungsausbreitungsstörung kann protrahiert, intermittierend oder dauerhaft, akut oder chronisch sein. Mit Hilfe des Oberflächen-EKGs lassen sich die AV-Blockierungen in drei Grade einteilen.

Grad I: Alle Herzaktionen werden von den Vorhöfen auf die Kammern übergeleitet, die PQ-Zeit ist jedoch verlängert (>200ms). Eine Indikation zur Schrittmachertherapie besteht nicht.

Grad II: Die Erregungen der Vorhöfe werden nur teilweise weitergeleitet. Wenn die PQ-Zeit sich bei normal schmalen Kammerkomplexen kontinuierlich verlängert, kommt es nur jedes zweite Mal zu einer Kammerkontraktion. Meistens ist der AV-Knoten direkt blockiert. Man spricht von der Wenkebach-Periodik oder Mobitz-Typ I. Die Prognose ist gut. Eine Indikation ist altersabhängig, der Nachweis einer intra- oder infrahisären Blockierung erforderlich. Bei einem Mobitz-Typ II ist durch eine intra- oder infrahisäre Blockierung im EKG ein breiter QRS-Komplex zu beobachten. Der Ausfall der Kammeraktion ist plötzlich und unvorhergesehen, ein Übergang in einen totalen AV-Block ist häufig.

Grad III: Es werden keine Erregungen der Vorhöfe übertragen. Durch einen ventrikulären Ersatzrhythmus sind die Vorhöfe von den Kammern dissoziiert. Findet sich dieser nicht, kommt es zu einer anhaltenden Asystolie der Ventrikel. Mobitz-Typ II und AV-Blockierung Grad III werden als höhergradig mit Indikation zur Schrittmacherimplantation und insgesamt schlechteren Prognosen beschrieben.

1.3.2 Epidemiologie und Ätiologie der AV-Blockierung

Die ursprüngliche Indikation zur Schrittmachertherapie war der erworbene AV-Block mit Synkope (Adam-Stokes-Anfall). Dieser ist symptomatisch und geht, ähnlich dem kompletten AV-Block, mit einer hohen Mortalität einher³⁰. Betroffene Patienten sind schrittmacherbedürftig. Ihre Lebenserwartung wird zwar deutlich gebessert, ist jedoch verglichen mit der Normalbevölkerung weiterhin eingeschränkt³⁰. Dagegen bleibt der angeborene AVB häufig asymptomatisch, eine Schrittmacherimplantation wird jedoch meist auch aus prophylaktischen Gründen notwendig. Der Ort der Schädigung ist hier meist suprahisär im AV-Knoten gelegen³⁰.

Heutzutage ist die Anzahl der atrioventrikulären Überleitungsstörungen und der Fälle von Sinusknotenerkrankung annähernd gleich groß. Im Jahre 2007 gab das Deutsche Herzschrittmacherregister bekannt, dass 12 % der Implantationen auf einem AVB II° und 25 % auf einem AVB III° basieren.

In einem Oberflächen-EKG lässt sich der Block-Typ erkennen, jedoch ist eine Aussage über eine genaue Lokalisation nicht möglich. Eine sichere Unterscheidung zwischen supra- und infrahisärer Blockierung ist nur durch eine elektrophysiologische Untersuchung möglich. Schmale QRS-Komplexe geben im Allgemeinen einen Hinweis auf einen Block im AV-Knotenbereich bzw. im His-Bündel. Verbreiterte QRS-Komplexe bei einem AVB III° weisen auf eine Schädigung der Leitungsstörung distal des His-Bündels (infranodal) hin. Proximal (supranodal) gelegene Erregungsstörungen gehen seltener in komplette Blockierungen über.

1.3.3 Pathophysiologie der AV-Blockierung

Die Störung der Erregungsausbreitung von den Vorhöfen auf die Kammern kann angeboren oder erworben sein. Ursache der kongenitalen AV-Blockierung kann die verminderte Anzahl der langsamen Kalziumkanäle des Reizleitungssystems sein. Die Gründe der erworbenen AV-Blockierung sind vielfältig: chronisch-degenerativ (Kollagenosen, Fibrosierung, infiltrative Erkrankungen), entzündlich, endokrinologisch, iatrogen (herzchirurgische und internistische Eingriffe, medikamentöse Überdosierung), neoplastisch, infolge von Elektrolytentgleisungen. In 40-60 % ist die Ursache jedoch unbekannt. Handelt es sich um vorübergehende bradykarde Rhythmusstörungen, ist eine medikamentöse Therapie oder eine temporäre Schrittmachertherapie meist ausreichend³⁰.

1.4 Schrittmacherprogrammierung zur Behandlung von Sinusknotenerkrankung und AV-Blockierungen

Bei der Wahl eines Schrittmachersystems sind die hämodynamischen und elektrophysiologischen Erfordernisse ebenso wie die individuellen Bedürfnisse des Patienten (z.B. körperliche Aktivität im Alltag, Alter des Patienten) zu berücksichtigen, um eine optimale Versorgung zu erreichen. Prinzipiell gilt es, Wahrnehmung und Stimulation im Vorhof zu erhalten und die Kammererregung bei bestehender oder möglicherweise auftretender Überleitungsstörung sicherzustellen³⁰. Neben der Frequenzanpassung sollten folgende Einflüsse bedacht werden: Überleitungs- und Funktionsstörungen, vorhandene koronare Herzerkrankung mit oder ohne Angina pectoris, das Ausmaß einer linksventrikulären Funktionsstörung, die Intensität und Art der körperlichen Aktivität des Patienten⁶³.

1.4.1 Ein- und Zweikammerschrittmacher bei Sinusknotenerkrankung

Liegt eine Erkrankung des Sinusknotens vor, ist bei funktionierender AV-Überleitung eine Vorhofstimulation mit einem AAI-Schrittmacher prinzipiell ausreichend. Es sollte zuvor ausgeschlossen werden, dass keine AV-Blockierungen bestehen oder medikamentös verursacht werden und intermittierendes Vorhofflimmern nicht gehäuft vorkommt. Ist eine vielfache oder reine Stimulation bei bradykarden Rhythmusstörungen durch das System gefordert, sind Zweikammersysteme mit langer AV-Zeit oder AAI-DDD-Mode-Switching zu wählen. Sie sind frequenzvariabel und ermöglichen bei gestörter oder instabiler AV-Überleitung eine sichere Versorgung des Patienten. Das jährliche Risiko für die Entwicklung einer AV-Blockierung liegt bei 0,6 bis 2,1 %^{15;30;56;69;97;117}. Ein VVI- oder VDD-Schrittmacher ist bei Patienten mit erhaltener Sinusknotenfunktion bzw. mechanisch kompetenten Vorhöfen ungeeignet. Eine andauernde asynchrone Ventrikelregung bzw. retrograde Überleitung über den AV-Knoten ruft ein Schrittmachersyndrom hervor^{29;57;58}, verursacht vermehrt Vorhofflimmern, Schlaganfälle und periphere Embolien^{8;22;53;57}. Ein VVI-System mit niedriger Ventrikelinterventionsfrequenz (<45/min) ist akzeptabel bei permanentem Vorhofflimmern mit niedriger Kammerfrequenz und seltenen asystolischen Pausen.

1.4.2 Ein- und Zweikammerschrittmacher bei AV-Blockierungen

Die hämodynamisch beste Lösung bietet bei einem permanenten AV-Block die Versorgung mit einem DDD-Schrittmacher. Bei Überleitungsstörungen mit intaktem Sinusknoten ist ein VDD-System eine akzeptable Alternative. Eine Sinusknotenerkrankung sollte sicher ausgeschlossen sein, da es sonst zu einer VVI-Stimulation kommen könnte. Besteht eine retrograde Leitung, können Endless-Loop-Tachykardien auftreten, die bei fehlender Stimulation im Vorhof möglicherweise nicht beendet werden. Bei seltenen AV-Blockierungen und bei einer Verwendung als reiner Bedarfsschrittmacher, z.B. bei nur selten auftretenden plötzlichen Pausen, stellen VVI-Geräte mit niedriger Interventionsfrequenz im Ventrikel (<45/min) eine akzeptable Lösung dar.

Liegt ein intermittierender AV-Block vor, ist die Versorgung mit einem DDD- oder VDD-Modus eine Möglichkeit. Jedoch sind nur Spezialalgorithmen in der Lage, zwischen notwendiger Stimulation in der Kammer und erhaltenem Eigenrhythmus des Patienten zu unterscheiden. Ein DDI-Modus ist grundsätzlich kontraindiziert.

Treten Sinusknotenerkrankung und AV-Blockierung gemeinsam auf (=binodale Erkrankung), sind DDD-Schrittmacher mit Zusatzfunktionen eine optimale Therapie.

1.4.3 Schrittmachersyndrom

Unter Ventrikelstimulation in VVI-Betriebsart ist das Schrittmachersyndrom eine häufige und für den Patienten unangenehme Nebenwirkung, die durch möglichst physiologische Stimulation des Herzens verhindert werden sollte. Es resultiert aus dem Verlust von atrioventrikulärer und ventrikoventrikulärer Synchronisation durch Stimulation im rechten Ventrikel. Die Vorhofkontraktion erfolgt kurz nach Beginn der Ventrikelkontraktion. Durch den daraus resultierenden Rückstrom fällt der folgende diastolische Einstrom in die Ventrikel geringer aus, das Herzzeitvolumen sinkt. Periphere Ödeme und Jugularvenenstauung, Dys- und Orthopnoe, Schwindel und (Prä-) Synkopen, Abgeschlagenheit und Kopfschmerzen sind mögliche Symptome³¹. Um dies zu vermeiden, sollte bei einer Sinusknotendysfunktion immer eine vorhofgesteuerte Betriebsart gewählt werden.

Das Schrittmachersyndrom wurde erstmals 1969 von Mitsui et al.⁷⁵ als eine Zusammenfassung von Symptomen beschrieben, die aus rechtsventrikulärer Stimulation resultieren. Seine Inzidenz wird zwischen 2 % und 83 % angegeben^{8;31}. Ursache für die große

Breite ist einerseits das unterschiedliche Definitionskriterium der Autoren und andererseits die daraus resultierende Therapie ³¹.

1.5 Schrittmachersysteme

Moderne Herzschrittmacher versuchen den Vorteil der natürlichen Herzerregung zu erhalten und gleichzeitig eine Sicherheitsstimulation bei ausfallender AV-Überleitung im Ventrikel zu gewährleisten. Medtronic, Biotronik und Ela Medical entwickelten hierzu jeweils Schrittmacheralgorithmen. Eine Stimulation wird nur dann durchgeführt, wenn die intrinsische Überleitung auf die Kammer ausbleibt. Die Eigenleitung des Patienten soll unterstützt, die Anzahl unnötiger Ventrikelstimulation deutlich verringert werden.

1.5.1 Medtronic MVP®

Managed Ventricular Pacing (MVP) sichert eine Ventrikelstimulation bei nicht funktionierender Synchronisation von Vorhof und Kammer. Der DDD-Schrittmacher Adapta® arbeitet im ADI-Modus: Wahrnehmungen erfolgen in Vorhof und Kammer, Stimulationen geschehen lediglich im Vorhof. Zwischen atrialem Sensing oder Pacing muss ein Ereignis im Ventrikel erfasst werden. Dieses ist unabhängig von der AV-Zeit. Fällt eine AV-Überleitung aus, kommt es bei dem folgenden atrialen Ereignis zu einer einmaligen Sicherheitsstimulation in der Herzkammer. Ein zweites Ausbleiben der Überleitung hat ein Umschalten in den DDD-Modus zur Folge. Nach einem festgelegten Zeitabstand (minutenweise bis max. 16 Stunden) kontrolliert das System eine mögliche funktionierende Synchronisation. Dies geschieht solange, bis die Erregung wieder selbstständig vom Vorhof auf die Kammer übergeleitet wird. Ein dauerhaftes Umschalten in den DDD-Modus gibt es nicht.



Abbildung 1.5.1 zeigt den Schrittmacher Adapta® der Firma Medtronic.

1.5.2 Biotronik VP-Supression®

Aktuell wurde auch durch die Firma Biotronik ein Gerät mit einem direkten Moduswechsel von AAI zu DDD-Stimulation auf den Markt gebracht. Entovis® verfügt über zwei neue Stimulationsalgorithmen: Intrinsic Rhythm Support plus® und VP-Supression®. Das Intrinsic Rhythm Support plus® ist der Standardalgorithmus bei Patienten mit SSS und AVB I und solchen mit intermittierendem AVB II oder AVB III. Er gewährleistet durch AV-Hysterese unter Berücksichtigung der Hämodynamik, dass in der Kammer kein Ereignis ausfällt und eine Stimulation zuverlässig minimiert wird. VP-Supression® ist ein Spezialalgorithmus für Patienten mit intermittierendem AVB II oder AVB III und Patienten mit symptomatischen PMTs. Er beschreibt unter Vermeidung jeglicher unnötiger rechtsventrikulärer Stimulation und Zulassung intrinsischer Pausen den Moduswechsel zwischen DDD und ADI.



Die Abbildung 1.5.2 zeigt den Schrittmacher Entovis® der Firma Biotronik.

1.5.3 ELA Medical AAISafeR® und SafeR®

Symphony DR 2550 und Reply von Ela Medical, einem Unternehmen der Sorin Group für Herzrhythmusmanagement, arbeiten bei erhaltener AV-Überleitung primär wie ein AAI-Einkammerschrittmacher und gewährleisten eine physiologische Stimulation des Herzens. Die eigene AV-Überleitung wird unablässig überprüft und somit eine unnötige Stimulation des Ventrikels vermieden.



Abbildung 1.5.3_1 zeigt den Schrittmacher Symphony DR 2550 der Firma Ela Medical, Sorin Group.

Die Besonderheit des Symphony DR 2550 ist der AAISafeR®-Modus (ab Reply und allen ICD-Geräten SafeR®). Dieser gewährleistet Umschaltungen zwischen AAI- und DDD-Betriebsart. Die automatische intermittierende Umschaltung von AAI nach DDD (DDDR oder DDIR) erfolgt nach festgelegten Kriterien. Diese sind: ventrikuläre Pausen > drei

Sekunden¹⁰⁵, AV-Block I°, AV-Block II° und AV-Block III° (siehe Abbildung 1.5.3_2, Seite 20). Prolongierte Asystolien werden vermieden.

Unter Berücksichtigung des klinischen Zustandes des Patienten adaptiert sich der Schrittmacher und stimuliert bei Bedarf auch unter Belastung oder während des Schlafes im Zweikammermodus. Sowohl unter vorübergehender als auch anhaltender DDD- Stimulation kommt es zu täglichem Suchen und Kontrollieren der intrinsischen Überleitung. Kann eine eigene Überleitung wieder hergestellt werden, schaltet der Schrittmacher automatisch auf physiologische Vorhoferregung zurück. Ereignen sich zu häufige Wechsel zwischen den Modi (15 Episoden an einem Tag oder fünf Episoden in drei aufeinander folgenden Tagen), schaltet der Schrittmacher dauerhaft auf die Zweikammerstimulation um. Die Häufigkeit und die Gründe der Umstellung werden im Aggregat gespeichert und können bei der nächsten ambulanten Kontrolle abgefragt werden.

Symphony DR 2550 besitzt Spezialalgorithmen, um sowohl bei Sinusknotendysfunktion als auch bei AV-Blockierungen den Patienten adäquat stimulieren zu können:

Fallback-Mode-Switching (FMS) erkennt atriale Wahrnehmungsverluste.

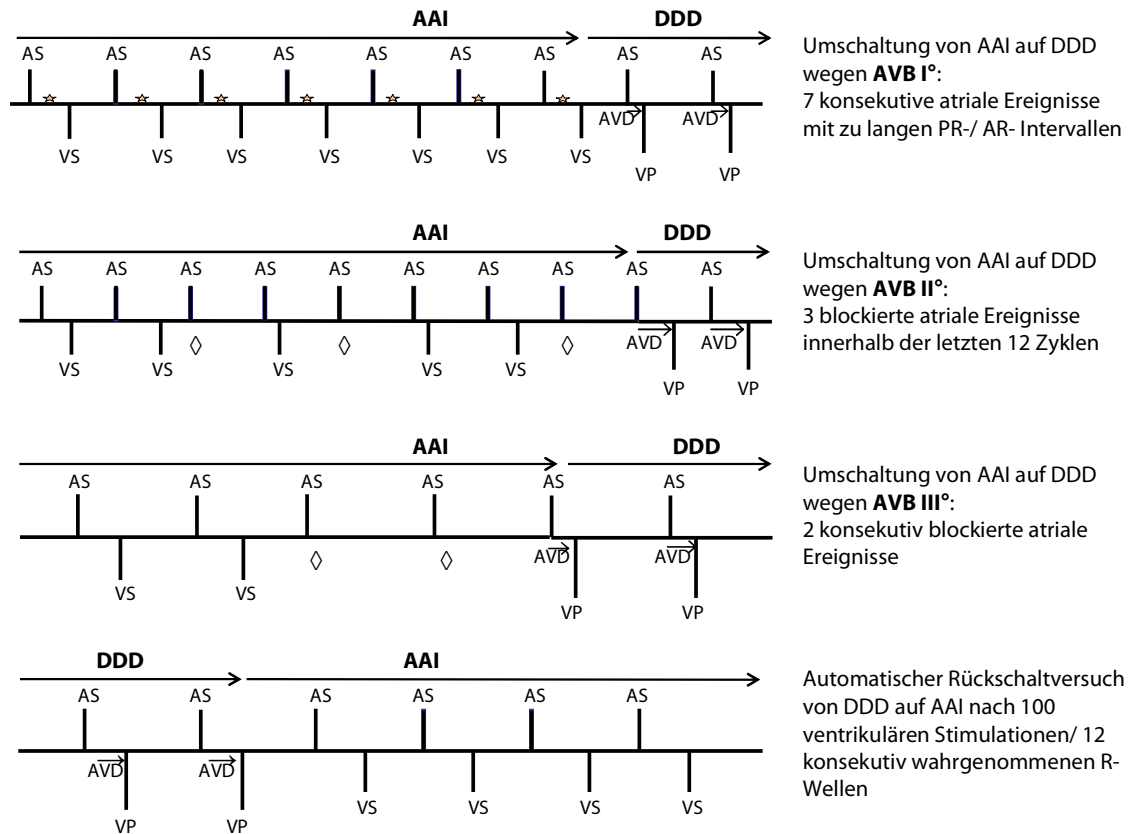
DDDamc ergänzt die FMS-Funktion. Der Schrittmacher bestimmt das optimale AV-Delay selbst.

