Aus der Medizinischen Klinik
Innenstadt der Universität München
Vorstand: Prof. Dr. D. Schlöndorff

Schlag-zu-Schlag Variabilität des Blutdruckes bei rein ventrikulärer (VVI) und av-sequentieller (DDD) Stimulation. Neue hämodynamische Aspekte zum Schrittmachersyndrom.

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

vorgelegt von
Jochen Kellerer
aus München

2002

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. K. Theisen
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. G. Lohmöller
Mitbetreuung durch den promovierenden Mitarbeiter:	PD Dr. Dr. A. Frey
Dekan:	Prof. Dr. med. Dr. h.c. K. Peter
Tag der mündlichen Prüfung	31.10.2002

I. **Inhaltsverzeichnis** 3

II. **Einleitung** 6

1.) Periodische Schwankungen des Blutdruckes im Modus VVI 6

2.) Tierexperimentelle und klinische Erkenntnisse zum periodischen Verhalten des Blutdruckes und der Herzfrequenz 6

3.) Das Schrittmachersyndrom 10

4.) Vergleich der Hämodynamik zwischen dem VVI- und dem DDD-Modus 12

5.) Auswahl der Modi VVI und DDD 15

III. **Patientenkollektiv** 16

IV. **Methode** 18

1.) Ablauf der Untersuchungen 18

1.1.) Routinemäßige Herzschrittmacher-Kontrolle 18

1.2.) Umstellungen am Herzschrittmacher vor dem Protokoll 18

1.3.) Protokoll 19

2.) EKG Aufzeichnung 20

3.) Nichtinvasive kontinuierliche Schlag-zu-Schlag Blutdruckmessung 22

4.) Datenübertragung 24

5.) Datenanalyse 26

5.1.) Die Fouriertransformation 26

5.2.) Anwendung der Fouriertransformation auf die Blutdruckzeitreihen 27

6.) Übersicht 30

V. **Ergebnisse** 31

1.) Periodisch oszillierende Fluktuationen des Blutdruckes unter Stimulation im Modus VVI 31

1.1.) Fallbeispiele 31

1.1.1.) Patienten ohne retrograde Leitung 31

1.1.2.) Patienten mit retrograder Leitung 33

2.) Blutdruckfluktuationen unter VVI-Stimulation im Vergleich vorhandener bzw. nicht vorhandener retrograder Leitung 35

2.1.) Auswahl der dominierenden Frequenzen der Blutdruckfluktuationen unter VVI-Stimulation 35

2.2.) Patienten ohne retrograde Leitung 37

2.3.) Patienten mit retrograder Leitung 37

2.4.) Die Frequenzen F und Amplituden A der Blutdruckfluktuationen unter VVI-Stimulation im Vergleich vorhandener bzw. nicht vorhandener retrograder Leitung 41

2.5.) Analyse definierter Frequenzbereiche in Abhängigkeit von den Variablen Modus und Kammerstimulationsfrequenz 43

2.5.1.) Patienten ohne retrograder Leitung 43

2.5.2.) Patienten mit retrograder Leitung 45

3.) Blutdruckfluktuationen unter VVI-Stimulation im Vergleich mit DDD-Stimulation 46

3.1.) Fallbeispiele 46

3.1.1.) Patienten ohne retrograde Leitung 46

3.1.2.) Patienten mit retrograder Leitung 48

3.2.) Die Amplituden A bzw. P der Fluktuationen des mittleren arteriellen Blutdruckes im Vergleich VVI- und DDD-Stimulation 51

4.) Korrelation der Frequenzen F der Fluktuationen des mittleren arteriellen Blutdruckes und deren Amplitude A unter VVI-Stimulation 53

5.) Patienten ohne retrograder Leitung: Einfluss der Vorhoffrequenz auf die Frequenz F der Blutdruckschwankungen 55

5.1.) Korrelation zwischen der Vorhoffrequenzen (bei Patienten ohne retrograder Leitung) und der Frequenz F der Blutdruckschwankungen unter VVI-Stimulation. 55

5.2.) Die Bestimmung der Schwebungsfrequenz 57

5.3.) Die Variation der Stimulationsfrequenz 62

6.) Interferenz zwischen Stimulation und Eigenaktion beim Auftreten von periodischen Schwankungen des mittleren arteriellen Blutdruckes 64

7.) Verhalten des Blutdruckes und der Pulsamplitude in Abhängigkeit von Modus, Stimulationsfrequenz und retrograder Leitung 65

7.1.) Betrachtung der mittleren Werte des systolischen, diastolischen und mittleren Blutdruckes 65

7.2.) Betrachtung der mittleren Werte der Pulsamplitude 68

8.) Fallstudie 70

8.1.) Variation der Vorhoffrequenz 70

8.2.) Schwingung der Pulsamplitude 75

VI. **Diskussion** 76

1.) Blutdruckfluktuationen unter VVI-Stimulation bei Patienten ohne retrograde Leitung 76

1.1.) Zusammenfassung 76

1.2.) Erklärungsmodell 77

1.3.) Schrittmachersyndrom 79

2.) Blutdruckfluktuationen unter VVI-Stimulation bei Patienten mit retrograder Leitung 82

2.1.) Zusammenfassung 82

2.2.) Erklärungsmodell. 83

2.3.) Schrittmachersyndrom. 85

3.) Interferenz zwischen Stimulation und Eigenaktion während der Blutdruck-fluktuationen unter VVI-Stimulation 87

3.1.) Erklärungsmodell 87

3.2.) Schrittmachersyndrom 88

4.) Diskussion der gemittelten Blutdruckdaten 90

4.1.) Blutdruck und Pulsamplitude im Vergleich VVI vs. DDD 90

4.2.) Blutdruck und Pulsamplitude in Abhängigkeit einer retrograden Leitung 91

4.3.) Aspekte zum Schrittmachersyndrom 92

5.) Ausblick 96

VII **Literatur** 98

II. Einleitung

1.) Periodische Schwankungen des Blutdruckes im Modus VVI

Die vorliegende Studie befasst sich mit der Hämodynamik des Herz-Kreislauf-Systems von Herzschrittmacherpatienten, wobei ein besonderes Augenmerk hierbei auf die regelmäßig auftretenden periodischen Schwingungen des Blutdruckes im Modus VVI gelegt wird. Ausschließlich im Einkammermodus VVI waren Instabilitäten bzw. Schwankungen des Blutdruckes nachzuweisen, welche in einer gewissen zeitlichen Rhythmik erschienen. Reiter et al. machten 1982 erstmals die Beobachtung, dass bei herzinsuffizienten Patienten (NYHA III-IV) während rein ventrikulärer Stimulation der arterielle Blutdruck von Schlag zu Schlag variierte. Dieses Blutdruckverhalten wurde mit der sich verändernden Relation der atrialen zur ventrikulären Systole erklärt. Es zeigte sich, dass immer wenn eine atriale Kontraktion zufällig mit einem physiologischem AV-Intervall einem ventrikulär stimuliertem Schlag vorausging, der intraarterielle Blutdruck anstieg (69). Darüber hinaus existieren in der Literatur relativ wenige Hinweise zu dieser Thematik (40,81).
Ausgehend von dem noch sehr geringem Kenntnisstand zu dieser Thematik sollen hierfür ausgelegte Frequenzanalysen das Frequenzverhalten der zu beschreibenden periodischen Blutdruckschwingungen unter Stimulationsbedingungen herausstellen. Hierbei wird zwischen avsequentieller (DDD) und rein ventrikulärer (VVI) Stimulation, und während VVI-Stimulation zwischen vorhandener und fehlender retrograder Leitung differenziert. Bei nicht vorhandener retrograder Leitung wird auf den Einfluss der Vorhoffrequenz auf die Frequenz der Blutdruckschwankungen einzugehen sein.
Des weiteren werden die Frequenzen der Blutdruckschwankungen unter Stimulation und deren Amplituden in ihrer gegenseitigen Abhängigkeit beschrieben. Ergänzend wird das Verhalten definierter Frequenzbereiche in Abhängigkeit von den Variablen Modus und Kammerstimulationsfrequenz analysiert. Darüber hinaus sind die im Zusammenhang mit diesen Blutdruckschwankungen auftretenden periodischen Interferenzphänomene von Stimulation und Eigenaktion zu beschreiben.
In Anbetracht der teilweise ausgeprägten Instabilitäten des Blutdruckes unter Stimulation im Modus VVI sollen die folgenden hämodynamischen Untersuchungen einen Beitrag zur Erklärung der Genese des Schrittmachersyndromes liefern.