DDDamc, FMS und die Kombination aus beiden werden unter Multi-Mode-Switching (MMS) zusammengefasst.

Tachykardien, die durch den Schrittmacher verursacht werden (PMT), führen zu atrialer und ventrikulärer Asynchronisation. Nach einem vorzeitig einfallenden Kammer- oder Vorhofkomplexen wird die postventrikuläre atriale Refraktärzeit verlängert, angepasst und gegebenenfalls neu programmiert. Ebenso wird das AV-Delay abgestimmt.

Autothreshold und Autosensing ermitteln (bei entsprechender Einstellung) automatisch periodisch die Reizschwelle beziehungsweise die Wahrnehmung des Aggregats und passen sie an.

AIDA+ analysiert Arrhythmien, kontrolliert die Funktion des Schrittmachers und diagnostiziert mit Hilfe des AAISafeR®-Modus atrioventrikuläre Blockierungen.



Die Abbildung 1.5.3_2 zeigt Umschaltungen von AAI nach DDD und von DDD nach AAI wegen unterschiedlicher Kriterien.

1.6 Ziel der vorliegenden Arbeit

Die weit überwiegende Zahl der Patienten mit Sinusknotenerkrankung und erhaltener AV-Überleitung erhalten einen Zweikammerschrittmacher. Die meisten Systeme gewährleisten einerseits bei einer im Laufe der Zeit möglicherweise dauerhaft auftretenden atrioventrikulären Blockierung (jährliches Risiko von 0,6 bis 1,8 %^{15;56;69;97;117}) eine ventrikuläre Stimulation. Andererseits ist diese Erregungsform, die vom Apex des rechten Ventrikels ausgeht, nicht physiologisch. Es resultiert eine Dyssynchronie und somit ein erhöhtes Risiko für die Entstehung von Vorhofflimmern¹¹⁹.

Der AAISafeR[®]-Modus soll den rechtsventrikulären Stimulationsanteil verringern und sichert gleichzeitig eine temporäre Umschaltung in den DDD-Modus bei determinierten Kriterien

(ventrikuläre Pausen > drei Sekunden ¹⁰⁵, AV-Block I°, AV-Block II° und AV-Block III°; siehe Abbildung 1.5.3_2, Seite 20).

Die vorliegende Arbeit evaluiert retrospektiv die Effizienz und Sicherheit der Schrittmachertherapie im AAISafeR[®]-Modus bei Sinusknotenerkrankung (SSS) und AV-Blockierungen (AVB) im Langzeitverlauf. Bisher liegen hierzu keine Daten aus größeren randomisierten Kollektiven vor. Kleine randomisierte klinische Studien ^{6;8;84} zeigten, dass eine AAI- einer reinen DDD- oder VVI-Stimulation vorzuziehen ist. Andererseits wurde in unterschiedlichen Studien (PASE ⁵⁸, CTOPP ²², MOST ⁵⁷, UKPACE ¹²⁸) sowohl für Patienten mit SSS als auch AVB ein Vorteil hinsichtlich DDD- oder AAI- gegenüber einer VVI-Stimulation gesehen. Bei Patienten mit isolierter Sinusknotenerkrankung empfehlen die Autoren der DANPACE-Studie (ECS 2010) die DDD-Stimulation. Daher vergleicht die vorliegende Arbeit den AAISafeR[®]-Modus mit herkömmlicher DDD-Betriebsart bei Patienten mit SSS oder AVB.

2. Patienten und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

In der vorliegenden Arbeit wurden Patienten mit Sinusknoten-Erkrankung und paroxysmale AV-Block retrospektiv miteinander verglichen.

Es wurden 87 Patienten (71 ± 14 Jahre, 49 Männer) untersucht, die zwischen September 2003 und August 2006 im Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München, Medizinische Poliklinik Innenstadt ein DDD-Schrittmacheraggregat Symphony DR 2550 (Ela Medical, Sorin Group) implantiert bekamen. Alle Patienten waren älter als 18 Jahre und litten unter symptomatischer Bradykardie.

Indikationen hierzu waren Sinusknotenerkrankung (71 %) oder höhergradige AV-Blockierungen bzw. binodale Erkrankung (29 %).

2.2 Diagnostik

Bei Aufnahme der Patienten wurden demographische Angaben (Tabelle 2.2), eine körperliche Untersuchung und eine medizinische Anamnese erhoben. An technischen Untersuchungen wurden durchgeführt: 12-Kanal-Oberflächen-Elektrokardiogramm (EKG), Echokardiogramm (UKG), 24-Stunden-Langzeit-EKG-Monitoring, Belastungs-EKG, Röntgenthoraxaufnahmen sowie Laboruntersuchungen. Bei Vorliegen von Vorhofflimmern oder Vorhofflattern wurden auch Kardioversionsbehandlungen an 34 Patienten durchgeführt. Drei Patienten hatten eine künstliche Aortenklappe, vier Patienten waren herztransplantiert.

Tabelle 2.2 **Demographische Patientenangaben des Studienkollektivs ***

Angaben	SSS	AVB	p-Wert
n	59	28	
Männlich --- n (%)	35 (59)	14 (50)	
Alter ---Jahren mean \pm SD	70 \pm 14	72 \pm 14	
Grunderkrankungen --- n (%)			
Arterielle Hypertonie	42 (71)	23 (82)	0,79
KHK	25 (42)	16 (57)	0,47
Dilatative Kardiomyopathie	5 (8)	2 (7)	0,89
AVB I°	30 (51)	8 (29)	0,05
AVB II°	42 (71)	14 (50)	0,05
AVB III°	37 (63)	12 (43)	0,08
Vorhofflimmern/ Vorhofflattern	32 (54)	10 (36)	0,11
Z. n. prothetischem Aortenklappenersatz	2 (3)	1 (4)	1,0
Z. n. HTX	2 (3)	2 (7)	0,44
Ejektionsfraktion > 50 --- n (%)	52 (88)	22 (79)	0,24
Ejektionsfraktion \leq 50 --- n (%)	7 (12)	6 (21)	0,24
Left atrial diameter (mittel)--- mm	42	43	0,48

* Plus-Minus-Werte geben den Mittelwert \pm Standardabweichung an.

2.3 Programmierung

Die Programmierung der Herzschrittmachersysteme war von der Art der Grunderkrankung (SSS oder AVB) abhängig und wurde individuell vorgenommen.

Grundeinstellungen des Schrittmachers Symphony DR 2550:

Atriale und ventrikuläre Wahrnehmungspolarität	Unipolar – Bipolar
Atriale und ventrikuläre Stimulationspolarität	Unipolar – Bipolar
Fallback-Mode-Switching (FMS)	Ein – Aus
AV-Delay-Verlängerung	0 – 15 – 30 – 45 – 65 – 80 – 95 – 110 – 125 ms

Die individuellen Aggregatseinstellungen des Patientenkollektivs erfolgten durch den behandelnden Arzt.

Grundfrequenz	61 \pm 9 Schläge/ min (Intervall 30 – 70 Schläge/ min)
Maximalfrequenz	131 \pm 15 Schläge/ min (Intervall 90 – 175 Schläge/ min)
Minimales AV-Delay	100 \pm 37 ms (Intervall 80 – 170 ms)
Maximales AV-Delay	231 \pm 46 ms (Intervall 155 – 400 ms)

2.4 Nachsorge und Nachkontrolle

Bei jeder Kontrolle wurde eine problemorientierte Anamnese erhoben. Es erfolgte eine Basisuntersuchung der Schrittmacherfunktion, eine Überprüfung des Status des Schrittmachermodus und der aktuellen Medikation des Patienten, die Kontrolle des Eigenrhythmus, die Messung des Blutdrucks sowie die Aufzeichnung eines intrakardialen EKGs. Das Schrittmacheraggregat protokollierte automatisch den prozentualen rechtsventrikulären Stimulationsanteil sowie Endless-Loop-Tachykardien.

Sowohl die Erstimplantation als auch der Austausch des Aggregats erfolgte stationär und wurde durch eine Röntgenthoraxaufnahme, eine Inspektion der Wundverhältnisse an der Schrittmachertasche und eine Basisuntersuchung des Aggregats überprüft. Etwa einen Monat später erfolgte ambulant eine weitere Kontrolle des Patienten und des Schrittmachersystems. Die folgenden Nachsorgeuntersuchungen fanden in der Regel alle sechs bis zwölf Monate in einer Spezialambulanz statt. Im Rahmen der routinemäßigen Schrittmacherkontrollen wurden die im Aggregat gespeicherten Daten abgerufen. Es wurden Parameter untersucht betreffs der Anzahl der rechten Vorhof- und Ventrikelstimulation und –wahrnehmung, der Anzahl und Dauer von Mode Switch-Episoden, des Auftretens von Vorhofflimmern, der Entwicklung von AV-Blockierungen nachts oder unter Belastung, der Reizschwellen von Vorhof und Kammer, Refraktärzeiten und AV-Intervalle. Der Mittelwert der stimulierten Ereignisse im Ventrikel während des Kontrollzeitraums (= follow-up) wurde ermittelt.

Das mittlere follow-up des Patientenkollektivs betrug 12 ± 10 Monate.

2.5 Statistiken

Die Datenerfassung erfolgte mit Hilfe eines Tabellenkalkulationsprogramms (Excel, Microsoft, Inc.). Bei der statistischen Auswertung kam zusätzlich das Statistikprogramm SPSS 16.0 für Windows zum Einsatz. Ein handelsüblicher Laptop (*MSI*) fand hierbei Verwendung. Parameter und Einzelergebnisse werden im Text als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. Nicht-normal verteilte Daten werden als Median angeführt.

Zwischen zwei Gruppen wurden statistische Unterschiede mit unverbundenen (Mann-Whitney-U-Test) und verbundenen (Wilcoxon Rank Sum Test) Rangtestverfahren bestimmt und kategorische Variablen mit dem Chi²-Test verglichen. Ein P-Wert $< 0,05$ wurde als signifikant gewertet.

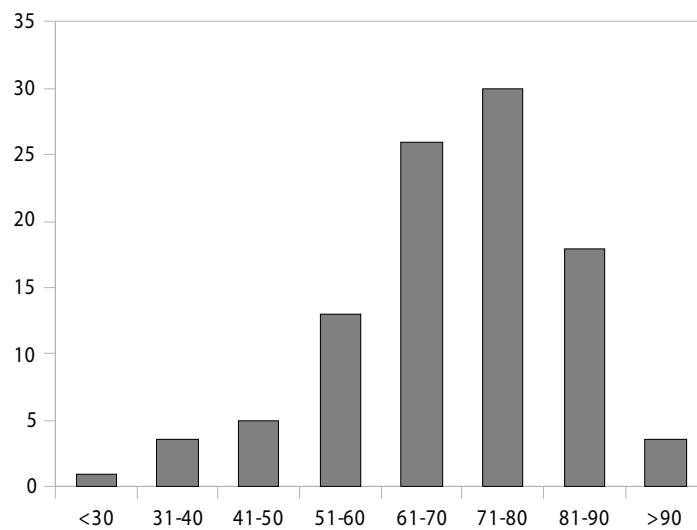
Alle vorliegenden Daten wurden best möglich beurteilt. In die statistischen Auswertungen gingen fehlende Werte, die gleichermaßen in den Gruppen SSS und AVB auftraten, der Vollständigkeit halber als solche gekennzeichnet mit ein. Dennoch konnte trotz des relativ kleinen Patientenkollektivs die Studie mit angemessener Aussagekraft erstellt werden, um die Unterschiede zwischen AAISafeR[®]- und DDD-/DDDamc-Modus hinsichtlich RV-Stimulation signifikant zu ermitteln.

3. Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika des Studienkollektivs

Das Studienkollektiv umfasste n=87 Patienten, davon 49 Männer (56 %). Der jüngste Patient war zum Zeitpunkt der Implantation 29 Jahre, der älteste 93 Jahre alt. Der Altersdurchschnitt betrug 71 ± 14 Jahre. Die Patienten wurden zwischen September 2003 und August 2006 mit einem DDD-Schrittmacheraggregats Symphony DR 2550 von Ela Medical implantiert.

Indikation für die Implantation eines Herzschrittmachers waren Sinusknotenerkrankung (71 %) oder höhergradige AV-Blockierungen bzw. binodale Erkrankung (29 %). Bei der Auswertung dieser Arbeit wurde besonders der prozentuale rechtsventrikuläre Stimulationsanteil in den Modi AAISafeR[®], DDD und DDDamc dokumentiert.



Die Abbildung 3.1 zeigt die Altersverteilung im Patientenkollektiv (%). Der Median liegt bei 72 Jahren.

3.2 Definition des Studienkollektivs

Das Studienkollektiv wurde in zwei Gruppen aufgeteilt:

1. Patienten mit einer Sinusknotenerkrankung (Gruppe SSS)
2. Patienten mit AV-Blockierungen (Gruppe AVB)

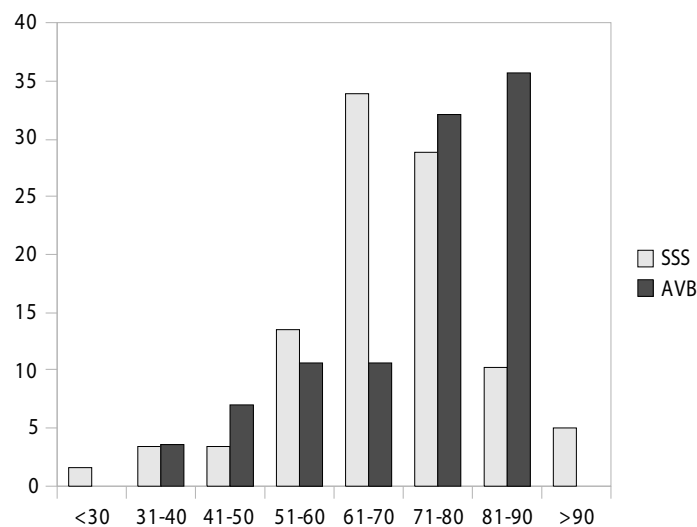
Gruppe SSS bestand aus 59 Patienten, davon waren 35 (59 %) Männer. Gruppe AVB bildeten 28 Patienten, 14 (50 %) waren Männer.

Das mittlere Alter der Patienten beider Gruppen betrug zum Zeitpunkt der Aufnahme in das Studienkollektiv 71 ± 14 Jahre.

Entsprechend ihrer Gruppenzugehörigkeit ergaben sich folgende Werte im Mittel:

Gruppe SSS: 70 ± 14 Jahre (jüngster Patient 29 Jahre, ältester Patient 93 Jahre)

Gruppe AVB: 72 ± 14 Jahre (jüngster Patient 34 Jahre, ältester Patient 90 Jahre)



Die Abbildung 3.2_1 zeigt die Altersverteilung in den Gruppen SSS und AVB (%). In der Gruppe SSS liegt der Median bei 68,2 Jahren, in der Gruppe AVB bei 74,9 Jahren.

Innerhalb der Gruppeneinteilung wurde unterschieden, in welchem Schrittmachermodus (AAISafeR[®], DDD, DDDamc) die Patienten hauptsächlich stimuliert wurden.

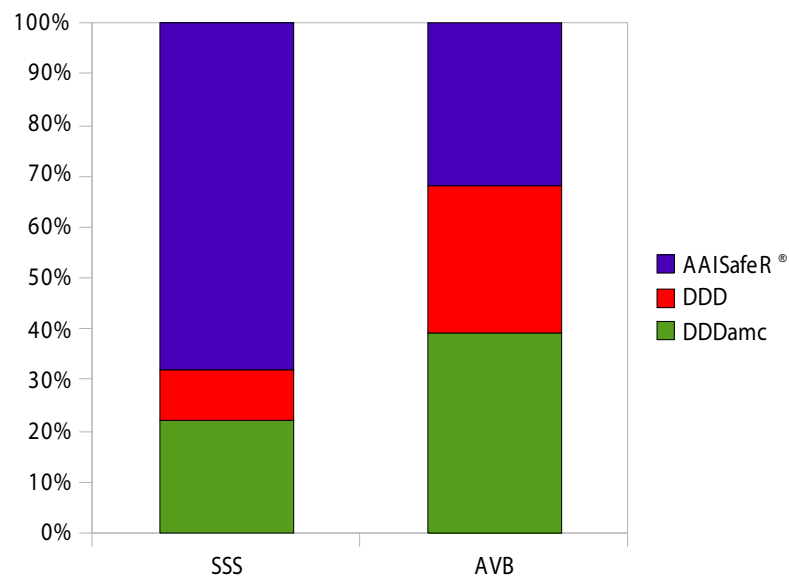
Eine von Anfang an genaue Zuordnung war nicht möglich, da die meisten Patienten im Verlauf des Follow-ups zwischen den Schrittmachermodi wechselten, abhängig von ihren persönlichen Bedürfnissen und der jeweils letzten Kontrolleinstellung.

Gruppe SSS (n= 59):

AAISafeR[®]: n= 40 (68 %)
DDD: n= 6 (10 %)
DDDamc: n= 13 (22 %)

Gruppe AVB (n= 28):

AAISafeR[®]: n= 9 (32 %)
DDD: n= 8 (29 %)
DDDamc: n= 11 (39 %)



Die Abbildung 3.2_2 zeigt die Verteilung der Modus-Gruppen in den Gruppen SSS und AVB (%).

3.3 Beobachtungszeitraum

Das mittlere follow-up betrug 461 ± 329 Tage (Gruppe SSS: 460 ± 338 Tage, Gruppe AVB: 464 ± 312 Tage).

3.4 Auswertung der Schrittmacherdaten

In den folgenden Abbildungen sind die Zusammenhänge zwischen den Schrittmachermodi AAISafeR[®], DDD und DDDamc in den Gruppen SSS und AVB dargestellt.