2.) Tierexperimentelle und klinische Erkenntnisse zur periodischen Variabilität von Blutdruck und der Herzfrequenz

Kardiovaskuläre Parameter, insbesondere der arterielle Blutdruck und die RR-Intervalle (und damit die Herzfrequenz), variieren beim nicht stimulierten Herzen von Schlag zu Schlag. Diese

Variabilität liegt begründet in der dynamischen Antwort der kardiovaskulären Regulationssysteme auf den jeweils augenblicklichen kardiovaskulären Funktionszustand.
In einer Pionierarbeit zu der Thematik der Spektralanalyse beschrieb Sayers 1973 drei dominierende Frequenzkomponenten der Variabilität der RR-Intervalle, indem die Fast Fouriertransformation auf Intervalltachogramme gesunder Probanden zur Anwendung kam. Neben einer Frequenz von 0,25 Hz, die der respiratorischen Sinusarrhythmie zu assoziieren ist, wurden auch regelmäßig auftretende Peaks im niederfrequenten Bereich bei 0,03 Hz und 0,10 Hz beobachtet (75). Malliani et al. schlagen eine Aufteilung des Frequenzspektrums in einen high frequency (HF) und in einen low frequency (LF) Bereich vor (52). Sehr niederfrequente Oszillationen (<0,03 Hz), welche möglicherweise verwertbare Informationen über die autonomen Steuerungen liefern, können mit der hier verwendeten Methode nicht zuverlässig analysiert werden, da deren Erfassung andere mathematische Algorithmen zugrunde liegen (74). Frey et al. definieren den LF-Bereich bei 0,05 bis 0,18 Hz, den HF-Bereich bei 0,18 bis 0,50 Hz (23). Die Besprechung muss für den arteriellen Blutdruck und für die RR-Intervalle getrennt erfolgen, da die Charakteristika von deren Variabilität nicht aufeinander übertragbar sind.
Die **HF-Variabilität der RR-Intervalle**, also die der respiratorischen Sinusarrhythmie assoziierte spektrale Komponente, verschwindet nach der Vagotomie bei Hunden (32), sowie unter vagaler Blockade nach Atropingabe bei Ratten (35), bei Hunden (71) und beim Menschen (76). α- und ß-Blockade führt zu keinen Veränderungen der RR-Variabilität im HF-Bereich. Sympathische Efferenzen sind also an der Regulation im Frequenzbereich der respiratorischen Sinusarrhythmie nicht beteiligt (1). Die RR-Variabilität im HF-Bereich wird somit hauptsächlich durch den Parasympathikus vermittelt und beim Menschen durch respirationsbedingte Blutdruckschwankungen induziert (76).
Die **LF-Variabilität der RR-Intervalle** wird bei Hunden durch vagale Blockade reduziert (1). Darüber hinaus drückt sich die Aktivität des Sympathikus in einer Zunahme der LF-Komponente der RR-Variabilität aus (71). Bei Ratten nimmt die RR-Variabilität im LF-Bereich gleichermaßen unter Parasympathikolyse (Atropin) und unter Sympathikolyse (Atenolol) ab (35). Beim Menschen kommt es sowohl unter Parasympathikolyse (Atropin) als auch Sympathikolyse (Epiduralanalgesie) zu einer Abnahme der LF-Variabilität der RR-Intervalle (76). Die RR-Variabilität im LF-Bereich unterliegt also der Kontrolle sowohl des (β-)Sympathikus als auch des Parasympathikus.
Zusammenfassend stellen Frey et al. in ihrer Charakterisierung der sympathiko-vagalen Balance heraus, dass die hochfrequenten Bereiche der Leistungsspektren der Herzfrequenzvariabilität ausschließlich über die Modulation des Vagus beeinflusst werden. Über einer Frequenz von 0,15 Hz trägt der Sympathikus nicht zur Schlag zu Schlag Modulation der Herzfrequenz bei. Im niederfrequenten Teil der Herzfrequenzvariabilität kommen sowohl sympathische wie parasympathische Anteile zum tragen (23). Die Herzfrequenz ist in erster Linie das Resultat sympathischer und parasympathischer Einflüsse am Sinusknoten.
Beim Schrittmacherpatienten unter Stimulationsbedingungen ist naturgemäß keine Variabilität der RR-Intervalle zu erwarten. Unter unseren Versuchsbedingungen wurde im VVI-Modus eine rein ventrikuläre bzw. im DDD-Modus eine av-sequentielle, d.h. eine atriale plus ventrikuläre

Stimulation angestrebt. Hier steht jedoch die Schlag-zu-Schlag Variabilität des Blutdruckes als geeigneter Parameter zur Verfügung, Einblicke in die Verhältnisse des autonomen Nervensystems beim stimulierten Patienten zu gewinnen.
Der arterielle Blutdruck ist, verglichen mit der Herzfrequenz, eine komplexere Größe, in die mehrere Parameter Eingang finden. Hierzu zählen neben der Herzfrequenz selbst die (sympathisch) vermittelte Inotropie des Herzens mit entsprechendem Schlagvolumen und der (α-sympathisch) vermittelte Vasotonus und die damit verbundene Regelung des peripheren Widerstandes. Die Fluktuationen des Blutdruckes sind ebenfalls abhängig von der Regulation durch vagale und sympathische Anteile des vegetativen Nervensystems, wobei wiederum nach der Blutdruckvariabilität im HF- und im LF-Bereich differenziert werden muss.
Die **HF-Variabilität des arteriellen Blutdruckes** bei Hunden wird durch Parasympathikolyse (32) und durch α- und β-Sympathikolyse nicht beeinflusst (1). Bei Ratten resultieren die Blutdruckfluktuationen im HF-Bereich aus atemabhängigen Fluktuationen des Cardiac Output, wobei die Variabilität des Blutdruckes unter α-Sympathikolyse eher zunimmt, der Sympathikus also für die Dämpfung der Fluktuationen verantwortlich ist (35). Beim atrial stimulierten Hund, der stimulationsbedingt keine Variabilität der RR-Intervalle aufweist, kommt es zu einer Abnahme der HF-Variabilität des arteriellen Blutdruckes. Deshalb wurde (für den Hund) die These aufgestellt, dass die Variabilität des arteriellen Blutdruckes im Frequenzbereich der respiratorischen Sinusarrhythmie eine Folge der RR-Variabilität und weniger eine Folge der respirationsabhängigen Änderungen der intrathorakalen Druckverhältnisse ist (1). Widersprüchlich hierzu sind die Ergebnisse von Rimoldi et al., deren pharmakologische Ganglienblockade zwar zu einem vollständigem Verschwinden der HF-Variabilität der RR-Intervalle führten, die respiratorische Komponente der Blutdruckvariabilität aber erhalten blieb. Hier werden die HF-Oszillationen des Blutdruckes bei Hunden hauptsächlich auf die mechanisch bedingten, intrathorakalen Druckschwankungen der Respiration zurückgeführt (71). Beim Menschen führt Parasympathikolyse (Atropin) zwar zur Abnahme der HF-Variabilität der RR-Intervalle, nicht jedoch zur Abnahme der Blutdruckvariabilität (76). Auch beim herztransplantierten Patienten verschwindet die beim gesunden Probanden vorhandene HF-Komponente der RR-Variabilität, wohingegen die HF-Komponente der Blutdruckfluktuationen bestehen bleibt (11,51). Die Blutdruckfluktuationen im Frequenzbereich der Sinusarrhythmie sind beim Menschen somit nur gering abhängig von respiratorisch bedingten Variationen der RR-Intervalle. Die HF-Variabilität des Blutdruckes ist somit wahrscheinlich die Folge von respirationsabhängigen Änderungen der intrathorakalen Druckverhältnisse und damit verbundenen Schwankungen des Cardiac Output. Der HF-Bereich der Blutdruckfluktuationen spiegelt die mechanischen Vorgänge der Respiration wider (4). Eine direkte Beeinflussung dieser Variabilität durch Sympathikus oder Parasympathikus ist nicht beschrieben, theoretisch denkbar ist ein indirekter Einfluss des vegetativen Nervensystems auf die HF-Variabilität des Blutdruckes über dessen Einfluss auf den Cardiac Output bzw. auf den peripheren Vasotonus.
Die **LF-Variabilität des arteriellen Blutdruckes** wird bei Ratten durch α-Sympathikolyse reduziert. Hierbei reflektieren die Blutdruckfluktuationen im HF-Bereich den sympathisch gesteuerten Tonus der Widerstandsgefäße (35). Bei Hunden treten diese Fluktuationen auch in

Abwesenheit von Fluktuationen der RR-Intervalle auf, wobei ebenfalls Fluktuationen des peripheren Vasotonus hierfür verantwortlich gemacht werden. Während atrialer Stimulation kommt es sogar zu einer Zunahme von deren spektraler Energie (1). Im LF-Bereich der Blutdruckoszillationen wurde die Beobachtung gemacht, dass mit zunehmender Aktivität des Sympathikus es zu einer Zunahme der Ausprägung bzw. Amplitude dieser Komponente kommt. (71). Übereinstimmend hiermit verursacht eine pharmakologisch wie auch durch totale Spinalanästhesie bei Hunden herbeigeführte α- und β-Sympathikolyse eine Abnahme der LF-Variabilität des arteriellen Blutdruckes (32). Die Variabilität des Blutdruckes im niederfrequenten Bereich wird auch beim Menschen hauptsächlich durch den Sympathikus vermittelt und spiegelt den peripheren, sympathisch gesteuerten Vasotonus wider. Die LF-Variabilität des arteriellen Blutdruckes um 0,1 Hz entspricht einem sympathisch gesteuerten Regelkreis, der den peripheren Vasotonus steuert (76). Beim Menschen kommt es während einer hohen Spinalanästhesie zu einer Abnahme der LF-Variabilität des arteriellen Blutdruckes, entsprechend einer Abnahme der Aktivität sympathischer Efferenzen (4,76). Bei Quadriplegikern ist lediglich der HF-Variabilität des arteriellen Blutdruckes, nicht aber die beim Gesunden vorhandene LF-Komponente nachweisbar. Das Verschwinden der LF-Komponente in der Blutdruckvariabilität bei Quadriplegikern wird verursacht durch die Unterbrechung derjenigen spinalen Bahnen, welche die supraspinalen, kardiovaskulären Steuerungszentren mit deren peripheren, sympathischen Efferenzen verbinden. Diese spinalen, sympathischen Bahnen scheinen also eine entscheidende Rolle in der Genese dieser niederfrequenten, auch als "Mayer-Wellen" beschriebenen Blutdruckschwankungen beim Menschen zu spielen (34). Bei Hypertonikern (ohne linksventrikuläre Hypertrophie) kommt es zu einer Zunahme der Blutdruckfluktuationen im Bereich der Mayer-Wellen (0,07-0,13 Hz), was auf eine Erhöhung des Sympathikotonus bei diesen Patienten zurückgeführt wird (79). Auch der Borderline Hochdruck ist charakterisiert durch höhere Oszillationen des diastolischen und systolischen Blutdruckes (16). Der β-Blocker Acebutulol senkt bei Hypertonikern neben Blutdruck und Herzfrequenz auch die Blutdruckvariabilität im Bereich der Mayer-Wellen (29).

Ein alternatives Modell ("De Boer Modell") schreibt das LF-Band einem Resonanzphänomen innerhalb des vegetativen Kontrollsystems zu. Dieses wird hervorgerufen durch eine ineffektive Zeitkonstante der Reflexantwort des sympathischen Teils des Baroreflexes auf Schlag-zu-Schlag Änderungen des arteriellen Blutdruckes. Die LF-Variabilität des Blutdruckes wie der RR-Intervalle ist hierbei gebunden an einen relativ intakten Baroreflexbogen (80). In einer Untersuchung an Hunden, deren sinuaortale und kardiopulmonale Barorezeptoren denerviert wurden, konnte gezeigt werden, dass unter physiologischen Bedingungen die regelrechte Funktion dieser Barorezeptoren die Variabilität des Blutdruckes reduziert (88).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die niederfrequenten **(low frequency LF)** Bereiche der Leistungsspektren der Blutdruckvariabilität hauptsächlich über die Modulation des Sympathikus beeinflusst werden. Über einer Frequenz von 0,15 Hz **(high frequency HF)** tragen vor allem respirationsgebundene, intrathorakale Druckschwankungen zur Schlag zu Schlag Modulation des Blutdruckes bei.

Die Variabilität der Herzfrequenz stellt eine baroreflexvermittelte Antwort auf die Blutdruckvariabilität dar, insofern hat sie eine anti-oszillatorische Wirkung auf die Regulation der Blutdruckvariabilität. Patienten mit einem ventrikulären Schrittmacherrhythmus (ohne Variabilität der RR-Intervalle) zeigen bei Spontanatmung eine höhere Amplitude der Variabilität des systolischen Blutdruckes als Kontrollpersonen. (Weniger deutlich fällt dieses Ergebnis bei forcierter, tiefer Atmung aus). Kardos et al. schlussfolgern, dass die mechanischen, intrathorakalen Vorgänge der Respiration bzw. die konsekutiven Schlag-zu-Schlag Änderungen des Schlagvolumens verantwortlich sind für die atemabhängigen Schwankungen des systolischen Blutdruckes. Beim ventrikulär stimulierten Patienten fällt mit der fehlenden Variabilität der Herzfrequenz deren anti-oszillatorische Wirkung auf die Regulation der Blutdruckvariabilität aus. Darüber hinaus beobachteten Kardos et al., dass alle spektralen Komponenten beim ventrikulär stimulierten Patienten höher liegen als bei nicht stimulierten Kontrollpersonen (40).
In der Regel ist die Blutdruckvariabilität ein vom Alter unabhängiger Parameter. Außer der Variabilität des diastolischen Blutdruckes, die im Alter abnimmt, verändern sich die Variabilitäten der anderen Blutdruckqualitäten nicht (87).

3.) Das Schrittmachersyndrom

Im wesentlichen werden in der Literatur vorwiegend hämodynamische Kriterien und das Blutdruckverhalten bzw. ein Blutdruckabfall als Ursache des Schrittmachersyndroms im Modus VVI diskutiert. Dieses hypotensive Blutdruckverhalten wird auf verschiedene, zum Teil kontrovers diskutierte Ursachen zurückgeführt, auf die noch einzugehen sein wird. Nicht diskutiert wurde bis jetzt die Möglichkeit, dass lange Phasen von Blutdruckschwankungen eine Ursache des Schrittmachersyndromes darstellen könnte.
Das Schrittmachersyndrom kann sich nach Ausubel äußern in: Blutdruckabfall, Symptome des Low Cardiac Output, Symptome einer Herzinsuffizienz, neurologische Symptome, hämodynamische Symptome und Arrhythmien (5,6). Die Palette der Symptome reicht von der (Prä)Synkope bei Einsetzen der Stimulation bis hin zur Herzinsuffizienz bei Langzeitstimulation (30).
Mitsui et al. beschrieben 1969 als erstes Symptome des Schrittmachersyndromes bei Patienten, welche ventrikulär stimuliert wurden. Die Autoren erklärten das Auftreten dieser Symptome mit einem Missverhältnis zwischen der Schrittmacherfunktion und den augenblicklichen physiologischen Anforderungen des Organismus (57). Der Begriff "pacemaker syndrome" wurde erstmals verwendet durch Erbel et al., indem der deutsche Begriff "Schrittmachersyndrom" gebraucht wurde (18). Bald folgte die Erkenntnis, dass die Ursache für das Schrittmachersyndrom im VVI-Modus die veränderte bzw. die nicht mehr vorhandene Abstimmung der ventrikulären zur atrialen Kontraktion darstellt (30,36,61). Nach Schüllers Definition umfasst das Schrittmachersyndrom ein Spektrum von Symptomen beim Schrittmacherträger, welche durch eine inadäquate zeitliche Koordinierung zwischen atrialer und ventrikulärer Kontraktion verursacht werden (77). Das Schrittmachersyndrom tritt auf trotz

regelrechter Sensing- und Stimulationsfunktionen des Schrittmachers (77). In den meisten Fällen können die Symptome des Schrittmachersyndromes durch eine Umstellung des VVI-Modus auf den Zweikammermodus beseitigt werden (61).
Das Zustandekommen des Schrittmachersyndromes wird in der Regel auf die Verwendung des VVI-Modus bzw. eines nicht atrial synchronisierten Modus zurückgeführt, es ist jedoch nicht streng auf diesen Modus begrenzt. In seltenen Fällen ist auch der Betrieb des AAI- bzw. DDD-Modus mit dem Auftreten eines Schrittmachersyndromes verbunden. Auch unter einer regelrechten DDD-Stimulation kann das Schrittmachersyndrom auftreten, wenn die av-delays zu kurz oder zu lang programmiert werden und infolgedessen eine unphysiologische Relation zwischen der atrialen und ventrikulären Systole entsteht (85).
Ungefähr sieben Prozent der heterogenen Gesamtheit aller Träger eines Herzschrittmachers zeigen das Schrittmachersyndrom in einer ernsthaften Ausprägung (13). Werden Symptome leichten und mäßigen Grades mit einbezogen, liegt dieser Anteil immerhin bei 20% (86). Die Symptome treten häufiger im Zusammenhang mit dem Bestehen einer retrograden Leitung auf, also mit einer vom Ventrikel über den AV-Knoten vermittelten, rückläufigen ventriculoatrialen Erregung der Vorhöfe (7,36,61,77,89). Das Risiko der Entwicklung eines Schrittmachersyndromes wird bei Patienten mit ventriculoatrialen Überleitung bei VVI-Stimulation auf bis zu 40% angegeben (12,61). Die Häufigkeit der retrograden Leitung beträgt 40% aller Schrittmacherträger (31,43). Die Häufigkeit der retrograden Leitung liegt bei Patienten mit AV-Block III. Grades bei ca. 15%, bei solchen mit AV-Block II. Grades bei ca. 20 bis 30 % (31,43,78). Unter den Patienten mit Sick-Sinus-Syndrom liegt diese Häufigkeit sogar bei 70% (31,54). Auch in Abwesenheit einer retrograden Leitung kann das Schrittmachersyndrom auftreten (61).
In einer von Sulke et al. durchgeführten subjektiven, am allgemeinen Wohlbefinden orientierten Erhebung schneidet der DDD-Modus am besten ab, während der VVI- und DDI-Modus untereinander ähnlich und im Vergleich zum DDD-Modus signifikant schlechtere subjektive Beurteilungen erhalten. Da ein Großteil der Patienten also offensichtlich vom DDD-Modus profitiert, wird die Schlussfolgerung gezogen, dass bei bis zu 75% der Patienten im VVI-Modus ein "Subklinisches Schrittmachersyndrom" besteht (82).
Es ist anzunehmen, dass Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion, insbesondere solche mit linksventrikulärer Hypertrophie egal welcher Genese, empfindlicher für eine korrekte Abstimmung der atrialen und ventrikulären Systole und deshalb häufiger symptomatisch im Sinne eines Schrittmachersyndromes sind (5,6).
In der vorliegenden Studie wurde das subjektive Befinden als Kriterium für den optimalen Modus nicht herangezogen. Häufig waren zu erfragende subjektive Änderungen des Wohlbefindens verbunden mit der im Protokoll vorgesehenen Frequenzsteigerung, welche von vielen Patienten in der Regel frühzeitig registriert wurde. Trotzdem erlauben die gewonnenen Blutdruckdaten und vor allem die Erkenntnisse über die Blutdruckinstabilität im Modus VVI einige Aussagen zum Problem des Schrittmachersyndromes.