Die Aufteilung in eine Modus-Gruppe erfolgte retrospektiv anhand der Auswertung der Schrittmacherdaten. Einige Patienten wurden während des Kontrollzeitraumes nicht nur in einem Modus stimuliert, sondern wechselten zwischen den Modi (AAISafeR[®], DDD und DDDamc). Um dies zu berücksichtigen, war es bei diesem Kollektiv notwendig, den prozentualen rechtsventrikulären Stimulationsanteil im jeweiligen Modus auf die gesamten Follow-up-Tage jedes Patienten zu gewichten. Dafür wurden alle RV-Stimulationsanteile der einzelnen Modi gemittelt, in das Verhältnis der jeweiligen Follow-up-Tage gestellt und zusammengezählt.

3.4.1 Rechtsventrikuläre Stimulation

Im Gesamtkollektiv wurden die prozentualen rechtsventrikulären Stimulationsanteile der Gruppen SSS und AVB in den Schrittmachermodi AAISafeR[®], DDD und DDDamc ausgewertet.

Sowohl in der Gruppe SSS, als auch in der Gruppe AVB war eine signifikante Reduktion des rechtsventrikulären (RV) Stimulationsanteils im AAISafeR[®]-Modus zu beobachten (siehe Diagramm 3.4.1_1 und Diagramm 3.4.1_2). Auch in der Gegenüberstellung der DDD- und DDDamc-Stimulation ließ sich ein Vorteil bezüglich einer AV-Hysterese im DDDamc-Modus feststellen [SSS: $p < 0,054$; AVB: $p < 0,004$].

Diagramm 3.4.1_1 Gruppe SSS, rechtsventrikuläre Stimulation in den Modi AAI-SafeR®, DDD und DDD-Damc

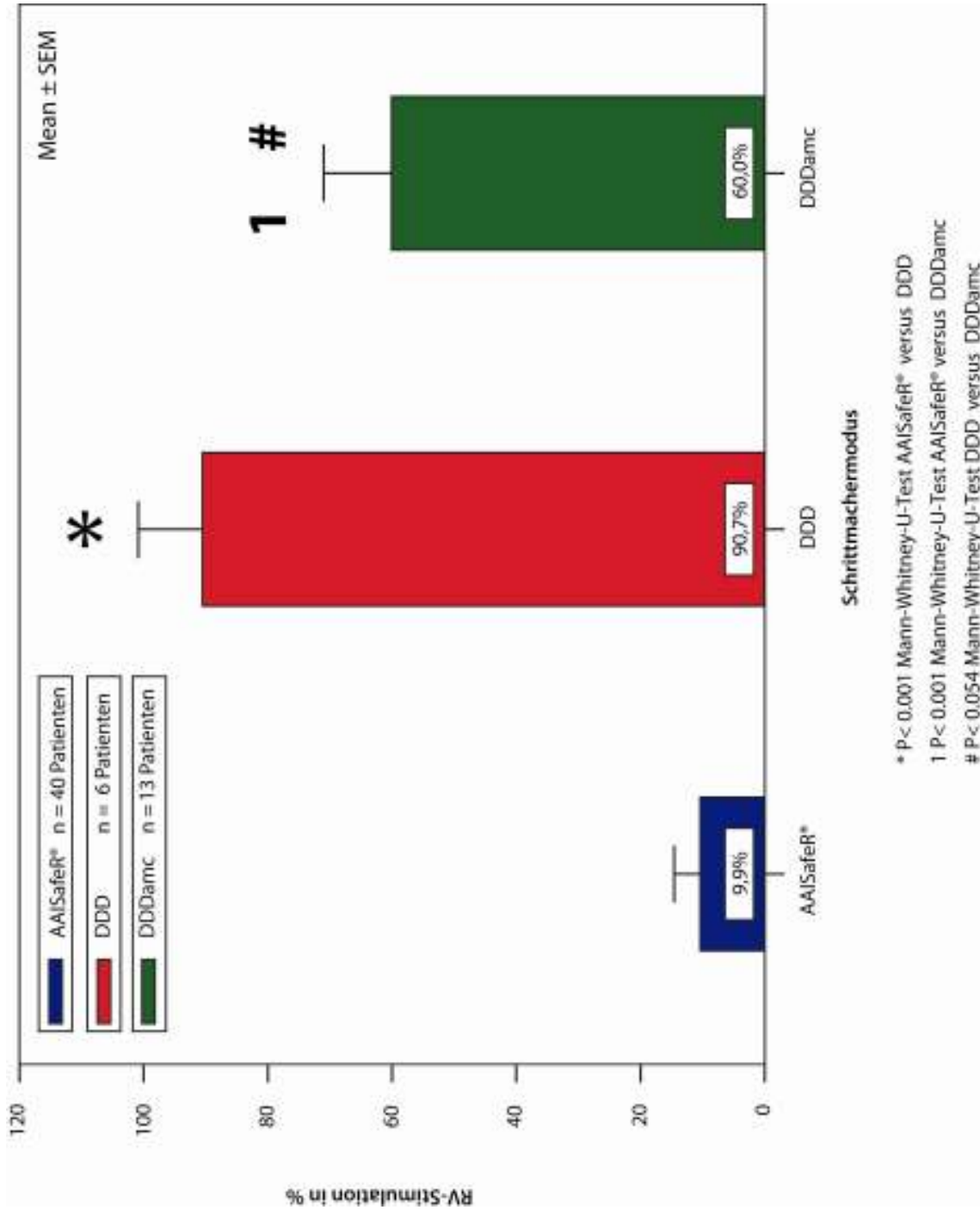
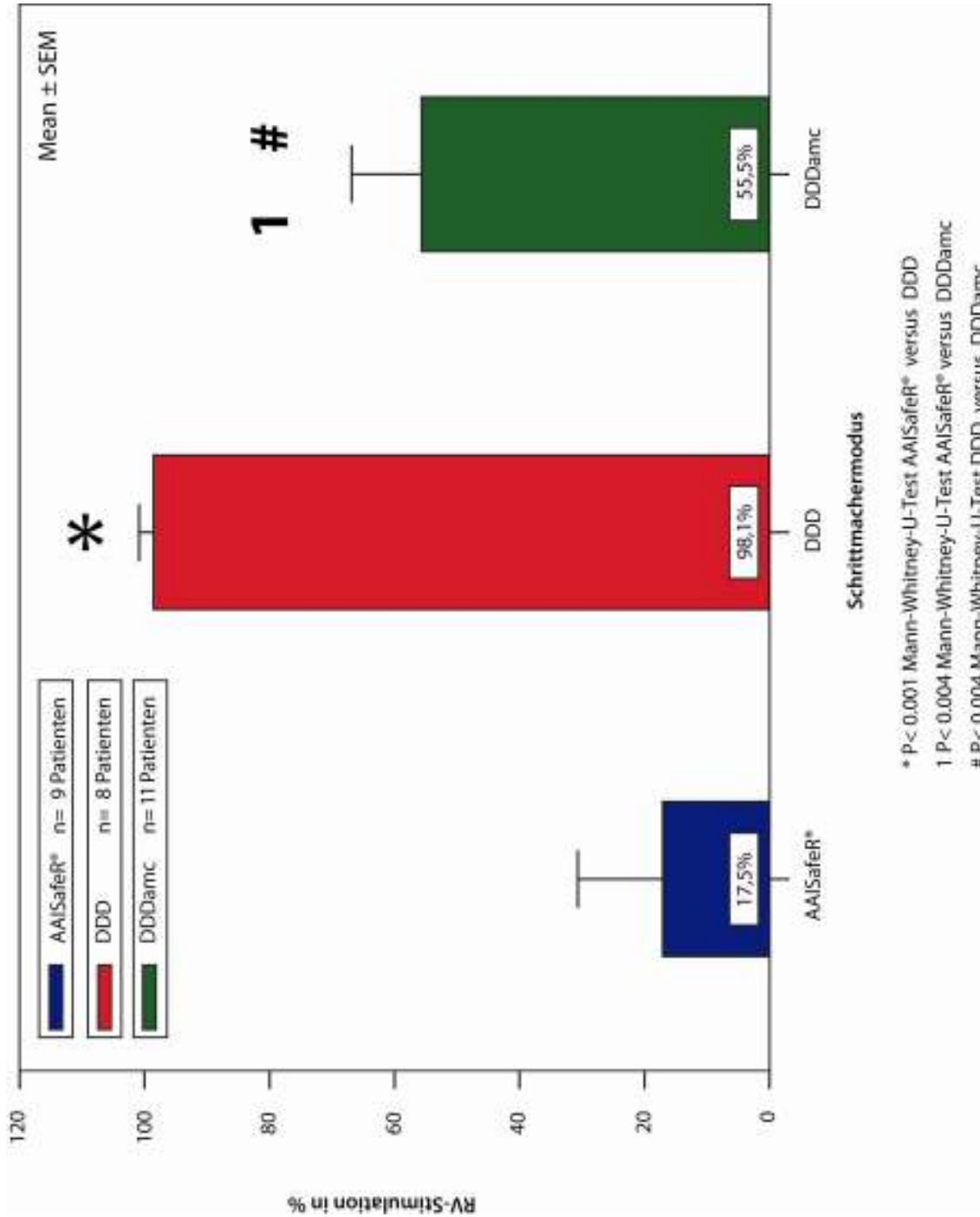


Diagramm 3.4.1_2 Gruppe AVB, rechtsventrikuläre Stimulation in den Modi AAI-SafeR®, DDD und DDD-Damc



3.4.2 Vorhofflimmern

Vorhofflimmern oder Vorhofflattern war bekannt bei 42 Patienten. So litten in der Gruppe SSS 32 Patienten an atrialen Arrhythmien, in der Gruppe AVB waren es 10 Patienten. In den Modi DDD und DDDamc kam es zu mehr Vorhofflimmern bei rechtsventrikulärer Stimulation als im AAISafeR[®]-Modus (SSS: AAISafeR[®] 14,3 % vs. DDD 83,6 % vs. DDDamc 64,0 %, AVB: AAISafeR[®] 17,5 % vs. DDD 96,2 % vs. DDDamc 64,9 %). Statistisch waren diese Unterschiede nicht signifikant.

3.4.3 Atrioventrikuläre Blockierungen bei Sinusknotenerkrankung

Bei 43 Patienten entwickelte sich eine AV-Blockierung. Tabelle 3.4.3 gibt eine Übersicht bezüglich des Zusammenhangs zwischen prozentualer RV-Stimulation und Vorliegen einer AV-Blockierung. Die Ergebnisse waren nicht signifikant. Bei allen Patienten der Betriebsarten DDD und DDDamc kam es während des Kontrollzeitraumes zu AV-Blockierungen, wohingegen sich dies nur bei 32 der insgesamt 39 Patienten im AAISafeR[®]-Modus ereignete [p=0,13].

Tabelle 3.4.3

SSS - RV-Stimulation % (n)				
	AAISafeR [®] (39)	DDD (3)	DDDamc (8)	gesamt
kein AVB	0 (7)	/	/	(7)
max. AVB II°	0 (6)	99,3 (1)	73,4 (1)	(8)
bis AVB III°	9,4 (9)	/	36,7 (1)	(10)
AVB I°-III°	17,7 (17)	75,1 (2)	54,9 (6)	(25)

3.4.4 Ejektionsfraktion

Vor Implantation des Schrittmachers und im Laufe der Kontrolluntersuchungen wurden bei dem Patientenkollektiv Echokardiographien (UKG) durchgeführt. Die Bestimmung der Ejektionsfraktion (EF) erfolgte nach „normal“ (>50 %) und „eingeschränkt“ (≤50 %). Diese Definition stimmte zum Zeitpunkt der Datenerhebung mit den damaligen Leitlinien überein.

Die gemessenen Auswurffractionen des linken Ventrikels wurden im Bezug auf den rechtsventrikulären Stimulationsanteil durch den Herzschrittmacher ausgewertet.

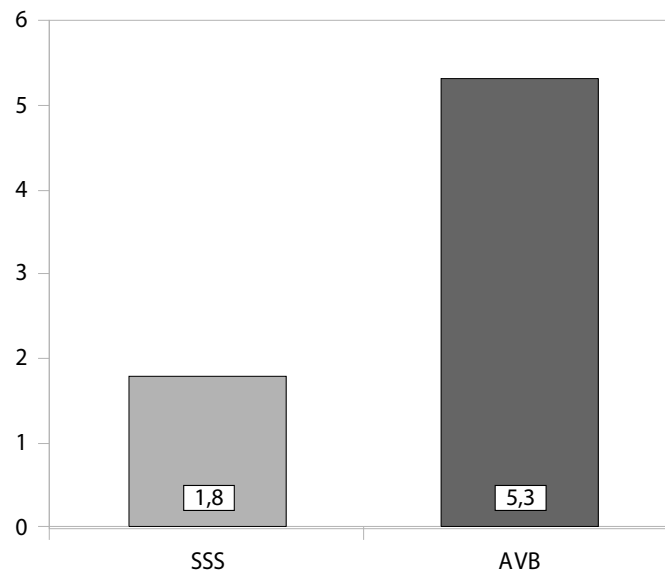
Eine Ejektionsfraktion >50 % lag bei 74 Patienten vor. Davon waren es in der Gruppe SSS 52, in der Gruppe AVB 22.

Bei einer EF >50 % war der RV-Stimulationsanteil im AAISafeR[®]-Modus jeweils am geringsten (SSS: AAISafeR[®] 4,9 % vs. DDD 96,8 % vs. DDDamc 69,5 %, AVB: AAISafeR[®] 14,8 % vs. DDD 96,5 % vs. DDDamc 75,9 %). Die Ergebnisse der unterschiedlichen Stimulationsarten waren nicht signifikant.

3.4.5 Umschaltungen AAI → DDD

Bei Patienten mit AV-Blockierungen waren signifikant mehr temporäre Umschaltungen AAI zu DDD pro Tag zu beobachten als bei Patienten mit Sinusknotendysfunktion [p=0,038] (siehe Diagramm 3.4.5). In 40 Fällen (68 %) der SSS-Gruppe kam es wegen höhergradigen AV-Blockierungen zu Modus-Umschaltungen.

Diagramm 3.4.5 Anzahl der Umschaltungen AAI → DDD bei SSS und AVB



P= 0.038 Mann-Whitney-U-Test SSS versus AVB

3.4.6 Umschaltungen DDD → DDI wegen Vorhofflimmern (Mode Switch)

Die Anzahl und die Dauer der Umschaltepisoden DDD → DDI wegen Vorhofflimmern lagen bei Patienten mit Sinusknotenerkrankung im Trend höher als bei Patienten mit AV-Überleitungsstörungen. Die Werte sind jedoch nicht signifikant.

Tabelle 3.4.6

	SSS	AVB
Anzahl Umschaltepisoden DDD → DDI/ Tag	0,35	0,05
Dauer Umschaltepisoden DDD → DDI/ Tag (min)	58	43

3.5 Begleitmedikation

Ein Großteil der untersuchten Patienten erhielt nach Implantation eines Herzschrittmachers weiterhin eine frequenzkontrollierende oder antiarrhythmische Begleitmedikation.

Die folgende Tabelle 3.5 gibt eine Übersicht.

Tabelle 3.5 **Medikation**

Angaben	SSS	AVB	p-Wert
n	59	28	
Medikation vor Implantation --- n (%)			
Bisoprolol	20 (34)	5 (18)	
Bisoprolol (durchschn. Tagesdosis mg)	5,4	6,3	0,09
Metoprolol	13 (22)	4 (14)	
Metoprolol (durchschn. Tagesdosis mg)	89,4	53,4	0,57
Amiodaron	4 (7)	0	
Amiodaron (durchschn. Tagesdosis mg)	300,0	0	0,16
Sotalol	4 (7)	0	
Sotalol (durchschn. Tagesdosis mg)	187,5	0	0,32
Keine Medikation vor Implantation --- n (%)			
Bisoprolol	39 (66)	23 (82)	
Metoprolol	46 (78)	24 (86)	
Amiodaron	55 (93)	28 (100)	
Sotalol	55 (93)	28 (100)	
Medikation nach Implantation --- n (%)			
Bisoprolol	20 (34)	9 (32)	
Bisoprolol (durchschn. Tagesdosis mg)	6,6	5,1	0,58
Metoprolol	9 (15)	2 (7)	
Metoprolol (durchschn. Tagesdosis mg)	93,8	71,3	0,07
Amiodaron	5 (8)	2 (7)	
Amiodaron (durchschn. Tagesdosis mg)	200,0	310,0	0,86
Sotalol	1 (2)	0	
Sotalol (durchschn. Tagesdosis mg)	80,0	0	0,49
Flecainid	3 (5)	1 (4)	
Flecainid (durchschn. Tagesdosis mg)	166,7	100,0	0,72
Keine Medikation nach Implantation --- n (%)			
Bisoprolol	39 (66)	19 (68)	
Metoprolol	50 (85)	26 (93)	
Amiodaron	54 (92)	26 (93)	
Sotalol	58 (98)	28 (100)	
Flecainid	56 (95)	27 (96)	

Im Vergleich der beiden Gruppen SSS und AVB vor und nach Implantation lässt sich kein signifikanter Unterschied in den durchschnittlichen Tagesdosen der einzelnen Medikamente feststellen.

3.6 Komplikationen

Im Studienkollektiv kam es bei keinem der Patienten zu ernsthaften Problemen.

Am Ende des Beobachtungszeitraumes, 31. August 2006, befanden sich noch alle 87 Patienten in der Nachsorgekontrolle der Kardiologischen Ambulanz des Klinikums der LMU München, Medizinische Poliklinik Innenstadt.

4. Diskussion

4.1 Reduktion des RV-Stimulationsanteils unter AAISafeR®

Die vorliegende Arbeit zeigt auf, dass durch einen automatischen Moduswechsel von AAI zu DDD der rechtsventrikuläre Stimulationsanteil bei Sinusknotenerkrankung und AV-Blockierungen im Langzeitverlauf erheblich reduziert werden kann. Unter AAISafeR® kam es während einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von zwölf Monaten in den Gruppen SSS und AVB zu signifikant weniger rechtsventrikulärer Stimulation als in DDD- [jeweils $p < 0,001$] oder DDDamc-Betriebsart [$p < 0,001$ bzw. $p < 0,004$]. Auch im Vergleich DDD mit DDDamc ist ein signifikanter Vorteil hinsichtlich einer AV-Delay-Hysterese im DDDamc-Modus zu beobachten [$p < 0,054$ bzw. $p < 0,004$]. Diese Ergebnisse werden von Pioger et al.⁹¹ unterstützt. Die Autoren konnten nach sieben Monaten bei einem vergleichbaren Patientenkollektiv ebenfalls eine deutlich geringere RV-Stimulation, verglichen mit den DDD-Modi, feststellen [$p < 0,00001$].

Die Stimulationstherapie des Herzens hat sich in den letzten Jahren zunehmend gewandelt. Über Jahrzehnte hinweg war seit den Anfängen der Schrittmachertherapie die Behandlung der Bradykardie und Tachyarrhythmie der Hauptindikationen SSS und AVB das wichtigste Ziel. In den späteren Jahren wurde zunehmend auf eine möglichst „physiologische“ Stimulation Wert gelegt. Dies führte zur Entwicklung von Zweikammersystemen und Sensoren zur Behandlung der chronotropen Inkompetenz.

Neben der Frequenzkontrolle des Herzens hat aber auch die Erregungsausbreitung im Herzen einen wesentlichen Anteil an der physiologischen Funktion. Bedingt durch die Untersuchungen bei Herzinsuffizienz (vor allem bei medikamentöser Therapieresistenz) wurde ein immer größeres Augenmerk auf die Asynchronie der Ventrikel gelegt, deren Ausdruck im EKG ein Linksschenkelblock ist. Durch biventrikuläre Stimulation beider Ventrikel bei Patienten mit Herzinsuffizienz kann eine weitgehende Resynchronisation erreicht werden, was sich auch in einer deutlichen Verbesserung der klinischen Symptomatik der Patienten niederschlägt (siehe Kapitel 4.2.4 und Kapitel 4.5).

Diese Erkenntnis ergibt sich aus den Ergebnissen internationaler Studien, die seit 1994 den Einsatz von Ein- und Zweikammerschrittmachern untersuchen (siehe Tabelle 4.1).

Tabelle 4.1 Übersicht internationaler Studien

	Patienten-anzahl	Modus	Beobachtungs-zeitraum	Ergebnisse	VHF %/ Jahr
Danish Mode Selection Trial (1997)	225	AAI vs. VVI (bei SSS)	3,3 Jahre, erweitert 5,5 Jahre	Langzeitverlauf begünstigt AAI in allen klinischen Endpunkten (inkl. Gesamtsterblichkeit)	4,1 vs. 7,1 (6,6 nach 5,5 Jahren)
PASE (1998)	407	DDDR vs. VVIR	30 Monate	Kein Unterschied zwischen Gruppen bei Endpunkt Lebensqualität und bei klinischen Ergebnissen; bei SSS: besserer Trend unter DDDR-Stimulation	11,3 vs. 12,7
CTOPP (2000)	2568	DDDR oder AAIR vs. VVIR	durchschnittlich 3 Jahre	Kein Unterschied zwischen Gruppen bei Schlaganfallrate oder Todesfällen; signifikant weniger VHF unter physiologischer Stimulation	5,3 vs. 6,6
MOST (2002)	2010	DDDR vs. VVIR (bei SSS)	durchschnittlich 33 Monate	Kein Unterschied zwischen Gruppen bei Schlaganfallrate oder Todesfällen	7,6 vs. 9,7
UKPACE (2005)	2021	DDDR vs. VVIR ¹ (bei AVB)	für Todesfälle 4,6 Jahre, für andere kardiovaskuläre Ereignisse 3 Jahre	Kein Unterschied zwischen Gruppen in beiden Endpunkten	2,8 vs. 3,0
Nielsen et al. (2003)	177	AAIR vs. DDDR-I ² / DDDR-s ³ (bei SSS)	durchschnittlich 2,9 Jahre	Kein Unterschied zwischen Gruppen bei Herzinsuffizienz, Thrombembolien, Gesamtsterblichkeit; signifikant weniger VHF unter AAIR; unter DDD-I/ DDD-s signifikant vergrößertes LA; unter DDD-s signifikant verschlechterte LVEF	2,6 vs. 6,0/8,0
DANPACE (2010)	1415	AAI vs. DDD-s ³	5 Jahre	Kein Unterschied zwischen Gruppen hinsichtlich Überlebensrate; unter DDD-s keine Zunahme der Herzinsuffizienz; unter AAI 27 % erhöhtes VHF-Risiko	
SAVE-PACe (2007)	1065	mvp-DDD ⁴ vs. DDD	4 Jahre	weniger Ventrikelstimulation und persistierendes VHF in mvp-DDD	7,9 vs. 12,7

1: aufgeteilt in fixed rate und rate adaptive pacing

2: DDD(R)-I: DDD mit langem AV-Delay

3: DDD(R)-s: DDD mit kurzem AV-Delay

4: mvp-DDD: DDD mit Such-AV-Hysterese (mvp: minimal ventricular pacing)

AAI versus VVI:

Andersen et al. ⁶⁸ berichteten als erste in der (unizentrischen) Danish Mode Selection Trial von 1994 (prospektiv) und 1997 (erweitert) über 225 Patienten mit Sinusknotenerkrankung und erhaltener AV-Überleitung, die auf AAI-versus VVI-Stimulation randomisiert wurden. Nach der Follow-up-Dauer war die Gesamtmortalität in der AAI-Gruppe im Vergleich zur VVI-Gruppe signifikant niedriger [p=0,045]. Zudem hatten die im VVI-Modus stimulierten Patienten nach 5,5 Jahren Nachbeobachtungszeit hinsichtlich des Studienendpunktes eine signifikant höhere Vorhofflimmerninzidenz [p=0,012], mehr thrombembolische Komplikationen und ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines AV-Blocks.

Nielsen et al. ⁸² konnten in der sich anschließenden Studie 1998 (AAI(R) versus VVI(R)) zeigen, dass die VVI-Gruppe im Vergleich zu AAI-Gruppe mit einer erhöhten Herzinsuffizienzrate und daraus resultierender erhöhter Einnahme von Diuretika verbunden war [p= 0.033]. Die VVI-Gruppe war zudem signifikant mit verminderter Auswurffraktion und zunehmender Vorhofdilatation assoziiert. Die NYHA-Klasse verschlechterte sich im Verlauf [p<0,0005].

VVI versus DDD:

Lamas et al. ⁵⁸ veröffentlichten im Jahr 1998 die PASE-Studie (The Pacemaker Selection In The Elderly Trial). 407 Patienten >65 Jahre mit Sinusknotenerkrankung oder AV-Block wurden mit einem Zweikammerschrittmacher versorgt und auf VVI(R) versus DDD(R) randomisiert. Die Follow-up-Dauer war 30 Monate. Der primäre Endpunkt war die Lebensqualität älterer Patienten mit Schrittmacher, die sich zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant unterschied. Jedoch war ein starker Trend zu beobachten, dass vor allem Patienten mit Sinusknotendysfunktion ohne AV-Überleitungsstörung unter physiologischer DDD-Schrittmachertherapie klinische Vorteile bezüglich Vorhofflimmerns, kardiovaskulärem Funktionsstatus, Lebensqualität und Gesamtmortalität hatten.

Die im Jahr 2000 von Connolly et al. ²² publizierte CTOPP-Studie (The Canadian Trial Of Physiological Pacing) schloss 2568 Patienten mit symptomatischer Bradykardie bei Sinusknotendysfunktion oder AV-Blockierung ein und randomisierte sie auf VVI versus AAI/DDD. Es sollte der Vorteil physiologischer Stimulation präziser vorhergesagt werden können. Nach drei Jahren Nachbeobachtungszeit gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen ventrikulärer und physiologischer Erregung bezüglich des kombinierten Endpunktes

Schlaganfall und kardiovaskuläre Mortalität. Dagegen war ein Trend zu beobachten, dass SSS-Patienten paradoxerweise weniger von der Zweikammerstimulation profitierten. Die jährliche Vorhofflimmerrate war in der VVI-Gruppe signifikant höher [p=0,05]. Auch in der auf durchschnittlich 6,4 Jahre Langzeitbeobachtung erweiterten Studie ⁵³ blieben 2004 die Ergebnisse ähnlich. Der Trend, dass vor allem jüngere Patienten von einer physiologischen Herzerregung durch den Schrittmacher profitieren würden, konnte sich in der verlängerten Nachbeobachtungszeit bis 2004 nicht bestätigen.

Die MOST-Studie (The Mode Selection Trial In Sinus-Node Dysfunction) ⁵⁷, die 2010 Patienten mit Sinusknotendysfunktion einschloss und auf VVI versus DDD randomisierte, untersuchte, ob eine Zweikammerstimulation ein ereignisfreieres Überleben und eine verbesserte Lebensqualität im Vergleich mit ventrikulärer Kammererregung gewährleisten würde. Lamas et al. ⁵⁷ berichteten 2002, ähnlich wie die CTOPP-Studie, nach durchschnittlich 33 Monaten über keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen für den primären (kombinierten) Endpunkt Todesfälle oder Schlaganfallrate und für die weiteren Endpunkte Gesamt- und kardiovaskuläre Mortalität. Bezüglich des Auftretens von Vorhofflimmern [p=0,008] und Symptomen der Herzinsuffizienz [p<0,001] fanden Lamas et al. ⁵⁷ einen signifikanten Vorteil bei der Zweikammerstimulation. Diese Betriebsart verbesserte zusätzlich die Lebensqualität.

Toff et al. ¹²⁸ untersuchten im Jahre 2005 im Rahmen der UKPACE (United Kingdom Pacing And Cardiovascular Events) 2021 Patienten ≥ 70 Jahre mit höhergradigem AV-Block und randomisierten sie in VVI- (fixed rate und rate adaptive pacing) versus DDD-Betriebsart. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Stimulationsmodus der beiden Gruppen nach knapp fünf Jahren in der Gesamtmortalität oder nach drei Jahren für kardiovaskuläre Ereignisse. Jedoch war fixed rate VVI-Stimulation mit einem signifikant erhöhten Risiko für Schlaganfall, TIA und Thromboembolien [p=0,04] assoziiert. Ein vermindertes Auftreten von Vorhofflimmern bei physiologischer Stimulation konnte in dieser Studie nicht gezeigt werden. Bemerkenswert ist jedoch die Tatsache, dass in den ersten 18 Monaten nach Schrittmacherimplantation das Auftreten von Vorhofflimmern in der DDD-Gruppe höher war. Eine mögliche Erklärung hierfür sehen die Autoren in der besseren atrialen Wahrnehmung der bipolaren anstatt der bisher verwendeten unipolaren Sonde.

AAI versus DDD:

Nielsen et al.⁸⁴ veröffentlichten 2003 als erste eine prospektiv randomisierten Studie, in der sie 177 Patienten mit Sinusknotensyndrom und intakter atrioventrikulärer Überleitung untersuchten, die auf AAIR, DDDR mit langer AV-Zeit (300 ms, DDD-l) oder DDDR mit kurzer AV-Zeit (150 ms, DDD-s) randomisiert wurden. Endpunkte der Studie waren echokardiographisch gemessene Änderungen der linken Vorhof- und Kammergröße und –funktion. Das Follow-up betrug 2,9 Jahre. Beide DDDR-Gruppen wiesen einen signifikant vergrößerten linken Vorhof auf [$p < 0,05$]. In der Subgruppe DDD-s verschlechterte sich die linksventrikuläre Ejektionsfraktion signifikant im Vergleich zu den Ausgangswerten [$p < 0,01$]. Unter AAIR-Stimulation veränderten sich linke Vorhof- oder Ventrikelgröße bzw. Auswurf fraktion nicht. Es ereignete sich aber signifikant weniger Vorhofflimmern [$p = 0,03$]. Herzinsuffizienz, Thrombembolien und Gesamtsterblichkeit unterschieden sich innerhalb der drei Gruppen nicht.

Nachdem gezeigt werden konnte, dass bei einer Sinusknotenerkrankung atriale Einkammer- der Zweikammerstimulation überlegen ist, verglichen Nielsen et al. in den letzten fünf Jahren in der prospektiven DANPACE (Danish Multicenter Randomized Study of Atrial Inhibited Versus Dual-Chamber Pacing in Sick Sinus Syndrome, ESC 2010) AAI- versus DDD- Stimulation (mit kurzem AV-Delay) anhand von insgesamt 1415 Patienten. Hinsichtlich der Gesamtsterblichkeit unterschieden sich die beiden Gruppen nicht. Unerwarteterweise kam es in der AAI-Gruppe zu signifikant mehr paroxysmale m Vorhofflimmern [$p = 0,042$]. Dieses Ergebnis widerspricht den Resultaten bisheriger Studien. DAN-PACE-Patienten erfuhren im DDD-Modus durchschnittlich 65 % RV-Stimulation. Bei Nielsen et al. lag der RV-Stimulationsanteil in der DDD-s-Gruppe bei 90 %⁸⁴, in der vorliegenden Arbeit bei 90,7 % (SSS-Gruppe) und 98,1 % (AVB-Gruppe). Die verminderte prozentuale RV-Stimulation im DDD-Modus der DAN-PACE-Studie kann Grund für das geringere Auftreten von Vorhofflimmern sein. In Bezug auf die Entwicklung einer Herzinsuffizienz unterschieden sich die beiden Gruppen AAI und DDD nicht [$p = 0,43$]. Die Autoren empfehlen daher weiterhin eine DDD-Stimulation mit einem AV-Delay ≤ 200 ms als Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit isolierter Sinusknotenerkrankung.

Sweeney et al.¹¹⁹ veröffentlichten im Jahr 2007 die SAVE-PACe-Studie (Search AV-Extension for Promoting Atrioventricular Conduction). Sie schloss 1065 Betroffene mit Sinusknotendysfunktion und intakter AV-Überleitung ein und randomisierte sie in

konventionelle DDD- (99 % RV-Stimulation) versus managed ventricular pacing DDD-Stimulation, MVP-DDD (9,1 % RV-Stimulation). Endpunkt war persistierendes Vorhofflimmern. Nach 1,7 Jahren waren in der MVP-DDD-Gruppe sowohl weniger persistierendes Vorhofflimmern [p=0,009] als auch geringere Ventrikelstimulation und LV-Remodeling nachweisbar. Diese Reduktion war mit der einer RV-Stimulation assoziiert.

Die bislang noch nicht publizierte Save R-Studie (Spontaneous AtrioVentricular conduction pReservation) von Ela Medical randomisierte im Jahre 2005 222 Patienten in Europa mit Sinusknotenerkrankung, paroxysmalem AV-Block und BTS in drei parallele Studienarme: AAISafeR[®], DDD/AMC und DDD mit langem AV-Delay. Nach einem Jahr Beobachtungszeit konnte gezeigt werden, dass AAISafeR[®] der effizienteste Schrittmachermodus ist, um die spontane AV-Überleitung zu begünstigen und unnötiger ventrikulärer Stimulation vorzubeugen. Jedoch waren weitere Kontrolluntersuchungen notwendig, um die Wirksamkeit der drei Modi im Hinblick auf die Häufigkeit von Vorhofflimmern zu analysieren.

Des Weiteren gab Ela Medical im Jahre 2007 eine ebenfalls bislang noch nicht publizierte Beobachtungsstudie, NATURE, bekannt. Innerhalb von zwei Jahren sollen 1440 Schrittmacherpatienten aus Nordamerika und Europa involviert und die Entstehung von AV-Überleitungsstörungen unter ihnen untersucht werden. Eingeschlossen wurden Patienten, die mit AAI-DDD-Modeswitch-Aggregaten versorgt wurden.

4.1.1 Vorhofflimmern

Vorhofflimmern ist die häufigste anhaltende Herzrhythmusstörung¹¹². Etwa 50 % der SSS-Patienten mit Schrittmacher haben eine oder mehrere Episoden von Vorhofflimmern^{6;57;84}. Davon entwickeln 10 bis 20 % chronisches Vorhofflimmern⁸. Patienten mit Vorhofflimmern haben eine jährliche Inzidenz von 9,6 %, weitere Episoden zu erleiden. Schrittmacherpatienten können bei Vorhofflimmern oft asymptomatische Episoden haben⁸⁸. Das Aggregat selbst zeichnet Flimmerepisoden auf, die bei ambulanten EKG-Kontrollen bestätigt werden können. Dem Herzschrittmacher kommt also eine wichtige Rolle als Arrhythmie-Überwachungssystem zu^{39;118}.

In der vorliegenden retrospektiven Arbeit erfuhren VHF-Patienten im DDD- oder DDDamc-Modus eine höhere prozentuale RV-Stimulation als im AAISafeR[®]-Modus. Das Ausmaß der RV-Stimulation in den Gruppen SSS und AVB hatte keinen Einfluss auf die Häufigkeit von Vorhofflimmern, da das Patientenkollektiv relativ klein und der Kontrollzeitraum von durchschnittlich 12 Monaten nicht ausreichend lang war.