4.) Vergleich der Hämodynamik zwischen dem VVI- und dem DDD-Modus

In zahlreichen Studien wurde der Versuch unternommen, die Hämodynamik bei rein ventrikulär stimulierten Patienten mit der von Trägern von Zweikammerschrittmachern mit "physiologischem" Kontraktionsablauf zu vergleichen. Hierbei wird sehr häufig deren grundlegender Unterschied in den Vordergrund gestellt, nämlich das Vorhandensein bzw. Nichtvorhandensein einer Abstimmung bzw. Synchronizität der Ventrikelaktivität zur Vorhofaktion. Die verschiedenen Parameter, welche in den Veröffentlichungen näher beleuchtet wurden, lassen sich in verschiede Gruppen einteilen.
So wurde versucht, das unterschiedliche hämodynamische Verhalten bei Ein- bzw. Zweikammerstimulation durch die bekannten einfach zu erhaltenden Kreislaufparameter zu beschreiben. Systolischer und mittlerer arterieller Blutdruck, Atemfrequenz, Herzfrequenz unter Belastung sind oftmals untersuchte Parameter (10,22). Aber auch der mittlere und diastolische Pulmonalarteriendruck, also kardiopulmonale Größen, die den rechten Kreislauf beschreiben, wurden analysiert (22). Auch die vorliegende Studie greift auf vergleichsweise einfach zu erhaltende Daten zurück; zum einen auf periphere Blutdruckwerte, zum anderen auf EKG-Aufzeichnungen.
Des weiteren orientieren sich mehrere Studien im Vergleich von Einkammer- und Zweikammermodus an subjektiven Kriterien oder möglichen Folgeerscheinungen der Anwendung einer bestimmten Stimulationsart: In den betreffenden Untersuchungen werden Kriterien wie Belastungsfähigkeit, allgemeines Wohlbefinden oder die subjektive Bevorzugung eines Modus durch einen Patienten herangezogen. Beobachtet wird auch das Auftreten von subjektiven Symptomen wie Schwindel, Benommenheit, Angina Pectoris Beschwerden, Atemnot oder Palpitationen als Folge einer bestimmten Stimulationsart oder das Auftreten von Blutdruckabfällen.
Zur Belastungsfähigkeit werden eine Vielzahl von Aussagen gemacht, die jedoch alle die Überlegenheit des Zweikammermodus über den Einkammermodus dokumentieren. In einem Langzeitvergleich mit dem VVI-Modus berichteten die Patienten über signifikant weniger Atemnot und Schwindel und über ein deutlich besseres Allgemeinbefinden, wenn ihr Schrittmacher im physiologischen DDD-Modus programmiert war (10). Bei Patienten mit av-Block zeigt sich eine signifikante Steigerung der maximalen symptomlimitierten Belastungsfähigkeit im Modus DDD gegenüber dem Modus VVI (58). Im VDD- bzw. DDD-Modus zeigte ein Großteil der Patienten fahrradergometrisch eine größere Belastungsfähigkeit als im VVI-Modus, wobei die maximale Herzfrequenz geringer war. Während der Belastung trat im VDD/DDD-Modus im Vergleich zum VVI-Modus signifikant seltener Atemnot auf (83,84). Ebenfalls verbesserte sich die Dauer der Belastungsfähigkeit im DDD-Modus verglichen mit der Stimulation im VVI-Modus (70). In derselben Langzeitstudie war bei 42% der Patienten wegen auftretender Symptome des Schrittmachersyndromes ein vorzeitiges Umprogrammieren des VVI-Modus in den DDD-Modus erforderlich. Des weiteren lag die subjektive Bevorzugung der

Patienten beim DDD-Modus (70). Unter Belastung zeigten vornehmlich ältere Patienten mit av-Block III. Grades als Implantationsindikation im DDD-Modus eine geringere atriale Frequenz, längere Leistungszeiten bzw. höhere Leistungsstufen, sowie bessere Werte für die Sauerstoffaufnahme als im VVI-Modus. Keine Unterschiede konnten für belastungsinduzierte Arrhythmien bzw. neu auftretende Dysfunktionen des Sinusknotens gefunden werden (38).
Auch andere Zweikammermodi erweisen sich in ihrer hämodynamischen Anpassung und damit in ihrer Verbesserung der Belastungstoleranz des Patienten um 14 bis 50% den rein ventrikulären Stimulationsmodi überlegen: Der VAT-Modus gegenüber dem V00-Modus (22) und der VDD-Modus gegenüber dem VVI-Modus (45,46,47,68,83,84). Auch wurde von einer Mehrzahl der Patienten der "physiologische" Zweikammermodus subjektiv bevorzugt (45,46).
Faßt man also diejenigen Studien zusammen, welche die subjektive Bevorzugung eines Modus bzw. die Belastungsfähigkeit unter einem bestimmtem Modus untersuchen, so scheint kein Zweifel an einer Überlegenheit eines atrial getriggertem Modus über einer rein ventrikulären Stimulation zu bestehen.
Belastungsinduzierte ventrikuläre Arrhythmien, Blutdruckabfälle, Schwindelanfälle und Angina Pectoris Symptomatiken treten im asynchronen ventrikulären Modus häufiger als in Zweikammermodi auf (22). Sowohl das chronische Vorhofflimmern als auch eine Herzinsuffizienz entwickeln sich (in einem Beobachtungszeitraum von zwei Jahren) bei Patienten unter VVI-Stimulation wesentlich häufiger als bei Patienten unter AAI-Stimulation (73). Die hämodynamischen Nachteile des VVI-Modus resultieren in einem gehäuften Auftreten von Vorhofflimmern mit einer Inzidenz von 55% in fünf Jahren bei Patienten mit Sick-Sinus-Syndrom (53). Darüber hinaus scheinen Patienten mit Zweikammersystemen, die eine av-sequentielle Stimulation garantieren, eine geringere Mortalität und Morbidität zu besitzen, als Träger von Einkammerschrittmachern (25).
Weitere Schlussfolgerungen werden für die Indikationsstellung des VVI bzw. DDI Schrittmachers gezogen. Der VVI-Modus sollte nur für Patienten mit intermittierenden symptomatischen Bradykardien oder bei Vorhofflimmern eingesetzt werden. Die Indikation für den Einsatz des DDI-Modus sollte auf Patienten mit paroxysmalen Vorhofarrhythmien bzw.- tachykardien beschränkt bleiben (82).
Des weiteren versuchen manche Studien, durch biochemisch erfassbare Parameter weitere Aussagen machen zu können (z.B. Atriales natriuretisches Peptid (20), Katecholamine (17), Lactatspiegel, Arteriovenöse Sauerstoffdifferenz (47)).
Zusätzliche aussagekräftige Informationen wurden gewonnen durch echokardiographisch zu ermittelnde Parameter, vor allem des Cardiac Output bzw. des Stroke Volumens, welche unter verschiedenen Stimulationsarten gewonnen wurden:
Die Ergebnisse vorangehender Untersuchungen deuten wiederum auf eine Überlegenheit der Zweikammermodi über die Einkammermodi hin. Sowohl für Patienten mit av-Block III. Grades als für solche mit Sick-Sinus-Syndrom erbrachte die av-sequentielle Stimulation eine Steigerung des Cardiac Index gegenüber der Stimulation in Einkammermodus (14).

Neben dem mittleren arteriellen Blutdruck erwies sich der Cardiac Output im atrial getriggerten VAT-Modus größer als während der Stimulation im VOO-Modus (22). Das echokardiographisch ermittelte Stroke Volumen lag im VOO-Modus 17% niedriger als im Zweikammermodus (3).
Hämodynamische Langzeitresultate zeigten, dass, verglichen mit einer ventrikulären Stimulation, die bifokale Schrittmacherstimulation einen Anstieg des Cardiac Output um 31% (9) bzw. um 23% bewirkte (56). Ebenfalls unter Langzeitbedingungen stellen Rediker et al. neben einem Anstieg des Cardiac Output um 53% auch eine Vergrößerung der prozentualen Verkürzungsfraktion im DDD-Modus (verglichen mit dem VVI-Modus) fest (70).
Bei einem Patientengut mit bradykarden Rhythmusstörungen bewirkte die Implantation eines Einkammersystems bei geringem Anstieg des Cardiac Index einen deutlichen Abfall des Stroke Volumens um 36%, wohingegen die Implantation eines Zweikammersystems die Patienten von einem signifikanten Anstieg des Cardiac Index bei unverändertem Stroke Volumen profitieren ließ. Auch ein größerer Abfall des Pulmonalarterienwiderstandes und des peripheren Widerstandes bei Implantation eines Zweikammersystems wird beschrieben (42).
Unter Ruhebedingungen zeigen Patienten mit einem VVD-System sowohl einen größeren Cardiac Output als ein größeres Stroke Volumen als solche mit einem VVI-System, wobei hier die Bedeutung des atriale Beitrags zur ventrikulären Füllung in Ruhe deutlich wird (45,46,47).
Die Bedeutung des atrialen Beitrages für den Cardiac Output unter sequentieller Stimulation wird für Belastungsbedingungen kontrovers diskutiert. Kappenberger et al. beschreiben bei Patienten mit av-Block III. Grades als Implantationsindikation eine belastungsabhängige Zunahme des Cardiac Index im VAT-Modus und auch Zunahme der Differenz zum VOO-Modus (39). Unter verschiedenen Belastungsstufen (und Stimulation mit derselben Frequenz) waren durch Kristensson et al. keine Unterschiede des Cardiac Output zu erheben, so dass unter Belastungsbedingungen die Bedeutung des atrialen Beitrages für die Auswurfleistung des Herzens als eher gering eingeschätzt wird (45,46). In Ruhe ist somit vor allem die korrekte Einstellung der av-Zeit des Zweikammersystems zur Erzielung optimaler hämodynamischer Bedingungen von Bedeutung. Für die Anpassung des kardiovaskulären Systems an Belastungsanforderungen ist eher dem Anstieg der Herzfrequenz (und weniger einer idealen AV-Synchronizität) die entscheidende Bedeutung beizumessen (25). Die av-sequentielle Stimulation erlaubt eine Steigerung des linksventrikulären Stroke Volumens gegenüber der rein ventrikulären Stimulation, wobei bei allen Stimulationsfrequenzen die optimale Programmierung der av-Zeit von großer Bedeutung ist (27).
Andere echokardiographisch zu ermittelnde Parameter korrelieren jedoch nicht mit dem unter physiologischer Stimulation höheren Cardiac Index, eignen sich also nicht, um die hämodynamischen Vorteile einer av-sequentiellen Stimulation zu belegen. Hierzu zählen M-Mode-Parameter (Left ventricular end diastolic dimension, shortening fraction, left atrial size), sowie doppler-sonographische Parameter (diastolic filling, peak early filling, percent atrial contribution) (66). Keine Korrelation ist zu ermitteln zwischen dem Anstieg des Stroke Volumen im Zweikammermodus und weiteren M-Mode- oder doppler-sonographisch verfügbaren Parametern. Somit kann nach Andreas et al. der hämodynamische Vorteil einer av-sequentiellen Stimulation nicht durch echokardiographische Kriterien vorhergesagt werden (3).

Die Art des Stimulationsmodus hat keinen Einfluss auf die echokardiographisch zu ermittelnde Parameter der linksventrikulären (systolischen) Funktion (59). Echokardiographisch zu ermittelnde kardiale Parameter, für welche zwischen den Modi VDD und VVI keine signifikanten Unterschiede zu erheben waren, sind: Left ventricular diameter, Ejaction fraction, Left atrial diameter. Hingegen war sowohl das Left ventricular diastolic diameter als auch das Stroke volume im VDD-Modus signifikant größer (45,46).
Des weiteren wurde versucht, über szintigraphische Methoden Aussagen über die unterschiedliche Hämodynamik verschiedener Schrittmachersysteme zu gewinnen: Die Bestimmung des Cardiac Output mittels Radionuclid-Ventriculographie ergab, dass in Ruhe der av-sequentielle Modus gegenüber dem VVI-Modus durch einen größeren Cardiac Output überlegen ist (49). Unter Belastungsbedingungen jedoch kann auch unter rein ventrikulärer Stimulation ein adäquater Cardiac Output erreicht werden, vorausgesetzt, dass über einen rate-responsiv-Modus eine der jeweiligen Leistung angepasste Herzfrequenz ermöglicht wird (55).
Obwohl der Cardiac Output mit den verschiedenen Stimulationsarten (DDD, VVI bzw. VVIR) differiert, zeigt der myokardiale Sauerstoffverbrauch (selbst unter Belastungsbedingungen) keine Unterschiede, so dass der Verwendung frequenzadaptiver Systeme seitens der Koronarversorgung nicht im Wege steht (62).

Ein weiteres Ziel der hier vorliegenden Studie ist eine Untersuchung der Hämodynamik bei Herzschrittmacherpatienten, wobei ein Schwerpunkt der Studie auf dem intraindividuellen Vergleich zwischen den Modi VVI und DDD liegt. Das Blutdruckverhalten wird beobachtet unter Änderung der Variablen Modus, Stimulationsfrequenz und retrograde Leitung. Die Stimulation wird hierbei mit unterschiedlichen Stimulationsfrequenzen durchgeführt (i.d.R. Stimulationsfrequenzen von 70/min, 90/min, 96/min und 110/min)
Anfangs wird auf die im Vergleich der Modi VVI und DDD erhaltenen durchschnittlichen Werte für den systolischen, diastolischen und mittleren Blutdruckwerte einzugehen sein. Jeweils für die Variablen Modus und Stimulationsfrequenz werden diese verschiedenen Blutdruckqualitäten miteinander verglichen. Auch wird die Bedeutung des Kriteriums retrograde Leitung kontrolliert. Auch die mittleren Werte der jeweiligen Blutdruckamplituden werden ebenfalls unter Änderung der oben genannten Variablen Modus, Stimulationsfrequenz und retrograde Leitung verglichen.

5.) Auswahl der Modi VVI und DDD

Da grundsätzlich eine große Anzahl von Schrittmachermodi zur Auswahl steht, musste eine Eingrenzung stattfinden, welche Schrittmachermodi in die Studie einbezogen werden sollen. Im Vordergrund der Studie steht die Beobachtung der Fluktuationen des Blutdruckes mit besonderen Charakteristika, welche ausschließlich im Modus VVI zu beschreiben sind. Darüber hinaus liegt die Auswahl der Modi DDD und VVI aus der Palette der verschiedenen Schrittmachermodi aus mehreren Gründen nahe. Die Modi VVI und DDD sind die am häufigsten verwendeten Modi überhaupt. Andere Modi wie beispielsweise AAI oder DDI werden vergleichsweise seltener eingesetzt. Besteht in der Praxis eine Auswahlmöglichkeit zwischen den Modi VVI und DDD,

wird immer noch vielfach dem VVI-Modus gegenüber dem DDD-Modus der Vorzug gegeben. Dies hat seine Ursache darin, dass die bekannten Nachteile der VVI-Schrittmacher in Kauf genommen werden angesichts ihrer leichteren Implantierbarkeit und ihrer einfacheren Programmierbarkeit. Nicht zuletzt deshalb soll diese Studie unter anderem die hämodynamischen Vorzüge des DDD-Schrittmachers im Vergleich zum VVI-Schrittmacher diskutieren.

III.Patientenkollektiv

Teilnehmer an dieser Studie waren 25 Patienten, deren wichtigsten Daten nachstehend kurz zusammengefasst werden sollen:
14 der Patienten waren Männer (56%), 11 waren Frauen (44%).
Der jüngste Patient war 50, der älteste 86 Jahre alt, der Altersdurchschnitt betrug 74,3 Jahre.
Das Implantationsdatum reicht von Juni 1986 bis Januar 1992.
Unter den Herstellern der untersuchten Herzschrittmacher finden sich: ELA-Medical (10 Patienten), Intermedics (1 Patient), Medtronic (5 Patienten), Siemens Pacesetter (8 Patienten) und Vitatron (1 Patient).
Dokumentiert wurde insbesondere das Vorhandensein der retrograden Leitung. Wichtig im Rahmen unserer Untersuchungen ist hierbei die Unterteilung des Patientenkollektivs gemäß dem Vorhandenseins bzw. Nichtvorhandensein einer retrograden Leitung. 13 der 25 Patienten (52%) hatten konstant über den gesamten Zeitraum der Untersuchung keine retrograde Leitung aufzuweisen. 9 der 25 Patienten (44%) zeigten konstant retrograde Leitung. 2 der 25 Patienten (8%) wiesen eine inkonstant vorhandene retrograde Leitung auf.
Angestrebt wurde die Auswahl von möglichst schrittmacherabhängigen Patienten, die im folgenden Protokoll möglichst keine atrialen bzw. ventrikulären Eigenaktionen aufwiesen.
Als geeignet werden Patienten angesehen, welche einen DDD-Schrittmacher wegen einer der folgenden Indikationen implantiert bekamen:

1.) Sinusknotensyndrom.
2.) AV-Blockierungen.
3.) Zweiknotenerkrankung.