Die ASPECT (Atrial Septal Pacing Clinical Efficacy Trial)⁸⁷- und die prospektive ATTEST (Atrial Therapy Efficacy and Safety Trial)⁶²-Studien zeigten nach kurzem Kontrollzeitraum keine signifikante Verringerung der Häufigkeit von Vorhofflimmern unter DDDR-Schrittmachertherapie. Bei Connolly et al.²² war eine Beobachtungszeit von vier Jahren notwendig, um signifikante Unterschiede hinsichtlich VHF festzustellen. Sweeney et al.¹¹⁹ stellten in der SAVE-PACE-Studie bereits nach 18 Monaten fest, dass mittels eines MVP-DDD-Aggregates das relative Risiko für dauerhaftes Vorhofflimmern zu jedem Zeitpunkt signifikant gesenkt werden kann [p=0,009]. Mattoli et al.⁷² berichteten in ihrer prospektiven Studie, dass nach fünf Jahren unter VVI- verglichen mit physiologischer Stimulation die Vorhofflimmerrate signifikant zunahm. Ähnliche Ergebnisse erzielten Hesselson⁴⁴ et al. nach sieben Jahren. Im Gegensatz dazu konnten Toff et al.¹²⁹ in der UKPACE-Studie nach knapp fünf Jahren keine signifikant verminderte VHF-Inzidenz bemerken. Sie untersuchten vor allem ältere Patienten (Alter 79,9 ± 6,1) mit AV-Blockierung. Bei diesem Kollektiv ist das Auftreten von Vorhofflimmern vermutlich weniger von der Stimulationsart des Schrittmachers, als viel mehr vom Alter des Patienten selbst abhängig. Vergleicht man AAI- mit VVI-Stimulation, sind die Ergebnisse ähnlich: Rosenqvist et al.⁹⁵, Andersen et al.⁶ und Healey et al.⁴³ konnten signifikante Unterschiede bei der Reduktion von Vorhofflimmern bei Bradykardiepatienten durch atriale Stimulation nachweisen. Gemäß Brandt et al.²² und Hummel et al.⁵⁸ sind die Vorhofflimmerinzidenzen unter ventrikulärer Stimulation höher (5,5 % und 12,7 %) als unter AAI-Stimulation nach Lee et al. (2,6 %)⁸⁴. Auch Sweeney et al.¹¹⁸ beobachteten, dass asynchrone Langzeit-Kammerstimulation bei SSS-Patienten, verglichen mit AAI-Pacing, mit einer zwei- bis dreifach erhöhten VHF-Inzidenz assoziiert ist. In unterschiedlichen randomisierten Studien (siehe Tabelle 4.1, Seite 38) reichen die jährlichen Vorhofflimmerninzidenzen von 2,6 % bis zu 12,7 %. Diese weite Spanne lässt sich durch unterschiedlich häufige ambulante elektrokardiographische Kontrollen erklären, so z. B. bei PASE: drei, neun und zwölf Monate nach Implantation; bei MOST: viermal im ersten Jahr, danach zweimal jährlich.

Während in der PASE-Studie ⁵⁸ ein positiver Trend hinsichtlich verminderten Vorhofflimmerns im Vergleich DDD- und VVI-Stimulation beschrieben wurde, konnte dies in den Studien CTOPP ²² und MOST ⁵⁷ signifikant nachgewiesen werden. Die Forscher der CTOPP-Studie indizieren, dass in den physiologisch stimulierten Gruppen (AAIR/DDDR) die jährliche VHF-Rate um 18 % gesenkt werden konnte ²². Dies war eine wichtige Erkenntnis, die einen relevanten Grund für den Einsatz von physiologischen DDD-Schrittmachern lieferte.

Andererseits beobachteten im Jahre 2003 Nielsen et al. ⁸⁴ prospektiv, dass es unter AAI-Stimulation zu signifikant weniger Flimmerepisoden kam als unter DDD. Sie konnten zusätzlich feststellen, dass unter DDD eine Dilatation des linken Vorhofs entstand, die zu Vorhofflimmern führte. Durch die Daten von UKPACE wird ferner unterstützt, dass ventrikuläre Erregung per se, also auch bei DDD(R)-Stimulation, das Auftreten von Vorhofflimmern bei SSS und AVB steigert ^{57;58;128}. In beiden Gruppen (DDD und VVI) war eine vermehrte prozentuale RV-Stimulation mit einem erhöhten Risiko für Vorhofflimmern verbunden.

Entgegen der ursprünglichen Erwartung waren die hämodynamischen Vorteile der erhaltenen AV-Synchronisation unter physiologischer DDD-Stimulation klinisch nicht konsequent nachweisbar. Der Erhalt der AV-Sequenz im DDD-Modus ergab nur einen geringen Vorteil, bezogen auf die Verminderung der Inzidenz von Vorhofflimmern.

Obwohl die Studien PASE ⁵⁹, CTOPP ²⁴ und MOST ⁵⁸ einen Vorteil physiologischer versus ventrikulärer Stimulation nachweisen konnten, gelang dies der UKPACE-Studie ¹²⁸ mit einem großen Patientenkollektiv und langer Beobachtungszeit nicht. Möglicherweise haben kleinere Studiengruppen den Nutzen physiologischer Stimulation überschätzt. Connolly et al. ²² weisen darauf hin, dass eine bewusste Wahrnehmung des Vorhofflimmerns durch den Patienten mit einem VVI- oder DDD-Schrittmacher ausbleiben und es so zu einer verspäteten Diagnose durch den Arzt kommen könnte. Das könnte erklären, warum der Vorteil physiologischer Stimulation hinsichtlich VHF erst nach langer Beobachtungszeit festgestellt werden kann. Es kann zudem sein, dass eine physiologische Erregung Vorhofflimmern nicht vermindert, sondern durch Kammerstimulation seine Entstehung begünstigt ³⁶⁻³⁸.

Zu beachten ist in diesem Zusammenhang der hohe Anteil inadäquater RV-Stimulation (ca. 90 %) in der jeweiligen DDD-Gruppe, der möglicherweise für die geringe Ausprägung der Unterschiede in den primären Endpunkten (Schlaganfall, Lebensqualität und kardiovaskuläre Gesamtmortalität) der Studien PASE ⁵⁹, CTOPP ²⁴, MOST ⁵⁸ und UKPACE ¹²⁸

mitverantwortlich sein kann. Im Gegensatz zu diesen Studien steht die kürzlich publizierte prospektive DANPACE-Studie von Nielsen et al. (ESC 2010). DDD-Patienten wurden hier nur etwa zu 65 % im rechten Ventrikel stimuliert und die Autoren erfassten innerhalb von fünf Jahren, dass Patienten der AAI-Gruppe ein 27 % höheres Risiko hatten, paroxysmales Vorhofflimmern zu entwickeln. Sie schlossen daraus, dass die negativen Auswirkungen der RV-Stimulation unter DDD-Modus klinisch geringer sind als das Risiko eines AV-Blocks unter AAI-Modus.

Interessant ist die Aussage über die Entstehung von persistierendem Vorhofflimmern von Skanes et al. ¹¹², die die 2568 CTOPP-Patienten prospektiv untersuchten. Sie beobachteten folgende Prädiktoren für persistierendes Vorhofflimmern: Alter ≥ 74 Jahre, ($p=0,057$), sinuatriale Knotenerkrankung ($p=<0,001$) und vorbestehendes VHF ($p=<0,001$). Eine physiologische Erregung reduzierte die Inzidenz bei Patienten, die erstmals einen Schrittmacher erhielten, von 3,84 % auf 2,8 % pro Jahr ($p= 0,016$) ¹¹².

Um sowohl das Risiko zu senken, paroxysmales Vorhofflimmern unter reiner AAI-Stimulation zu entwickeln, als auch den Vorteil zu verstärken, durch physiologische Erregung die jährliche VHF-Inzidenzrate zu senken, wurde in der vorliegenden Arbeit der AAISafeR[®]-Modus im Langzeitverlauf untersucht.

4.1.2 Atrioventrikuläre Blockierungen bei Sinusknotenerkrankung

Die Entstehung einer AV-Blockierung ist eine Komplikation der Sinusknotenerkrankung, da der degenerative Prozess und die fibrotischen Veränderungen auf die AV-Leitung übergreifen und diese ebenfalls schädigen können. Die jährliche Inzidenz hierfür beträgt 0,6 – 2,1 %
15;30;56;69;97

In der vorliegenden Arbeit entwickelten 43 der insgesamt 87 Patienten des untersuchten Studienkollektivs AV-Blockierungen. Alle Patienten der Betriebsarten DDD und DDDamc wiesen während des Kontrollzeitraums eine AV-Blockierung auf, wohingegen sich dies nur bei 32 der 39 Patienten in AAISafeR[®]-Stimulation ereignete [$p=0,13$]. Ein bereits vor Schrittmacherimplantation bestehender Schenkelblock erhöht prinzipiell das Entstehungsrisiko eines höhergradigen AV-Blocks im weiteren Verlauf. Patienten mit bekannter Sinusknotendysfunktion und Schenkelblock (und/ oder bifaszikulärem Block) sollen laut Brandt et al. ¹⁵ und Andersen et al. ⁷ initial mit einem Zweikammerschrittmacher

behandelt werden. Ein isolierter faszikulärer Block ohne Sinusknotenerkrankung ist nicht mit einem solchen Risiko behaftet ^{15;95;98} und es kann nach Ansicht der Autoren ein atrialer Einkammerschrittmacher benutzt werden. Neben einem möglichen Leitungsblock sollte intraoperativ bei Schrittmacherimplantation auch der Wenckebachpunkt der Patienten berücksichtigt werden. Nielsen et al. ⁸¹ geben einen Wenckebachpunkt $\geq 100/\text{min}$ bei Sinusknotensyndrom ohne zusätzlichen Schenkelblock an, um zuverlässig Patienten für eine AAI-Implantation zu selektieren. Masumoto et al. ⁶⁹ beschrieben ähnlich dazu im Jahr 2004 einen Wenckebachpunkt $< 120/\text{min}$ als eine starke Einflussgröße bei der späteren Entwicklung einer AV-Blockierung. (Santini et al. ¹⁰³ stellten einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von AV-Blockierungen und der Reduktion der antiarrhythmischen Medikation fest. Sie beobachteten 399 Patienten mit Sinusknotenerkrankung für 5 Jahre. Bei 7 von ihnen (5 %) kam es zu einem AV-Block II°. Als die medikamentöse Therapie abgesetzt wurde, waren 6 beschwerdefrei. Das Aufkommen einer AV-Asynchronie beeinflusste die kardiale Mortalität nicht.)

Andersen et al. ^{6;8} beobachteten 1994, 1997 und 1998 in prospektiven Studien die Auswirkungen von AAI- und VVI-Modus bei SSS-Patienten. Sie stellten fest, dass unter AAI-Stimulation die Entwicklung eines höhergradigen AV-Blocks geringer war, die AV-Synchronisation stabil blieb, die kardiovaskuläre Gesamtmortalität niedriger war und sich weniger Vorhofflimmern, arterielle Thrombembolien und Herzinsuffizienzfälle ereigneten. Anhand dieser und früherer Ergebnisse empfanden die Verfasser der Studie die AAI-Schrittmacherbehandlung bei SSS-Patienten ohne Schenkelblock als sicher und es wurde empfohlen, dass diese Patienten mit einem AAI-Schrittmacher versorgt werden ^{6;82}. Kristensen et al. ⁵⁶ bestätigten im Jahr 2001 in einer retrospektiven Studie bei 399 Patienten, dass AAI-Stimulation eine sichere und bewährte Behandlung eines Sinusknotensyndroms bei normaler AV-Überleitung ist. Im Gegensatz dazu wurde in einer retrospektiver Analyse von Sutton et al. ¹¹⁷ der Einwand erhoben, dass SSS-Patienten ein erhöhtes Risiko haben, nach AAI-Implantation eine AV-Blockierung zu entwickeln. Prospektiv wurde dieses Risiko aktuell von Nielsen et al. in der DANPACE-Studie (AAI versus DDD, ESC 2010) festgestellt. Das Risiko für die Entwicklung eines AVB unter AAI-Stimulation überwiegt die negativen Auswirkungen der DDD-Stimulation. Entsprechend sollte bei isolierter Sinusknotenerkrankung der AAI eine DDD-Stimulation mit Spezialalgorithmen vorgezogen werden.

Symphony DR 2550 ist in der Lage, bei intermittierenden AV-Überleitungsstörungen temporär von AAI- in DDD-Modus umzuschalten. In der vorliegenden Arbeit wurde nachgewiesen, dass bei Patienten mit AV-Blockierungen mehr temporäre Umschaltungen (AAI → DDD) pro Tag zu beobachten waren als bei Patienten mit Sinusknotenerkrankung [p=0,038]. In der SSS-Gruppe kam es bei 68 % wegen höhergradigen AV-Blockierungen zu Modus-Umschaltungen (AAI → DDD).

4.1.3 KHK, arterielle Hypertonie, Myokardinfarkt, Synkope und Herzinsuffizienz

In der vorliegenden Arbeit verdeutlichte sich, dass in beiden Gruppen (SSS und AVB) die im AAISafeR[®]-Modus stimulierten Patienten mit KHK, arterieller Hypertonie, Myokardinfarkt, Synkope und Herzinsuffizienz eine geringere Stimulation aufwiesen als in den Modi DDD und DDDamc. Wilkoff et al.¹⁴⁰ randomisierten in der DAVID-Studie 506 ICD-Patienten mit eingeschränkter LVEF (≤ 40 %) in eine VVI- und eine DDD-Gruppe. Aber nach zwei Jahren Beobachtungszeit bestätigte sich der Vorteil bezüglich der DDD-Stimulation nicht. Vielmehr konnte gezeigt werden, dass eine erhöhte prozentuale RV-Stimulation bei Patienten mit Herzinsuffizienz die Mortalität direkt beeinflusst. Dies war bei Kolb et al.⁵⁵ nach über vier Jahren trotz reduzierter RV-Stimulation in der DDD-Gruppe (37 % versus 65 % in der DAVID-Studie) noch auffälliger.

Im Allgemeinen haben die meisten Schrittmacherpatienten initial eine normale Ventrikelfunktion und QRS-Dauer. Doch auch bei ihnen konnten Yu et al.¹⁴⁵ zeigen, dass es unter apikaler RV-Stimulation zu einem LV-remodeling kommt. Sie randomisierten in der prospektiven PACE (Pacing to Avoid Cardiac Enlargement) –Studie 177 Patienten mit normaler EF in eine biventrikulär und eine apikal rechtsventrikulär stimulierte Gruppe. Nach 12 Monaten Beobachtungszeit konnten sie signifikante Unterschiede feststellen: unter RV-Stimulation nahm in der RV-Gruppe die LVEF ab und das endsystolische Volumen zu.

Die unterschiedlichen Ergebnisse in der Korrelation zwischen prozentualer RV-Stimulation und Schrittmacher-Modus in verschiedenen klinischen Studien erklären sich durch die häufig nicht ausreichend lange Beobachtungszeit. Patienten mit Herzinsuffizienz bilden in klinischen Studien den kleinsten Anteil und weisen dennoch das höchste Risikoprofil auf.

Natürlich sind die Resultate unter Schrittmachertherapie vom Allgemeinzustand des Patienten abhängig. Als Risikofaktoren für ein schlechteres Outcome gelten: eine eingeschränkte Pump-

und Auswurfleistung, ein vorbekannter Myokardinfarkt und eine im EKG erkennbare spontan verlängerte QRS-Dauer.

4.1.4 Ejektionsfraktion

In dieser Studie hatte der Großteil der Patienten eine Ejektionsfraktion $> 50\%$. Ähnlich dazu untersuchten Yu et al.¹⁴⁵ in der prospektiven PACE-Studie Patienten mit normaler Auswurfleistung. Nach einem Jahr konnten die Verfasser zeigen, dass unter apikaler RV-Stimulation die LVEF abnahm. Entsprechend fanden Varma et al.¹³⁹ heraus, dass akut induzierte RV-Stimulation zu eingeschränkter LV-Funktion führt.

Über einen längeren Zeitraum häufig unnötig applizierte rechtsventrikuläre Stimulationen führen zu Mitralsuffizienz und Asynchronie zwischen Vorhof und Kammer^{11;73}. In der Folge ergeben sich paradoxe Wandbewegungen, verminderter linksventrikulärer Druck und echokardiographisch verminderte diastolische Füllungszeichen^{66;131}. Im klinischen Alltag jedoch kommt es nicht bei jedem Patienten, der einer RV-Stimulation unterliegt, zu den oben beschriebenen Effekten. Es scheint, dass manche Patienten anfälliger gegenüber den negativen Auswirkungen der RV-Stimulation sind. Dies liegt möglicherweise an der mechanischen ventrikulären Asynchronie. Durch RV-Stimulation ergibt sich eine ventrikuläre Desynchronisation und infolge dessen eine verminderte LVEF. Eine zusätzlich vorliegende Herzinsuffizienz verstärkt diesen negativen Effekt zusätzlich. Retrospektive Studien von Albertsen et al.³ und Chen et al.²⁰ an insgesamt 590 Patienten belegen, dass zwar unter RV-Stimulation innerhalb der DDD-Gruppen die LVEF signifikant abnimmt, sich am Ende des Kontrollzeitraums sich dennoch keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zu den AAI-Gruppen zeigen. Eine echokardiographische Parameterbestimmung, um betroffene Patienten zu selektieren, die von einem Upgrade hin zu CRT profitieren würden, gelang Chung et al.²¹ in der PROSEPCT-Studie nicht.

Andersen et al.⁶⁸ und Nielsen et al.⁸⁴ beschreiben, dass eine bereits bestehende eingeschränkte Auswurfleistung sich unter kontinuierlich unnötiger RV-Stimulation durch DDD- oder VVI-Modus verschlechtert. Auch Tops et al.¹³¹ beschreiben eine LV-Dilatation und verminderte systolische LV-Funktion unter (langjähriger) RV-Stimulation. Pastore et al.⁸⁹ und Yu et al.¹⁴⁵ zeigen: je eingeschränkter die LVEF ist, desto stärker ist die LV-Asynchronie.

Es ließe sich folgern, dass eine eingeschränkte Auswurfleistung durch AAI-Stimulation nicht verschlechtert wird. Es ist noch nicht überprüft, ob sich die Pumpfunktion unter geringer RV-Stimulation normalisiert bzw. erholt („reverse remodeling“).

4.1.5 Begleitmedikation

Ein Großteil der in dieser Arbeit untersuchten Patienten erhielt nach Versorgung mit einem Herzschrittmacher weiterhin eine frequenzkontrollierende oder antiarrhythmische Begleitmedikation.

Im Vergleich der beiden Gruppen SSS und AVB vor und nach Implantation lässt sich kein signifikanter Unterschied in den durchschnittlichen Tagesdosen der einzelnen Medikamente feststellen (siehe Tabelle 3.5, S. 35).

Entsprechende internationale Studien weisen ähnliche Ergebnisse auf. Sweeney et al.¹¹⁹ randomisierten in der SAVE-PACe Studie Patienten auf AAI versus MVP-DDD. Zwischen den Gruppen kam es zu keinen signifikanten Interaktionen mit der Begleitmedikation. Bei Nielsen et al.⁸⁵ waren nach knapp einem Jahr keine Unterschiede vor und nach Implantation zwischen regulärem DDD- und DDD-I-Modus (≥ 250 ms) im Bezug auf Betablocker, Digoxin oder Antiarrhythmika zu verzeichnen.

Die Vermutung, dass die Medikation den ventrikulären Stimulationsanteil beeinflusst, konnte nicht bestätigt werden. Indessen war in der Langzeitbeobachtung bei Andersen et al.⁶ die Diuretika-Dosis in der VVI-, verglichen mit der AAI-Gruppe, signifikant höher.

4.2 Auswirkungen der RV-Stimulation

4.2.1 Hämodynamische Kurzeffekte

Rechtsventrikuläre Stimulation führt zu einem Kontraktionsablauf, der vergleichbar mit einem Linksschenkelblock ist. Die negativen hämodynamischen Auswirkungen der RV-Stimulation sind ausreichend belegt^{60;79;96;143}. Sie treffen besonders auf eine reine VVI-Stimulation zu, aber auch unter AV-sequentieller (DDD)-Stimulation sind ähnliche Effekte beschrieben^{60;96;114}.

Varma et al.¹³⁹ konnten zeigen, dass sowohl Veränderungen der AV-Synchronisation als auch eine direkte Verschlechterung der LVEF bereits als Akutwirkung einer rechtsventrikulären Stimulation auftreten. Nahlawi et al.⁷⁹ konnten nachweisen, dass auch nach Beendigung der RV-Stimulation die negativen Auswirkungen der LV-Asynchronie über Tage bestehen blieben.

4.2.2 Hämodynamische Langzeiteffekte

Rechtsventrikuläre Stimulation führt nicht nur auf elektromechanischer, sondern auch auf struktureller Ebene zu Veränderungen am Myokard. So beschrieben Prinzen et al.¹⁰⁶ und van Oosterhout et al.^{93;135} eine LV-Hypertrophie durch elektrische Stimulation. Prinzen et al.⁹² zeigten ferner auf, dass es unter RV-Stimulation zu einem veränderten myokardialen Metabolismus und einer abnehmenden Koronarperfusion kommt. Ebenso wurden eine Zunahme einer Mitralklappeninsuffizienz^{50;73;137}, LA-Vergrößerung^{82;84} und verringerte Auswurfleistung^{79;82;84} beobachtet. Bei Pastore et al.⁸⁹ stand der Anteil stimulationsinduzierter LV-Asynchronie in direktem Zusammenhang mit der sich im Laufe der Beobachtungszeit verschlechternden LVEF. Bisher ist es nicht eindeutig geklärt, warum nur manche Patienten symptomatisch werden. Laut Tops et al.¹³⁰ scheint die Sondenlage innerhalb des rechten Ventrikels eine Rolle zu spielen.

4.2.3 Ventrikuläre Asynchronie

Im Laufe der Jahre entwickelte sich der Ausdruck „ventrikuläre Asynchronie“. Damit wird die linksventrikuläre Desynchronisation beschrieben, die durch apikale rechtsventrikuläre Stimulation entsteht^{10;121;130}. Heutzutage unterscheidet man zwischen intervenatrikularer und intraventrikularer Asynchronie¹³¹. Dieser Effekt ist in unterschiedlichen Studien unter langjähriger RV-Stimulation mit bis zu 50 % (der Patienten) beschrieben^{106;126;132}.

Sowohl bei erhaltener AV-Überleitung als auch bei Vorliegen einer AV-Blockierung wurde der Nutzen einer konventionellen DDD-Stimulation überschätzt^{22;58;128;129}. Es wird von einer zusätzlichen Verschlechterung der Herzinsuffizienz trotz initial schmalen QRS-Komplexen und normaler LVEF^{121;130} berichtet. Bei den meisten Patienten mit Sinusknotenerkrankung, Bradykardie und Herzinsuffizienz führt konventionelle DDD-Stimulation zu lebenslänglicher ventrikulärer Asynchronie¹²¹, obwohl bei diesem Kollektiv oft eine intakte AV-Überleitung und schmale QRS-Komplexe vorliegen. Aber auch DDD-Stimulation ist assoziiert mit

erhöhter kardialer Morbidität und Mortalität^{42;57;121;140}. Dies betrifft vor allem Patienten mit AV-Überleitungsstörungen¹³⁹, ischämischen Herzerkrankungen¹²⁰, verminderter LV-Funktion und solche, die über einen langen Zeitraum stimuliert werden müssen¹²². Daraus erklärt sich, warum es in den Studien PASE⁵⁹, CTOPP²⁴, MOST⁵⁸ und UKPACE¹²⁸ und bei Sweeney et al.¹²¹ bei SSS und AVB im Vergleich zwischen DDD- und VVI-Stimulation nicht zu einem Rückgang der Gesamtmortalität kam und keine wesentlichen Unterschiede hinsichtlich Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern festgestellt wurden. Auch bei einer reinen Sinusknotenerkrankung führt die Implantation eines konventionellen DDD-Systems zu einem relevanten Anteil an RV-Stimulation. So lag auch in der vorliegenden Arbeit trotz Programmierung einer AV-Hysterese (DDDamc) der Anteil an (unnötiger!) rechtsventrikulärer Stimulation bei 60,0 %. Der potentielle Vorteil erhöhter Sicherheit für Patienten mit Sinusknotenerkrankung unter DDD-Stimulation wird durch die ungünstigen Auswirkungen bei Stimulation der rechten Herzkammer klar relativiert. In der DAVID-Studie¹⁴⁰ konnte gezeigt werden, dass vor allem bei Vorliegen einer systolischen Herzinsuffizienz negative Effekte bis hin zu einer Zunahme der Mortalität zu erwarten sind. Ebenso belegen die Daten der MOST-Studie⁵⁷, dass –unabhängig von der Stimulationsart- die Gefahr eines Vorhofflimmerns oder einer Herzinsuffizienz in direkte Verbindung mit apikaler RV-Stimulation gebracht werden kann. Das geringste Risiko hatten Patienten, die auf funktionale Vorhofstimulation bei DDD randomisiert waren. Eine hohe prozentuale RV-Stimulation (> 40 % bei DDD und > 80% bei VVI) war assoziiert mit einer hohen Rate an Herzinsuffizienz, wohingegen ein Anteil < 10 % RV-Stimulation mit einer niedrigen Rate verbunden war^{57;121}.

4.2.4 Rechtsventrikuläre Langzeitstimulation und Herzinsuffizienz

Durch zwei randomisierte klinische ICD-Studien wurden ebenfalls die negativen Folgen ventrikulärer Asynchronie dargestellt, im Besonderen die Zusammenhänge zwischen Ventrikelstimulation und Herzinsuffizienz. Die Multicenter Automatic Defibrillator Trial II (MADIT II)⁷⁸ teilte 1232 Patienten (Zustand nach Myokardinfarkt und einer linksventrikulären EF ≤ 30 %) in zwei Gruppen auf. Die eine Gruppe erhielt konventionelle medikamentöse Therapie, die andere Gruppe eine ICD-Therapie. In der ICD-Gruppe war das Auftreten von Herzinsuffizienz häufiger (19,9 %) als in der konventionell medikamentös versorgten Gruppe (14,9 %). Die zweite ICD-Studie (The Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator Trial, DAVID¹⁴⁰) verglich die Behandlung mit Ein-(VVI) und

Zweikammer-(DDD)ICD-Geräten bei Patienten mit einer EF \leq 40 %. Bereits nach 8,4 Monaten wurde sie vorzeitig beendet, da in der DDD-ICD-Gruppe ein auffällig hoher Anteil verstarb oder wegen Herzinsuffizienz in ein Krankenhaus aufgenommen werden musste. Die mittlere prozentuale RV-Stimulation in der DDD-ICD-Gruppe betrug nach 6 Monaten 60 %, in der VVI-ICD-Gruppe 1 %. Sharma et al.¹⁰⁷ analysierten im Jahr 2005 die DAVID-Daten. Sie stellten fest, dass die RV-Stimulation direkt mit der aufgetretenen Herzinsuffizienz korrelierte.

Bisher ist es ungeklärt, ob es einen „optimalen“ RV-Stimulationsanteil gibt und welche Patienten vor allem von den negativen Auswirkungen einer RV-Stimulation, die sich aus der ventrikulären Asynchronie ergeben, betroffen sind.

Vor allem bei jungen Patienten, deren Herzen noch wachsen und die lebenslang stimuliert werden, muss die Konsequenz einer apikalen Sondenlage berücksichtigt werden. Tantengco et al.¹²⁵ untersuchten im Jahr 2001 junge Patienten, die bereits durchschnittlich 10 Jahre einen Schrittmacher hatten, und wiesen echokardiographisch eine systolische und diastolische Funktionsbeeinträchtigung der linken Kammer nach. Bereits 1997 gaben Tse et al.¹³³ an, dass apikale RV-Langzeitstimulation bei DDD-stimulierten Patienten mittleren und höheren Alters mit AV-Block einerseits zu einer verminderten myokardialen Perfusion und andererseits zu einer verminderten globalen LVEF führt. Im Jahr 2000 bestätigten Nielsen et al.⁸³ diesen Effekt und gaben zusätzlich an, dass sich der myokardiale Blutfluss nach chronischer DDD-Stimulation unter temporärer AAI-Stimulation wieder erhöht⁸³.

4.3 Neue Schrittmacheralgorithmen zur Vermeidung von RV-Stimulation

4.3.1 MVP® (Medtronic)

Der MVP-Modus® gewährleistet bei AV-Überleitungsstörung eine temporäre DDD-Stimulation und schaltet automatisch auf AAI zurück, wenn wieder eine normale Überleitung gegeben ist¹²⁴.

Sweeney et al.¹¹⁹ testeten MVP-DDD- im Vergleich mit konventioneller DDD-Stimulation in der prospektiv randomisierten SAVE-PACe-Studie. Die Herzinsuffizienz- und Mortalitätsraten der Studie waren gering und durch MVP-DDD nicht beeinflusst. Sie sind mit

Ergebnissen anderer Studien vergleichbar^{22;57} und nicht auf ein selektiertes Patientenkollektiv zurückzuführen.

4.3.2 VP-Supression® (Biotronik)

Entovis® von Biotronik besitzt zwei neue Algorithmen: Intrinsic Rhythm Support plus® und VP-Supression®. Beide minimieren zuverlässig die rechtsventrikuläre Stimulation. Die randomisierte Ventricular Pace Suppression Study (VpS) von Biotronik erhebt derzeit Patientendaten, um die Sicherheit und Effizienz des Algorithmus zu untersuchen.

4.3.3 AAISafeR® (Ela Medical)

Die in dieser Arbeit untersuchten Patienten mit Sinusknotenerkrankung oder AV-Blockierung waren alle mit dem Gerät Symphony DR 2550 der Firma Ela Medical, Sorin Group, therapiert. Sowohl in der Gruppe SSS als auch in der Gruppe AVB konnte eine deutliche Reduzierung des rechtsventrikulären Stimulationsanteils im AAISafeR®-Modus, verglichen mit den Modi DDD (SSS $p < 0,001$; AVB $p < 0,001$) und DDDamc (SSS $p < 0,001$; AVB $p < 0,004$), beobachtet werden.

Die Studie von Pioger et al.⁹¹ unterstützt die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit. Für einen Kontrollzeitraum von 7 ± 6 Monate (April 2004 – Juli 2005) wurden 147 Patienten (80 ± 9 Jahre) auf AAISafeR®, DDD/DDI (AV-Delay 150 ± 17 ms) und DDDamc randomisiert. AAISafeR® verringerte, verglichen mit den DDD-Modi, signifikant ventrikuläre Stimulation [$p < 0,00001$] auf 0,1 %. Dies bedeutet eine tägliche Ventrikelstimulation von lediglich einer Minute und 30 Sekunden bzw. von jährlich neun Stunden.

Es darf erwartet werden, dass in Zukunft nur noch Systeme implantiert werden, die über entsprechende Algorithmen verfügen.

4.3.4 Gefahr von Arrhythmien

Durch den Moduswechsel AAI ↔ DDD kommt es zu wechselnden Zykluslängen, und bestimmte einzelne Kammerstimulationen können zu vorübergehendem AV-Überleitungsverlust führen. Der proarrhythmische Effekt liegt in kritisch einfallenden ventrikulären Stimulationen, die zu einer frühzeitigen Kammerdepolarisation führen. Diese Short-Long-Short (S-L-S) Sequenzen, erleichtert durch Kammerstimulation, sind – in unterschiedlicher Ausprägung - bei allen Stimulationsmodi bekannt. Sie sind daher schwer zu verhindern und führen möglicherweise zu ventrikulären Proarrhythmien. In einem VVI-Modus braucht es dazu nur eine einzige frühzeitige Kammerdepolarisation, während bei neueren Aggregaten mit Modus-Wechsel mindest zwei unabhängige Ereignisse nötig sind ¹²³. Sweeney et al. ¹²³ fanden heraus, dass sich häufig auf dem Boden einer KHK Kammertachykardien entwickeln und bei entsprechenden Patienten die S-L-S-Sequenzen den Beginn der Re-entries darstellen. Zudem scheint es, dass Patienten, die besonderes von stimulationserleichternden S-L-S Kammertachykardien und Kammerflimmern betroffen sind, bestimmte Triggermechanismen aufweisen. Bei ihnen zeigen sich häufig auch spontane Kammertachykardien und Kammerflimmern mit anderen Anfangsmustern. Himmrich et al. ⁴⁵ ermittelten in einer kleinen prospektiven Studie den Zusammenhang zwischen isolierter ventrikulärer Stimulation und Kammertachykardien und –flimmern bei ICD-Patienten. Sie konnten beobachten, dass Tachykardien, die durch das Aggregat selbst hervorgerufen wurden, klinisch symptomatisch wurden und ihrerseits die ICD-Therapie notwendig machten. Sweeney et al. ¹²³ konnten diesen Effekt bei einem großen Patientenkollektiv unterstreichen. Nemeč et al. ⁸⁰ berichten, dass Algorithmen mit Moduswechsel den Anteil ventrikulärer Tachykardien, die durch S-L-S-Sequenzen hervorgerufen werden, zwar reduzieren, die allgemeine Inzidenz jedoch unverändert ist.

Der Effekt der S-L-S-Sequenzen ist ein wichtiger Grund für ventrikuläre Proarrhythmien. Sweeney et al. ¹²³ weisen darauf hin, dass in jedem Modus eine kritisch eingestellte Abgabe von isolierten Ventrikelstimulationen aktiv S-L-S Kammertachykardien und –flimmern erleichtern könnte. S-L-S-Sequenzen sind bei neuen Schrittmacheralgorithmen durch Umschaltungswechsel AAI ↔ DDD theoretisch denkbar, dennoch wurde bisher keine erhöhte Rate von Proarrhythmien beobachtet. Weitere Nachforschungen in dieser Hinsicht sind nötig, um Patienten optimal zu schützen. Auch ist bisher unklar, inwieweit Modusumschaltungen Einfluss auf die Lebensdauer des Aggregates und vor allem die Lebensqualität des Patienten nehmen.

4.4 Alternative Sondenpositionen

Bei einem Zweikammerschrittmacher lässt sich die ungünstige apikale RV-Sondenlage verändern. Durch eine hochseptale wird die physiologische Erregungsausbreitungsstrecke verlängert und die retrograde verkürzt. Im Allgemeinen, wenn auch nicht einheitlich, zeigen hämodynamische Studien einen Vorteil hochseptaler gegenüber apikaler RV-Stimulation²⁵, die alternativ zum Einsatz kommen könnte. Ein Problem stellt die Sondenposition am Ausflusstrakt dar, weil es häufig zu Sondendislokationen kommt. Tse et al.¹³⁴ untersuchten bei 24 Patienten mit AVB III° die Myokardperfusion und –funktion hinsichtlich apikaler RV-Stimulation (RVA) und Stimulation am rechtsventrikulären Ausflusstrakt (RVOT). Nach 18 Monaten waren signifikante Verschlechterungen in der RVA-Gruppe bei myokardialer Perfusion, Wandbewegung, LVEF und eine verlängerte QRS-Dauer zu beobachten. Ob RVOT-Stimulation auch bei Patienten ohne LV-Dysfunktion eingesetzt werden kann, muss noch bewiesen werden.

Neben der hochseptalen Stimulation besteht auch die Möglichkeit, die Sonde am inferoapikalen LV-Septum zu platzieren. Studien an Tieren⁹⁰ und Kindern¹³⁶ ergaben, dass diese Stimulation fast an die Funktion während normaler Kammer-Überleitung heranreicht. Apikale LV-Stimulation kann durch eine Mini-Thorakotomie erreicht werden. (Dies macht diesen Ort für Stimulation in der Kinderchirurgie attraktiv, bei der die Sonden oft epikardial positioniert werden.)

Stimulation des His-Bündels zeigte in Studien im elektrophysiologischen Labor beim Menschen erfolgreiche Effekte im Bezug auf die kardiale Leistung^{26;46;67} und geringere inter- und intraventrikulärer Asynchronie^{86;146} im Vergleich mit apikaler RV-Stimulation. Eine schnelle und geordnete Aktivierung beider Ventrikel ist gewährleistet, solange die Leitungsstrukturen nicht selbst (in Form infrahisärer Blockierungen) krankhaft verändert sind. Das Verfahren bedarf aber ob der schwierigen Sondenposition und Bedenken bei Stabilität und Reizschwelle eines beachtlichen technischen Könnens, um auch nur bedingten Erfolg zu erreichen^{26;30}.

Eine weitere Möglichkeit, jegliche ventrikuläre Stimulation bei Vorhofflimmern zu vermeiden, ist die biatriale Stimulation^{23;101}, bei der eine Sonde hoch oben, die andere im mittleren oder

distalen Anteil des Koronarsinus im rechten Vorhof positioniert wird. Jedoch ist ihr Vorteil noch umstritten⁷⁴ und wird nicht in vielen Zentren eingesetzt.