Unter dem Begriff des Sinusknotensyndroms als Schrittmacherindikation sind verschiedene Funktionsstörungen des Sinusknotens subsummiert: Sinusbradykardien, sinuatriale Blockierungen, Sinusarreste mit Ersatzrhythmen und auch paroxysmale supraventrikuläre Tachykardien (Bradykardie-Tachykardie-Syndrom). Zu den AV-Blockierungen, welche allgemein als Indikation zur Implantation eines Schrittmachers gelten, gehören der AV-Block II. Grades Mobitz Typ II, der AV-Block III. Grades und ein klinisch symptomatischer drohender trifaszikulärer Block. Die Zweiknotenerkrankung ("binodal disease") ist die Erkrankung sowohl des Sinusknotens als auch der AV-Überleitung.
Es wurden nur Patienten berücksichtigt, die in beiden Modi VVI und DDD stimuliert werden konnten. Nicht einbezogen wurden Patienten, bei denen der Betrieb des Modus DDD kontrain-

diziert ist, also insbesondere Patienten mit Bradyarrhythmia absoluta, d.h. Bradykardie bei Vorflimmern bzw. Vofhofflattern. Die Bradyarrhythmia absoluta ist die einzig wirkliche Indikation für einen VVI-Schrittmacher, der Betrieb von Zweikammersystemen wäre bei chronischem Vorhofflimmern wegen der Gefahr der atrioventrikulären Überleitung nicht indiziert.
Nicht berücksichtigt wurden sollen Patienten, deren Schrittmacher wegen intermittierender tachykarder Rhythmusstörungen des Vorhofs im Modus DDI anstatt DDD programmiert ist. Dazu zählen vor allem Patienten mit intermittierendem Vorhofflimmern, aber auch solche mit supraventrikulären Tachykardien oder mit intermittierendem Vorhofflattern. (Falls jedoch eine antitachykarde Zusatzfunktion wie z.B. Atrial Burst den Betrieb des DDD-Modus erlaubt, konnten diese Patienten doch mit einbezogen werden.)
Darüber hinaus sollen vor allem Patienten mit einer möglichst permanenten Stimulation im Vertrikel ausgewählt werden, welche also beim Herunterprogrammieren der Stimulations-frequenz keine oder nur eine hämodynamisch ungenügende Eigenfrequenz zeigen.

IV. Methode

1.) Ablauf der Untersuchungen

1.) Routinemäßige Herzschrittmacher-Kontolle
2.) Umstellungen am Herzschrittmacher
3.) Studienprotokoll

1.1.) Routinemäßige Herzschrittmacher-Kontrolle

Nach einer kurzen Anamnese und einer kurzen Erhebung des klinischen Untersuchungsbefund erfolgt eine ausführliche Herzschrittmacher-Kontrolle, wie sie allgemein üblich und bekannt ist. Somit erfolgt eine Vergewisserung, dass der Herzschrittmacher in den letzten Monaten und zum jetzigen Zeitpunkt ordnungsgemäß funktioniert: ein Ruhe und Magnet-EKG erlaubt eine erste Orientierung, durch Telemetrie werden programmierte und gemessene Daten aus dem Herzschrittmacher gewonnen und kontrolliert.
Darüber hinaus werden Reizschwellenbestimmungen und Wahrnehmungsschwellen-bestimmungen am Vorhof und am Ventrikel durchgeführt. Wesentlich war anschließend immer auch die Bestimmung der retrograden Leitung.

1.2.) Umstellungen am Herzschrittmacher vor dem Protokoll

Die Stimulation wurde grundsätzlich auf eine unipolare Konfiguration eingestellt, da eine unipolare Stimulation im Oberflächen- bzw. LZG-EKG mit größeren und besser auswertbaren Spikes verbunden ist. Etwaig bipolare eingestellte Schrittmacher wurden sowohl auf Vorhof- wie auch auf Ventrikelebene auf unipolare Stimulation gestellt.
Zuletzt unternahmen wir diejenigen Programmierungen, die im Rahmen des folgende Untersu-chungsprotokoll notwendig waren. Zunächst wurden die vorbestehenden Modi auf den zuerst in der Studie beobachteten Modus DDD eingestellt. Die vorbestehenden Modi waren im einzelnen: AAI, VVI, DDD, DDI, DDDR, DDIR. Frequenzadaptive Systeme wurden also für den Zeitraum der Untersuchung inaktiviert. Für den Modus VVI wurde die Hysteresen auf „aus“ gestellt. Für den Modus DDD wurde die av-Zeit jeweils so kurz eingestellt, dass im Ventrikel Stimulationsbedingungen herrschten. Dazu muss folgende Anmerkung gemacht werden: Ein wesentlich angestrebtes Ziel beim Vergleich des Blutdruckverhaltens zwischen den Modi VVI und DDD war, dass möglichst bei beiden Einstellungen Stimulationsbedingungen im Ventrikel herrschten. Für die Auswahl des Patientenkollektivs hatte dies die Konsequenz, dass nach Möglichkeit solche Patienten bevorzugt wurden, die ein großes Maß an Abhängigkeit von ihrem Herzschrittmacher aufwiesen. Darüber hinaus wurden im Modus DDD die av-Zeiten deshalb relativ kurz gewählt, um einer eventuell vorhandenen eigenen Überleitung zuvorzukommen und

möglichst stimulierte ventrikuläre Aktion zu erhalten. Somit wurde der Vergleich möglich zwischen eine vorhofgetriggerten (= vorhofsynchronen) Stimulation der Kammer im Modus DDD und einer nicht vorhofgesteuerten Kammerstimulation im Modus VVI.
Atriale Eigenaktionen im Modus DDD bzw. Ventrikuläre Eigenaktionen im Modus VVI waren naturgemäß trotzdem nicht immer zu vermeiden, da deren Auftreten im wesentlichen vom Verhältnis Eigenfrequenz - Demandfrequenz abhängig sind.
(Von 25 untersuchten Patienten zeigten im Modus DDD und bei einer Stimulationsfrequenz von 7O/min sieben Patienten atriale Eigenaktionen und zwei Patienten ventrikuläre Eigenaktion. Bei einer Stimulationsfrequenz von 90/min und höher zeigten alle Patienten die "Idealkonfiguration": atriale und ventrikuläre Stimulation. Im Modus VVI und bei einer Stimulationsfrequenz von 70/min zeigten drei Patienten ventrikuläre Eigenaktionen, bei höheren Stimulationsfrequenzen zeigte ein Patient ventrikuläre Eigenaktionen. (Nicht berücksichtigt sind die im Modus VVI im Rahmen der Schwingungsphänomen periodisch auftretenden ventrikulären Eigenaktionen, die weiter unten erläutert werden).

1.3.) Protokoll

Grundsätzlich vorgesehen war folgender Ablauf:
Nacheinander werden am ruhig liegenden Patienten jeweils nachstehende jeweils fünfminütige Abschnitte aufgezeichnet:

0.) Voreinstellung des Schrittmachers
1.) VVI - Stimulationsfrequenz 70/min
2.) VVI - Stimulationsfrequenz 90/min
3.) VVI - Stimulationsfrequenz 110/min
4.) DDD - Stimulationsfrequenz 70/min
5.) DDD - Stimulationsfrequenz 90/min
6.) DDD - Stimulationsfrequenz 110/min

Bei 16 von 25 Patienten konnte dieses Schema angewandt werden. Bei 7 von 25 Patienten wurde alternativ folgendes Schema verwendet:

0.) Voreinstellung des Schrittmachers
1.) VVI - Stimulationsfrequenz 70/min
2.) VVI - Stimulationsfrequenz 89/min
3.) VVI - Stimulationsfrequenz 96/min
4.) DDD - Stimulationsfrequenz 70/min
5.) DDD - Stimulationsfrequenz 89/min
6.) DDD - Stimulationsfrequenz 96/min

Erklärend muss angemerkt werden, dass Schrittmacher der Firma ELAMED maximal nur bis auf eine Stimulationsfrequenz von 96/min programmiert werden können.
Bei einem der 26 Patienten war die maximal einstellbare Stimulationsfrequenz 100/min (Vitatron - Schrittmacher).
Bei einem der Patienten waren sogar bei einer Stimulationsfrequenz von 90/min noch Eigenaktionen zu beobachten, so dass wir uns ausnahmsweise zu einem geänderten Protokoll mit einer jeweiligen Steigerung der Frequenzen von 90/min auf 95/min auf 110/min entschlossen (anstatt 70/min auf 90/min auf 110/min).
In allen folgenden Auswertungen sind die Ergebnisse für die Stimulationsfrequenzen 89/min und 90/min sowie diejenigen für 95/min und 96/min jeweils in einer Gruppe zusammengefasst.