4.5 Kardiale Resynchronisationstherapie (CRT)

Heutzutage spielt die kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) mit biventrikulären Schrittmachersystemen eine wichtige Rolle bei der Behandlung einer Herzinsuffizienz. Als anerkannte Indikation gilt NYHA III – IV bei eingeschränkter Pumpfunktion (LVEF \leq 35 %) und verbreitertem QRS-Komplex (\geq 120 ms)²⁷. Die Autoren der MADIT-CRT-Studie⁷⁷ konnten zeigen, dass auch ICD-Patienten mit milder Herzinsuffizienz (NYHA II) von der CRT-Therapie profitieren. Eine biventrikuläre Stimulation verbessert bei Betroffenen mit (schwer) eingeschränkter LVEF, Schenkelblock und systolischer Herzinsuffizienz unmittelbar und dauerhaft sowohl die Hämodynamik, den kardialen Stoffwechsel, die mechanische Funktion, das LV-remodeling und eine daraus resultierende schwere Mitralinsuffizienz^{59;68}, als auch die Prognose^{19;64;100;132;141}. Bei Patienten mit reduzierter LV-Funktion und chronisch apikaler RV-Stimulation kann ein Upgrade hin zu biventrikulärer Stimulation die systolische LV-Funktion normalisieren und die LV-Asynchronie verbessern^{18;144 48;132;141}. Theoretisch kann die biventrikuläre Stimulation die ventrikuläre Asynchronie sogar verhindern, die durch einseitige RV-Stimulation verursacht wird. Dennoch sind die Daten, die zu dieser Problematik verfügbar sind, derzeit limitiert, und es ist bislang leider unklar, ob das Upgrade hin zu CRT die Prognose verbessert. Bei Patienten mit Vorhofflimmern ist diese Stimulationsart noch nicht ausreichend verglichen⁶¹.

In unterschiedlichen klinischen Studien wurde konventionelle apikale RV-Stimulation mit der CRT untersucht. Yu et al.¹⁴⁵ randomisierten in der PACE-Studie SSS- und AVB-Patienten mit normaler Pumpfunktion (EF > 45 %) in RVA- versus biventrikuläre (BiV) Stimulation. Sie fanden heraus, dass BiV-Stimulation eine Verschlechterung des LV-remodelings und der LVEF verhindert. Auch Baker et al.⁹, die ebenfalls SSS- und AVB-Patienten einschlossen, und Doshi et al.²⁸ (PAVE-Studie) sahen einen Vorteil der CRT gegenüber RV-Stimulation in Bezug auf die LVEF und Lebensqualität [p<0,05]. Im Gegensatz dazu konnten Albertsen et al.² dies bei Patienten mit AVB III° nicht nachweisen. Die BioPace-Studie³⁴ wertet derzeit Ergebnisse der CRT versus Zweikammerstimulation bei AV-Blockierungen in Bezug auf Morbidität und Mortalität aus.

Anders verhält es sich mit der Verbesserung der inter- und intraventrikulären Asynchronie unter CRT, verglichen mit konventioneller RV-Stimulation: hier wurden durch Matsushita et al.⁷⁰ und Albertsen et al.² signifikante Unterschiede festgestellt. Die Autoren beschreiben unter BiV-Stimulation eine verminderte LV-Desynchronisation und eine verbesserte LV-Funktion, die mittels Doppler nachgewiesen werden kann. Jedoch kann weder eine normale elektromechanische Aktivierung vollständig wieder hergestellt werden¹⁴², noch ist eine signifikante langfristige Verbesserung nachgewiesen.

Durch die CRT ergeben sich auch Nachteile: längere Operationsdauer durch Positionieren von drei Sonden mit erhöhter Strahlenbelastung von Patient und Operateur, vermehrte Infektionsrate und höhere Kosten. Aus diesen Gründen ist es bisher nicht empfohlen, jedem schrittmacherbedürftigen Patienten ein biventrikuläres System zu implantieren. Chung et al.²¹ konnten in der PROSPECT-Studie durch echokardiographische Untersuchungen keinen Parameter finden, um Patienten zu selektieren, die sicher von einer CRT profitieren könnten.

Das Entstehungsrisiko einer Herzinsuffizienz bei isolierter Sinusknotenerkrankung ist laut Nielsen et al. bei AAI- versus DDD-Stimulation ähnlich, so dass die DANPACE-Studie (ESC 2010) auch künftig DDD als Therapie der ersten Wahl empfiehlt. NATURE prüft derzeit, wie die Entstehung von AV-Überleitungsstörungen besser erfasst werden kann, um Schrittmacherpatienten eine angemessene Behandlung zukommen zu lassen.

4.6 Limitationen

Die vorliegende Studie ist vor allem durch die retrospektive Datenerhebung den für diese Studien üblichen Limitationen unterworfen. Überdies konnte durch eine für Schrittmacherstudien insgesamt relativ geringe Fallzahl im Bezug auf mehrere klinische Parameter, u. a. der Inzidenz von Vorhofflimmern oder Herzinsuffizienz, kein statistisches Signifikanzniveau erreicht werden.

5. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit untersuchte retrospektiv die Effizienz und Sicherheit eines neuen Schrittmacheralgorithmus bei Patienten mit Sinusknotenerkrankung und AV-Block. Dies stellt die erste Langzeitbeobachtung des beschriebenen Stimulationsalgorithmus an einem größeren Patientenkollektiv dar. Langzeitbeobachtungen aus prospektiven Untersuchungen sind zur behandelten Fragestellung bislang nicht publiziert.

Insgesamt wurden 87 Patienten untersucht. Gründe für die Implantation eines Herzschrittmachers waren Sinusknotenerkrankung (71 %) oder (höhergradige) AV-Blockierungen bzw. binodale Erkrankung (29 %). Das Implantationsdatum des DDD-Schrittmacheraggregats Symphony DR 2550 von Ela Medical der in dieser Arbeit untersuchten Patienten reicht von September 2003 bis August 2006.

Sowohl in der SSS-Gruppe als auch in der Gruppe von Patienten mit AV-Block konnte damit eine sehr deutliche Reduktion des rechtsventrikulären Stimulationsanteils im AAISafeR[®]-Modus, verglichen mit der konventionellen Zweikammerstimulation (DDD) bzw. einer zusätzlichen AV-Hysterese (DDDamc), nachgewiesen werden. Signifikante Komplikationen wurden nicht beobachtet.

Im Bezug auf weitere klinische Parameter wie die Inzidenz von Vorhofflimmern oder eine potentielle Verschlechterung der linksventrikulären Funktion konnte kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden. Hierfür ist vor allem die zu geringe Fallzahl verantwortlich. Dennoch zeigen die Ergebnisse einen klaren Vorteil für Patienten durch die gezielte Vermeidung unnötiger rechtsventrikulärer Stimulation.

Die Autorin ist davon überzeugt, dass neue Schrittmacheralgorithmen zur Unterdrückung von Kammerstimulationen sich zeitnah zum Goldstandard in der Herzschrittmachertherapie entwickeln werden.

6. Literaturverzeichnis

W. Fischer, Praxis der Herzschrittmachertherapie, 1997 Springer Verlag

G. Fröhlig, RRK - Herzschrittmacher- und Defibrillatortherapie, 2006 Georg Thieme Verlag

Ch. Büchner, W. Dräger, Schrittmachertherapie des Herzens, Forum Cardiologicum, 1973
Boehringer Mannheim

1. Abbott JA, Hirschfeld DS, Kunkel FW et al. Graded exercise testing in patients with sinus node dysfunction. *Am.J.Med.* 1977;62:330-8.
2. Albertsen AE, Nielsen JC, Poulsen SH et al. Biventricular pacing preserves left ventricular performance in patients with high-grade atrio-ventricular block: a randomized comparison with DDD(R) pacing in 50 consecutive patients. *Europace.* 2008;10:314-20.
3. Albertsen AE, Nielsen JC, Poulsen SH et al. DDD(R)-pacing, but not AAI(R)-pacing induces left ventricular desynchronization in patients with sick sinus syndrome: tissue-Doppler and 3D echocardiographic evaluation in a randomized controlled comparison. *Europace.* 2008;10:127-33.
4. Albin G, Hayes DL, Holmes DR, Jr. Sinus node dysfunction in pediatric and young adult patients: treatment by implantation of a permanent pacemaker in 39 cases. *Mayo Clin.Proc.* 1985;60:667-72.
5. Alt E, Lehmann G. Stroke and atrial fibrillation in sick sinus syndrome. *Heart* 1997;77:495-7.
6. Andersen HR, Nielsen JC, Thomsen PE et al. Long-term follow-up of patients from a randomised trial of atrial versus ventricular pacing for sick-sinus syndrome. *Lancet* 1997;350:1210-6.
7. Andersen HR, Nielsen JC, Thomsen PE et al. Atrioventricular conduction during long-term follow-up of patients with sick sinus syndrome. *Circulation* 1998;98:1315-21.
8. Andersen HR, Thuesen L, Bagger JP et al. Prospective randomised trial of atrial versus ventricular pacing in sick-sinus syndrome. *Lancet* 1994;344:1523-8.
9. Baker CM, Christopher TJ, Smith PF et al. Addition of a left ventricular lead to conventional pacing systems in patients with congestive heart failure: feasibility, safety, and early results in 60 consecutive patients. *Pacing Clin.Electrophysiol.* 2002;25:1166-71.
10. Barold SS. Adverse effects of ventricular desynchronization induced by long-term right ventricular pacing. *J.Am.Coll.Cardiol.* 2003;42:624-6.

11. Barold SS, Ovsyshcher IE. Pacemaker-induced mitral regurgitation. *Pacing Clin.Electrophysiol.* 2005;28:357-60.
12. Benrey J. Indications and choices in pacemaker therapy. *Tex.Heart Inst.J.* 1991;18:170-8.
13. 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;25:260-4.
14. Bigelow WG. The pacemaker story: a cold heart spinoff. *Pacing Clin.Electrophysiol.* 1987;10:142-50.
15. Brandt J, Anderson H, Fahraeus T et al. Natural history of sinus node disease treated with atrial pacing in 213 patients: implications for selection of stimulation mode. *J.Am.Coll.Cardiol.* 1992;20:633-9.
16. Breivik K, Ohm OJ, Segadal L. Sick sinus syndrome treated with permanent pacemaker in 109 patients. A follow-up study. *Acta Med.Scand.* 1979;206:153-9.
17. Brignole M, Menozzi C, Gianfranchi L et al. Neurally mediated syncope detected by carotid sinus massage and head-up tilt test in sick sinus syndrome. *Am.J.Cardiol.* 1991;68:1032-6.
18. Castellant P, Fatemi M, Bertault-Valls V et al. Cardiac resynchronization therapy: "nonresponders" and "hyperresponders". *Heart Rhythm.* 2008;5:193-7.
19. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N.Engl.J.Med.* 2001;344:873-80.
20. Chen L, Hodge D, Jahangir A et al. Preserved left ventricular ejection fraction following atrioventricular junction ablation and pacing for atrial fibrillation. *J.Cardiovasc.Electrophysiol.* 2008;19:19-27.
21. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L et al. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation* 2008;117:2608-16.
22. Connolly SJ, Kerr CR, Gent M et al. Effects of physiologic pacing versus ventricular pacing on the risk of stroke and death due to cardiovascular causes. Canadian Trial of Physiologic Pacing Investigators. *N.Engl.J.Med.* 2000;342:1385-91.
23. D'Allonnes GR, Pavin D, Leclercq C et al. Long-term effects of biatrial synchronous pacing to prevent drug-refractory atrial tachyarrhythmia: a nine-year experience. *J.Cardiovasc.Electrophysiol.* 2000;11:1081-91.
24. Davies MJ, Pomerance A. Quantitative study of ageing changes in the human sinoatrial node and internodal tracts. *Br.Heart J.* 1972;34:150-2.

25. de Cock CC, Giudici MC, Twisk JW. Comparison of the haemodynamic effects of right ventricular outflow-tract pacing with right ventricular apex pacing: a quantitative review. *Europace*. 2003;5:275-8.
26. Deshmukh P, Casavant DA, Romanyshyn M et al. Permanent, direct His-bundle pacing: a novel approach to cardiac pacing in patients with normal His-Purkinje activation. *Circulation* 2000;101:869-77.
27. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur.Heart J*. 2008;29:2388-442.
28. Doshi RN, Daoud EG, Fellows C et al. Left ventricular-based cardiac stimulation post AV nodal ablation evaluation (the PAVE study). *J.Cardiovasc.Electrophysiol*. 2005;16:1160-5.
29. Ellenbogen KA, Stambler BS, Orav EJ et al. Clinical characteristics of patients intolerant to VVIR pacing. *Am.J.Cardiol*. 2000;86:59-63.
30. Epstein AE, Dimarco JP, Ellenbogen KA et al. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices) developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. *J.Am.Coll.Cardiol*. 2008;51:e1-62.
31. Farmer DM, Estes NA, III, Link MS. New concepts in pacemaker syndrome. *Indian Pacing Electrophysiol.J*. 2004;4:195-200.
32. Ferrer MI. The sick sinus syndrome. *Circulation* 1973;47:635-41.
33. Friedli B. [Arrhythmias in the adolescent and adult with a congenital heart defect]. *Schweiz.Med.Wochenschr*. 1993;123:2065-71.
34. Funck RC, Blanc JJ, Mueller HH et al. Biventricular stimulation to prevent cardiac desynchronization: rationale, design, and endpoints of the 'Biventricular Pacing for Atrioventricular Block to Prevent Cardiac Desynchronization (BioPace)' study. *Europace*. 2006;8:629-35.
35. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: full text: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Europace*. 2006;8:651-745.
36. Gillis AM. Pacing to prevent atrial fibrillation. *Cardiol.Clin*. 2000;18:25-36, vii.

37. Gillis AM, Connolly SJ, Lacombe P et al. Randomized crossover comparison of DDDR versus VDD pacing after atrioventricular junction ablation for prevention of atrial fibrillation. The atrial pacing peri-ablation for paroxysmal atrial fibrillation (PA (3)) study investigators. *Circulation* 2000;102:736-41.
38. Gillis AM, Wyse DG, Connolly SJ et al. Atrial pacing periablation for prevention of paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 1999;99:2553-8.
39. Glotzer TV, Hellkamp AS, Zimmerman J et al. Atrial high rate episodes detected by pacemaker diagnostics predict death and stroke: report of the Atrial Diagnostics Ancillary Study of the MObility Selection Trial (MOST). *Circulation* 2003;107:1614-9.
40. Greenspon AJ, Hart RG, Dawson D et al. Predictors of stroke in patients paced for sick sinus syndrome. *J.Am.Coll.Cardiol.* 2004;43:1617-22.
41. Hartel G, Talvensaari T. Treatment of sinoatrial syndrome with permanent cardiac pacing in 90 patients. *Acta Med.Scand.* 1975;198:341-7.
42. Hayes DL, Furman S. Cardiac pacing: how it started, where we are, where we are going. *J.Cardiovasc.Electrophysiol.* 2004;15:619-27.
43. Healey JS, Toff WD, Lamas GA et al. Cardiovascular outcomes with atrial-based pacing compared with ventricular pacing: meta-analysis of randomized trials, using individual patient data. *Circulation* 2006;114:11-7.
44. Hesselton AB, Parsonnet V, Bernstein AD et al. Deleterious effects of long-term single-chamber ventricular pacing in patients with sick sinus syndrome: the hidden benefits of dual-chamber pacing. *J.Am.Coll.Cardiol.* 1992;19:1542-9.
45. Himmrich E, Przibille O, Zellerhoff C et al. Proarrhythmic effect of pacemaker stimulation in patients with implanted cardioverter-defibrillators. *Circulation* 2003;108:192-7.
46. Hirao K, Otomo K, Wang X et al. Para-Hisian pacing. A new method for differentiating retrograde conduction over an accessory AV pathway from conduction over the AV node. *Circulation* 1996;94:1027-35.
47. Holden W, McNulty JH, Rahimtoola SH. Characterisation of heart rate response to exercise in the sick sinus syndrome. *Br.Heart J.* 1978;40:923-30.
48. Horwich T, Foster E, De MT et al. Effects of resynchronization therapy on cardiac function in pacemaker patients "upgraded" to biventricular devices. *J.Cardiovasc.Electrophysiol.* 2004;15:1284-9.
49. Jones SA, Lancaster MK, Boyett MR. Ageing-related changes of connexins and conduction within the sinoatrial node. *J.Physiol* 2004;560:429-37.
50. Kanzaki H, Bazaz R, Schwartzman D et al. A mechanism for immediate reduction in mitral regurgitation after cardiac resynchronization therapy: insights from mechanical activation strain mapping. *J.Am.Coll.Cardiol.* 2004;44:1619-25.