2.) EKG Aufzeichnung

Über einen gesamten Aufzeichnungsabschnitt (30 min) wurden zum einen eine Aufzeichnung eines Oberflächen- bzw. ösophagealen EKG durchgeführt, zum anderen wurden Blutdruckdaten erhoben, deren Besonderheit in der Kontinuität der Schlag-zu-Schlag Blutdruckmessung lag.
Die EKG-Aufzeichnung erfolgte mit einem speziell angefertigten Langzeit-EKG-Rekorder (ELA-Medical). Dieses System erlaubt sowohl die in der Praxis übliche Rhythmusanalyse, als auch zusätzliche optionale Aufzeichnungsmöglichkeiten, wie die Analyse eines Herzschrittmacher-EKG und die Möglichkeit der Aufzeichnung einer gefilterten, ösophagealen EKG-Ableitung. Der Vorteil einer ösophagealen gegenüber einer herkömmlichen oberflächlichen Ableitung liegt in der präziseren Erfassung von spontanen und retrograd induzierten P-Wellen.
Besondere Bedeutung gewinnt das ösophageale EKG vor allem bei Patienten mit VVI-Schrittmacher und nicht vorhandener retrograder Leitung. Bei diesen Patienten sind naturgemäß das RR-Intervall und das PP-Intervall voneinander unabhängige Größen, da Vorhöfe und Kammern jeweils einen eigenen Rhythmus besitzen. Ein Beispiel einer solchen Langzeit-EKG-Aufzeichnung zeigt Abbildung 1.

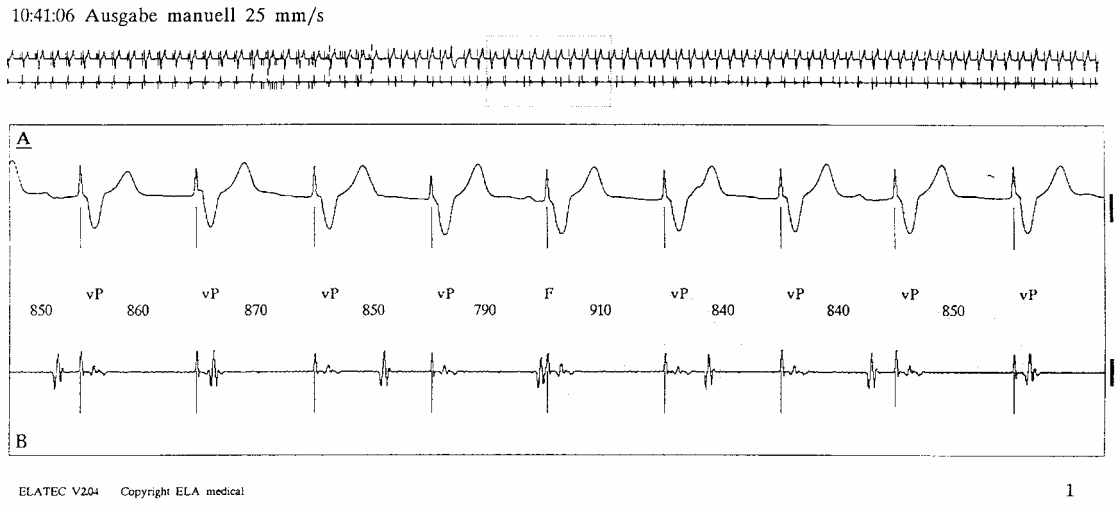


Abb. 1: Oberflächen- (Abl. A) und ösophageale (Abl. B) EKG-Aufzeichnung

In Abbildung 1 ist in der Ableitung A das herkömmliche Oberflächen-EKG, in Ableitung B das ösophageale EKG erkennbar. Man erkennt die ventrikuläre Stimulation eines Patienten mit einer Frequenz von 70/min. Darüber hinaus zeigt das ösophageale EKG einen vom Kammerrhythmus unabhängigen Vorhofrhythmus, wie dies bei Patienten ohne retrograde Leitung zu beobachten ist. Die ventrikulären Stimulationen werden in diesem Beispiel nicht durch Sensing der Vorhofaktionen getriggert.

Besondere Bedeutung gewinnt das ösophageale EKG vor allem bei Patienten mit VVI-Schrittmacher und nicht vorhandener retrograder Leitung, da es die Bestimmung der P-Wellen erheblich erleichtert. Bei diesen Patienten sind naturgemäß das RR-Intervall und das PP-Intervall voneinander unabhängige Größen, da Vorhöfe und Kammern jeweils einen eigenen Rhythmus besitzen. Prinzipiell ist allerdings bis auf wenige Ausnahmen die Bestimmung des PP-Intervalls auch im Oberflächen-EKG möglich. Das RR-Intervall kann gleichermaßen aus dem Oberflächen-EKG wie aus dem ösophagealen EKG ermittelt werden. Es ist im Falle ventrikulärer Stimulation ohnehin durch die Stimulationsfrequenz gegeben.

Die Bedeutung der Langzeit-EKG-Aufzeichnung liegt also hauptsächlich in der Ermittlung von RR-Intervallen und PP-Intervallen. Darüber hinaus lassen sich für den gesamten Untersuchungszeitraum die jeweiligen Stimulationsbedingungen nachvollziehen. Auf jeden Abschnitt des EKGs lässt sich mittels softwaregestützter Auswertung unmittelbar zurückgreifen. Somit kann ermittelt werden, ob im zu untersuchenden Untersuchungsabschnitt Stimulation oder Eigenaktion vorherrschen; Im Falle von DDD-Stimulation ist diese Aussage sowohl auf atrialer wie auf ventrikulärer Ebene möglich. Im folgenden wird auch noch auf einen periodischen Wechsel zwischen Stimulation und Eigenaktion hinzuweisen sein, welcher ebenfalls im Langzeit-EKG zu beobachten ist.

3.) Nichtinvasive kontinuierliche Schlag-zu-Schlag Blutdruckmessung

Mit einer nichtinvasiven Datenerfassung (mittels Finapress NIBP Monitor, Ohmeda) wurde eine kontinuierliche Schlag-zu-Schlag Messung des systolischen, diastolischen und mittleren Blutdruckes durchgeführt. Die Messung erfolgt phlethysmographisch am Mittelphalanx des Zeige- oder Mittelfingers.
Die entsprechende Messeinheit besteht aus einem aufblasbaren Finger-Cuff, einem druckkontrollierendem Servo-Modul und aus einer Zentraleinheit. Der aufblasbare, mit LED und Photozelle ausgestattete Finger-Cuff ist unempfindlich gegen Umgebungslicht, Bewegungen und gegen Änderungen der Umgebungstemperatur. Das Servo-Modul setzt sich aus einem Druck-Kontroll-Ventil, aus einem Differentialverstärker und aus einem Druckwandler zusammen. Das Druck-Kontroll-Ventil reguliert den erforderlichen Druck schnell nach oben und unten, der hochsensible Differentialverstärker verarbeitet das phlethysmographische Eingangssignal.
Das Prinzip dieser nichtinvasiven Blutdruckmessung wurde erstmals von Marey 1852 bei einer Versuchsanordnung am Unterarm entdeckt. Beim Anlegen einer Manschette am Unterarm und damit einem Aufbau eines Gegendruckes von außen gegen den in der Armarterie herrschenden Druck kam es zu einer Entspannung der Arterienwand. Die größten Ausschläge einer entsprechenden Messeinrichtung erhielt man jeweils dann, wenn der außen angelegte Druck den in der Arterie herrschenden Druck erreichte.
1969 patentierte Penaz die sog. "volume clamp method", eine Methode, kontinuierlich und nichtinvasiv den arteriellen Blutdruck am Finger zu messen. Penaz verfeinerte die von Marey entwickelte Methode insofern, als er nicht den mittleren arteriellen Gegendruck am Finger anbrachte, sondern einen dynamisch sich verändernden Druck, der der im Finger herrschenden Druckpulskurve angepasst wird. Dabei wird durch einen Druck von Außen die Wand des Gefäßes so entlastet, dass maximale Schwingungen der jetzt frei beweglichen Wand auftreten. Diese Methode ermöglicht es, den pulsatiblen Schwankungen des arteriellen Blutdruckes zu folgen und hiermit den Blutdruck peripher, kontinuierlich und nicht invasiv zu messen.
Technisch wird dies erreicht dadurch, dass ein elektronischer Regelkreis das durch das Lichtphlethysmograph ermittelten Blutvolumen im Finger verarbeitet, parallel dazu den entsprechend notwendigen Gegendruck errechnet und am Finger aufbaut. (Fast servo controll feedback system). Innerhalb dieses Regelkreises wird ein Finger-Cuff verwendet, dem jeweils eine LED und eine Photozelle angehören. Der Infrarot-Photo-Phlethismograph, welcher innerhalb des Finger-Cuffs installiert ist, registriert das Blutvolumen der Fingerarterie. Gemessene Änderungen in der Photozelle entsprechen einer Dickeänderung der Fingerarterie bzw. deren arterieller Pulsation. Das System versucht über eine Konstanthaltung des Lichtbetrages und damit des Arterienvolumens den Gegendruck zu regulieren. Bei einem transmuralen Druck von 0 erreicht gleichzeitig der Cuff-Druck den zu messenden intraarteriellen Druck der Fingerarterie, so dass dieser somit indirekt durch Bestimmung des Cuff-Druckes ermittelt werden kann. Die Arterie behält während dieser Messung ungefähr ein Drittel bis die Hälfte ihrer Durchmessers, die Venen kollabieren. Die Versorgung der Fingerspitze mit Sauerstoff bleibt dabei auf einem akzeptablen Niveau erhalten.