51. Kaplan BM, Langendorf R, Lev M et al. Tachycardia-bradycardia syndrome (so-called "sick sinus syndrome"). Pathology, mechanisms and treatment. *Am.J.Cardiol.* 1973;31:497-508.
52. Kay R, Estioko M, Wiener I. Primary sick sinus syndrome as an indication for chronic pacemaker therapy in young adults: incidence, clinical features, and long-term evaluation. *Am.Heart J.* 1982;103:338-42.
53. Kerr CR, Connolly SJ, Abdollah H et al. Canadian Trial of Physiological Pacing: Effects of physiological pacing during long-term follow-up. *Circulation* 2004;109:357-62.
54. Kistler PM, Sanders P, Fynn SP et al. Electrophysiologic and electroanatomic changes in the human atrium associated with age. *J.Am.Coll.Cardiol.* 2004;44:109-16.
55. Kolb C, Deisenhofer I, Schmieder S et al. Long-term follow-up of patients supplied with single-chamber or dual-chamber cardioverter defibrillators. *Pacing Clin.Electrophysiol.* 2006;29:946-52.
56. Kristensen L, Nielsen JC, Pedersen AK et al. AV block and changes in pacing mode during long-term follow-up of 399 consecutive patients with sick sinus syndrome treated with an AAI/AAIR pacemaker. *Pacing Clin.Electrophysiol.* 2001;24:358-65.
57. Lamas GA, Lee KL, Sweeney MO et al. Ventricular pacing or dual-chamber pacing for sinus-node dysfunction. *N.Engl.J.Med.* 2002;346:1854-62.
58. Lamas GA, Orav EJ, Stambler BS et al. Quality of life and clinical outcomes in elderly patients treated with ventricular pacing as compared with dual-chamber pacing. Pacemaker Selection in the Elderly Investigators. *N.Engl.J.Med.* 1998;338:1097-104.
59. Leclercq C, Cazeau S, Lellouche D et al. Upgrading from single chamber right ventricular to biventricular pacing in permanently paced patients with worsening heart failure: The RD-CHF Study. *Pacing Clin.Electrophysiol.* 2007;30 Suppl 1:S23-S30.
60. Leclercq C, Gras D, Le HA et al. Hemodynamic importance of preserving the normal sequence of ventricular activation in permanent cardiac pacing. *Am.Heart J.* 1995;129:1133-41.
61. Leclercq C, Walker S, Linde C et al. Comparative effects of permanent biventricular and right-univentricular pacing in heart failure patients with chronic atrial fibrillation. *Eur.Heart J.* 2002;23:1780-7.
62. Lee MA, Weachter R, Pollak S et al. The effect of atrial pacing therapies on atrial tachyarrhythmia burden and frequency: results of a randomized trial in patients with bradycardia and atrial tachyarrhythmias. *J.Am.Coll.Cardiol.* 2003;41:1926-32.
63. Lemke B, Nowak B, Pfeiffer D. [Guidelines for heart pacemaker therapy]. *Z.Kardiol.* 2005;94:704-20.
64. Leon AR, Greenberg JM, Kanuru N et al. Cardiac resynchronization in patients with congestive heart failure and chronic atrial fibrillation: effect of upgrading to

- biventricular pacing after chronic right ventricular pacing. *J.Am.Coll.Cardiol.* 2002;39:1258-63.
65. Lichstein E, Aithal H, Jonas S et al. Natural history of severe sinus bradycardia discovered by 24 hour Holter monitoring. *Pacing Clin.Electrophysiol.* 1982;5:185-9.
 66. Lieberman R, Padeletti L, Schreuder J et al. Ventricular pacing lead location alters systemic hemodynamics and left ventricular function in patients with and without reduced ejection fraction. *J.Am.Coll.Cardiol.* 2006;48:1634-41.
 67. Manolis AS. The deleterious consequences of right ventricular apical pacing: time to seek alternate site pacing. *Pacing Clin.Electrophysiol.* 2006;29:298-315.
 68. Marai I, Gurevitz O, Carasso S et al. Improvement of congestive heart failure by upgrading of conventional to resynchronization pacemakers. *Pacing Clin.Electrophysiol.* 2006;29:880-4.
 69. Masumoto H, Ueda Y, Kato R et al. Long-term clinical performance of AAI pacing in patients with sick sinus syndrome: a comparison with dual-chamber pacing. *Europace.* 2004;6:444-50.
 70. Matsushita K, Ishikawa T, Sumita S et al. Assessment of regional wall motion by strain Doppler during biventricular pacing in patients with conventional indications for a pacemaker. *Pacing Clin.Electrophysiol.* 2004;27:1284-91.
 71. Mattioli AV, Castellani ET, Paolillo C et al. [Stroke in pacemaker users for sinus node disease. Relevance of atrial function and clinical characteristics]. *Cardiologia* 1995;40:123-8.
 72. Mattioli AV, Vivoli D, Mattioli G. Influence of pacing modalities on the incidence of atrial fibrillation in patients without prior atrial fibrillation. A prospective study. *Eur.Heart J.* 1998;19:282-6.
 73. Maurer G, Torres MA, Corday E et al. Two-dimensional echocardiographic contrast assessment of pacing-induced mitral regurgitation: relation to altered regional left ventricular function. *J.Am.Coll.Cardiol.* 1984;3:986-91.
 74. Misier AR, Beukema WP, Willems R. Multisite atrial pacing for atrial fibrillation prevention: where to go from here? *Card Electrophysiol.Rev.* 2003;7:329-32.
 75. Mitsui T, Hori M, Suma K et al. Optimal heart rate in cardiac pacing in coronary sclerosis and non-sclerosis. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 1969;167:745-55.
 76. Mlynarski R, Wlodyka A, Kargul W. Changes in the mental and physical components of the quality of life for patients six months after pacemaker implantation. *Cardiol.J.* 2009;16:250-3.
 77. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N.Engl.J.Med.* 2009;361:1329-38.

78. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N.Engl.J.Med.* 2002;346:877-83.
79. Nahlawi M, Waligora M, Spies SM et al. Left ventricular function during and after right ventricular pacing. *J.Am.Coll.Cardiol.* 2004;44:1883-8.
80. Nemeč J, El-Saed A, Lerew DR et al. Short-long sequences prior to ventricular tachycardia onset: analysis of VAST trial electrograms. *J.Cardiovasc.Electrophysiol.* 2009;20:545-50.
81. Nielsen JC. Pacing mode selection in patients with sick sinus syndrome. *Dan.Med.Bull.* 2007;54:1-17.
82. Nielsen JC, Andersen HR, Thomsen PE et al. Heart failure and echocardiographic changes during long-term follow-up of patients with sick sinus syndrome randomized to single-chamber atrial or ventricular pacing. *Circulation* 1998;97:987-95.
83. Nielsen JC, Bottcher M, Nielsen TT et al. Regional myocardial blood flow in patients with sick sinus syndrome randomized to long-term single chamber atrial or dual chamber pacing--effect of pacing mode and rate. *J.Am.Coll.Cardiol.* 2000;35:1453-61.
84. Nielsen JC, Kristensen L, Andersen HR et al. A randomized comparison of atrial and dual-chamber pacing in 177 consecutive patients with sick sinus syndrome: echocardiographic and clinical outcome. *J.Am.Coll.Cardiol.* 2003;42:614-23.
85. Nielsen JC, Pedersen AK, Mortensen PT et al. Programming a fixed long atrioventricular delay is not effective in preventing ventricular pacing in patients with sick sinus syndrome. *Europace.* 1999;1:113-20.
86. 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;47:1938-45.
87. Padeletti L, Purerfellner H, Adler SW et al. Combined efficacy of atrial septal lead placement and atrial pacing algorithms for prevention of paroxysmal atrial tachyarrhythmia. *J.Cardiovasc.Electrophysiol.* 2003;14:1189-95.
88. Page RL, Wilkinson WE, Clair WK et al. Asymptomatic arrhythmias in patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal supraventricular tachycardia. *Circulation* 1994;89:224-7.
89. Pastore G, Noventa F, Piovesana P et al. Left ventricular dyssynchrony resulting from right ventricular apical pacing: relevance of baseline assessment. *Pacing Clin.Electrophysiol.* 2008;31:1456-62.
90. Peschar M, de SH, Michels KJ et al. Left ventricular septal and apex pacing for optimal pump function in canine hearts. *J.Am.Coll.Cardiol.* 2003;41:1218-26.
91. Pioger G, Leny G, Nitzsche R et al. AAI-safeR limits ventricular pacing in unselected patients. *Pacing Clin.Electrophysiol.* 2007;30 Suppl 1:S66-S70.

92. Prinzen FW, Augustijn CH, Arts T et al. Redistribution of myocardial fiber strain and blood flow by asynchronous activation. *Am.J.Physiol* 1990;259:H300-H308.
93. Prinzen FW, Cheriex EC, Delhaas T et al. Asymmetric thickness of the left ventricular wall resulting from asynchronous electric activation: a study in dogs with ventricular pacing and in patients with left bundle branch block. *Am.Heart J.* 1995;130:1045-53.
94. Rasmussen K. Chronic sinus node disease: natural course and indications for pacing. *Eur.Heart J.* 1981;2:455-9.
95. Rosenqvist M, Brandt J, Schuller H. Long-term pacing in sinus node disease: effects of stimulation mode on cardiovascular morbidity and mortality. *Am.Heart J.* 1988;116:16-22.
96. Rosenqvist M, Isaaz K, Botvinick EH et al. Relative importance of activation sequence compared to atrioventricular synchrony in left ventricular function. *Am.J.Cardiol.* 1991;67:148-56.
97. Rosenqvist M, Obel IW. Atrial pacing and the risk for AV block: is there a time for change in attitude? *Pacing Clin.Electrophysiol.* 1989;12:97-101.
98. Rosenqvist M, Vallin H, Edhag O. Clinical and electrophysiologic course of sinus node disease: five-year follow-up study. *Am.Heart J.* 1985;109:513-22.
99. Rubenstein JJ, Schulman CL, Yurchak PM et al. Clinical spectrum of the sick sinus syndrome. *Circulation* 1972;46:5-13.
100. Saksena S, Epstein AE, Lazzara R et al. Clinical investigation of antiarrhythmic devices. A statement for healthcare professionals from a joint task force of the North American Society of Pacing and Electrophysiology, the American College of Cardiology, the American Heart Association, and the Working Groups on Arrhythmias and Cardiac Pacing of the European Society of Cardiology. *J.Am.Coll.Cardiol.* 1995;25:961-73.
101. Saksena S, Prakash A, Hill M et al. Prevention of recurrent atrial fibrillation with chronic dual-site right atrial pacing. *J.Am.Coll.Cardiol.* 1996;28:687-94.
102. Sanders P, Morton JB, Kistler PM et al. Electrophysiological and electroanatomic characterization of the atria in sinus node disease: evidence of diffuse atrial remodeling. *Circulation* 2004;109:1514-22.
103. Santini M, Alexidou G, Ansalone G et al. Relation of prognosis in sick sinus syndrome to age, conduction defects and modes of permanent cardiac pacing. *Am.J.Cardiol.* 1990;65:729-35.
104. Sasaki Y, Shimotori M, Akahane K et al. Long-term follow-up of patients with sick sinus syndrome: a comparison of clinical aspects among unpaced, ventricular inhibited paced, and physiologically paced groups. *Pacing Clin.Electrophysiol.* 1988;11:1575-83.
105. Savoure A, Frohlig G, Galley D et al. A new dual-chamber pacing mode to minimize ventricular pacing. *Pacing Clin.Electrophysiol.* 2005;28 Suppl 1:S43-S46.

106. Schmidt M, Bromsen J, Herholz C et al. Evidence of left ventricular dyssynchrony resulting from right ventricular pacing in patients with severely depressed left ventricular ejection fraction. *Europace*. 2007;9:34-40.
107. Sharma AD, Rizo-Patron C, Hallstrom AP et al. Percent right ventricular pacing predicts outcomes in the DAVID trial. *Heart Rhythm*. 2005;2:830-4.
108. Shaw DB, Holman RR, Gowers JI. Survival in sinoatrial disorder (sick-sinus syndrome). *Br.Med.J.* 1980;280:139-41.
109. SHORT DS. The syndrome of alternating bradycardia and tachycardia. *Br.Heart J.* 1954;16:208-14.
110. Simonsen E, Nielsen JS, Nielsen BL. Sinus node dysfunction in 128 patients. A retrospective study with follow-up. *Acta Med.Scand.* 1980;208:343-8.
111. Skagen K, Fischer HJ. The long-term prognosis for patients with sinoatrial block treated with permanent pacemaker. *Acta Med.Scand.* 1976;199:13-5.
112. Skanes AC, Krahn AD, Yee R et al. Progression to chronic atrial fibrillation after pacing: the Canadian Trial of Physiologic Pacing. CTOPP Investigators. *J.Am.Coll.Cardiol.* 2001;38:167-72.
113. Solti F, Bodor E, Merkely B et al. [Iatrogenic sinus node disease and iatrogenic AV block]. *Orv.Hetil.* 1993;134:2249-53.
114. Stojnic BB, Stojanov PL, Angelkov L et al. Evaluation of asynchronous left ventricular relaxation by Doppler echocardiography during ventricular pacing with AV synchrony (VDD): comparison with atrial pacing (AAI). *Pacing Clin.Electrophysiol.* 1996;19:940-4.
115. Sugiura M, Ohkawa S. A clinicopathologic study on sick sinus syndrome with histological approach to the sinoatrial node. *Jpn.Circ.J.* 1980;44:497-504.
116. Sugiura M, Ohkawa S, Hiraoka K et al. A clinicopathological study on the sick sinus syndrome. *Jpn.Heart J.* 1976;17:731-41.
117. Sutton R, Kenny RA. The natural history of sick sinus syndrome. *Pacing Clin.Electrophysiol.* 1986;9:1110-4.
118. Sweeney MO. Minimizing right ventricular pacing: a new paradigm for cardiac pacing in sinus node dysfunction. *Am.Heart J.* 2007;153:34-43.
119. Sweeney MO, Bank AJ, Nsah E et al. Minimizing ventricular pacing to reduce atrial fibrillation in sinus-node disease. *N.Engl.J.Med.* 2007;357:1000-8.
120. Sweeney MO, Hellkamp AS. Heart failure during cardiac pacing. *Circulation* 2006;113:2082-8.
121. 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;107:2932-7.

122. Sweeney MO, Prinzen FW. A new paradigm for physiologic ventricular pacing. *J.Am.Coll.Cardiol.* 2006;47:282-8.
123. Sweeney MO, Ruetz LL, Belk P et al. Bradycardia pacing-induced short-long-short sequences at the onset of ventricular tachyarrhythmias: a possible mechanism of proarrhythmia? *J.Am.Coll.Cardiol.* 2007;50:614-22.
124. Sweeney MO, Shea JB, Fox V et al. Randomized pilot study of a new atrial-based minimal ventricular pacing mode in dual-chamber implantable cardioverter-defibrillators. *Heart Rhythm.* 2004;1:160-7.
125. Tantengco MV, Thomas RL, Karpawich PP. Left ventricular dysfunction after long-term right ventricular apical pacing in the young. *J.Am.Coll.Cardiol.* 2001;37:2093-100.
126. 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;110:3766-72.
127. Thery C, Gosselin B, Lekieffre J et al. Pathology of sinoatrial node. Correlations with electrocardiographic findings in 111 patients. *Am.Heart J.* 1977;93:735-40.
128. Toff WD, Camm AJ, Skehan JD. Single-chamber versus dual-chamber pacing for high-grade atrioventricular block. *N.Engl.J.Med.* 2005;353:145-55.
129. Toff WD, Skehan JD, De Bono DP et al. The United Kingdom pacing and cardiovascular events (UKPACE) trial. United Kingdom Pacing and Cardiovascular Events. *Heart* 1997;78:221-3.
130. Tops LF, SchaliJ MJ, Bax JJ. The effects of right ventricular apical pacing on ventricular function and dyssynchrony implications for therapy. *J.Am.Coll.Cardiol.* 2009;54:764-76.
131. Tops LF, SchaliJ MJ, Holman ER et al. Right ventricular pacing can induce ventricular dyssynchrony in patients with atrial fibrillation after atrioventricular node ablation. *J.Am.Coll.Cardiol.* 2006;48:1642-8.
132. Tops LF, Suffoletto MS, Bleeker GB et al. Speckle-tracking radial strain reveals left ventricular dyssynchrony in patients with permanent right ventricular pacing. *J.Am.Coll.Cardiol.* 2007;50:1180-8.
133. Tse HF, Lau CP. Long-term effect of right ventricular pacing on myocardial perfusion and function. *J.Am.Coll.Cardiol.* 1997;29:744-9.
134. Tse HF, Yu C, Wong KK et al. Functional abnormalities in patients with permanent right ventricular pacing: the effect of sites of electrical stimulation. *J.Am.Coll.Cardiol.* 2002;40:1451-8.
135. van Oosterhout MF, Prinzen FW, Arts T et al. Asynchronous electrical activation induces asymmetrical hypertrophy of the left ventricular wall. *Circulation* 1998;98:588-95.

136. Vanagt WY, Verbeek XA, Delhaas T et al. The left ventricular apex is the optimal site for pediatric pacing: correlation with animal experience. *Pacing Clin.Electrophysiol.* 2004;27:837-43.
137. Vanderheyden M, Goethals M, Anguera I et al. Hemodynamic deterioration following radiofrequency ablation of the atrioventricular conduction system. *Pacing Clin.Electrophysiol.* 1997;20:2422-8.
138. 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. *Eur.Heart J.* 2007;28:2256-95.
139. Varma N. Left ventricular conduction delays induced by right ventricular apical pacing: effect of left ventricular dysfunction and bundle branch block. *J.Cardiovasc.Electrophysiol.* 2008;19:114-22.
140. 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;288:3115-23.
141. Witte KK, Pipes RR, Nanthakumar K et al. Biventricular pacemaker upgrade in previously paced heart failure patients--improvements in ventricular dyssynchrony. *J.Card Fail.* 2006;12:199-204.
142. Wyman BT, Hunter WC, Prinzen FW et al. Effects of single- and biventricular pacing on temporal and spatial dynamics of ventricular contraction. *Am.J.Physiol Heart Circ.Physiol* 2002;282:H372-H379.
143. Wyman BT, Hunter WC, Prinzen FW et al. Mapping propagation of mechanical activation in the paced heart with MRI tagging. *Am.J.Physiol* 1999;276:H881-H891.
144. Ypenburg C, van Bommel RJ, Borleffs CJ et al. Long-term prognosis after cardiac resynchronization therapy is related to the extent of left ventricular reverse remodeling at midterm follow-up. *J.Am.Coll.Cardiol.* 2009;53:483-90.
145. Yu CM, Chan JY, Zhang Q et al. Biventricular pacing in patients with bradycardia and normal ejection fraction. *N.Engl.J.Med.* 2009;361:2123-34.
146. Zanon F, Bacchiega E, Rampin L et al. Direct His bundle pacing preserves coronary perfusion compared with right ventricular apical pacing: a prospective, cross-over mid-term study. *Europace.* 2008;10:580-7.

7. Anhang

7.1 Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. med Volker Klauss für die Überlassung des Themas und Herrn Dr. med. Sebastian Schmieder für die Betreuung bei der Datenerhebung und die konstruktive Kritik bei der Anfertigung des Textes. Auch möchte ich mich bei Frau Keeser-Federau und Frau Waldmann für ihre Hilfe beim Erfassen der Patientendaten bedanken.

Für den stetigen Rückhalt und die Unterstützung möchte ich Bobby, Gloria und Chrissy besonders danken.