Der Finger-Cuff wurde jeweils an der Mittelphalanx des Mittel- bzw. Zeigefingers angebracht, wobei darauf geachtet wurde, dass der betreffende Finger durch entsprechende Lagerung auf Herzhöhe positioniert wurde. Drei verschiedene Cuff-Größen stehen je nach Umfang des Fingers zur Verfügung: Small 49-59 mm, Medium 59-70 mm, Large 70-83 mm.
An der Hand befestigt befindet sich die Servo-kontroll-Box, welche ein pneumatisches Ventil, einen Druck-Wandler und die Elektronik für den Phlethismographen enthält. Die Bandbreite des Servosystems beträgt je nach Cuff-Größe zwischen 40 und 60 Hz.
Die Servo-kontroll-Box ist über ein ausreichend langes pneumatisches und elektrisches Kabel mit der Zentraleinheit, dem Finapress NIBP Monitor verbunden. Dieser ermöglicht die Aufzeichnung von Blutdruckdaten von 20 bis 260 mmHg und von Pulsdaten von 12 bis 175 bpm.
Von der Zentraleinheit können die Daten sowohl in analoger Form als auch in digitaler Form übernommen werden. Zum einen besitzt der Finapress NIBP Monitor einen digitalen Ausgang über ein RS-232C-Interface. Zum anderen existiert ein analoger Ausgang über ein Phonejack , welcher die kontinuierliche Pulswelle übermitteln kann.
Die Validierung dieser Methode erfolgte an verschiedenen Zentren (24,33,48,64). Es war eine sehr gute Übereinstimmung zu beobachten zwischen den intraarteriell in der Arteria brachialis gemessenen Blutdruckdaten und den peripheren, nicht-invasiv gemessenen Drucken an der Fingerarterie. Omboni et al. fanden in einem Vergleich von intraarteriell gewonnenen Daten mit den Messungen durch das Finapress-System, dass die Standardabweichungen des mittleren und des diastolischen Blutdruckes mit denen der intraarteriellen Aufzeichnung identisch waren. Darüber hinaus waren in allen Frequenzbereichen der zugehörigen Spektren, welche über die Zeitreihen des mittleren und diastolischen Blutdruckes angefertigt wurden, die Amplituden gleich hoch für die Finapress-Aufzeichnung wie für die invasiv erhobenen Spektren. (Die Standardabweichung des systolischen Blutdruckes fiel in der nichtinvasiven Aufzeichnung größer aus, desgleichen zeigten die nicht-invasiv ermittelten Spektogrammen der Zeitreihen des systolischen Blutdruckes vergleichsweise zu hohe Amplituden im Frequenzbereich zwischen 0,07 bis 0,35 Hz.)(63). In der hier der vorliegenden Studie werden u.a. aus diesem Grunde alle Spektren über die Werte des mittleren arteriellen Blutdruckes angefertigt.
Des weiteren existieren Untersuchungen der Reproduzierbarkeit der Ergebnisse einer nicht-invasiven, fingerphlethysmographischen Blutdruckmessung. Zu mehreren verschiedenen Zeitpunkten erhobene hämodynamische und spektrale Parameter zeigten intraindividuell keine signifikanten Unterschiede, so dass vom Vorliegen verlässlicher und reproduzierbarer Daten auszugehen ist (15,28). Mit dem Finapress NIBP Monitor steht uns mit der Aufzeichnung des mittleren arteriellen Blutdruckes ein System zur Verfügung, das unter klinischen Bedingungen eine der intraarteriellen Messung gleichwertige, kontinuierliche Aufzeichnung des peripheren arteriellen Blutdruckes erlaubt.

4.) Datenübertragung

Für unsere Zwecke wurde der digitale Ausgang benutzt, d.h. auf einem zusätzlich angeschlossenen Rechner wurde eine Schlag-zu-Schlag Aufzeichnung jeweils des systolischen, mittleren und diastolischen Blutdruckes sowie des Pulses im ASCII-Format durchgeführt. Über den digitalen Ausgang des Finapress NIBP Monitor wurde ein 80386 Laptop Computer angeschlossen. Zur Aufzeichnung von Blutdruckdaten wurde von der Firma MTL-Mefa das Ohmeda 2300 Print-Programm V1.4 erworben. Dieses Programm ermöglicht die Übernahme der Daten über eine der beiden parallelen Schnittstellen des verwendeten Computers. Im

•
•
•

Zeit	Blutdruck	mittl. Druck	Puls
01:47	147/ 47	104	65
01:47	141/ 43	101	64
01:47	145/ 46	103	64
01:47	149/ 49	106	64
01:47	155/ 51	110	63
01:47	150/ 47	105	64
01:47	147/ 47	104	64
01:47	143/ 44	104	65
01:47	147/ 47	104	65
01:47	150/ 50	109	66
01:47	149/ 48	105	63
01:47	135/ 39	94	66
01:48	130/ 37	92	66
01:48	134/ 40	96	67
01:48	139/ 42	98	67
01:48	144/ 47	102	67
01:48	147/ 47	104	66
01:48	147/ 47	104	65
01:48	146/ 45	103	65
01:48	147/ 47	104	65
01:48	150/ 51	105	65
01:48	147/ 47	104	66

•
•
•

Abb. 2 Beispielhafter Ausschnitt aus einer mittels Laptop durchgeführten Datenübernahme von einem Finapress NIBP Monitor.

wesentlichen übernahm das Programm zwei Aufgaben: Erstens erfolgte eine Übertragung der aufgezeichneten Messwerte auf einen Bildschirm, so dass eine visuelle Kontrolle der Blutdruck

und Pulsdaten möglich war. Zweitens wurden gleichzeitig diese Daten in einer Messwertedatei auf einer Diskette abgespeichert. Die Startdiskette war lediglich belegt durch wenige Programm- und Systemdateien, so dass sie gleichzeitig als Aufzeichnungsdiskette mit ausreichend Speicherkapazität für die Patientendaten verwendet werden konnte.
Von jedem der 25 Patienten existiert somit eine Datei, welche die während der jeweiligen Untersuchung erhaltenen Blutdruckdaten beinhaltet. Vom Strukturtyp handelt es sich hierbei um reine Textdateien, für die Abbildung 2 ein Beispiel zeigt. In dem vorliegendem Textformat waren die Daten für die anschließende Weiterverarbeitung noch nicht brauchbar. Alle folgenden Zwischenschritte wurden letztendlich mit dem Zweck durchgeführt, die Informationen für ein Tabellenkalkulationsprogramm lesbar und damit weiter verwertbar zu machen.
Zunächst erfolgte eine visuelle Kontrolle der Daten mit dem Textverarbeitungsprogramm Microsoft WORD Version 5. Eventuell anfallende Korrekturen, die die Textstruktur der Dateien betrafen, erfolgten dann von Hand bzw. durch vereinfachende Makros.
Eine auf diese Art von Strukturfehlern befreite Version der Rohdatendatei konnte dann in eine für das Tabellenkalkulationsprogramm brauchbare Datei umgewandelt werden. Hierzu wurde ein Konvertierungsprogramm in der Programmiersprache C erstellt, welche die noch anfallenden Umwandlungsschritte erledigt. Die resultierende ASCII-Datei wurde jeweils von Buchstaben und Leerzeichen befreit und wurde um noch fehlende Steuerzeichen für die Tabellenstruktur ergänzt. Außerdem konnten durch ein entsprechendes Unterprogramm die einzelnen Aufzeichnungsabschnitte jedes Patienten an Hand der bekannten Anfangszeiten aus der Gesamtdatei ausgeschnitten werden.
Im Mittelpunkt der Datenverwaltung stand das Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft EXCEL Version 2.1 . Auf der Basis der oben erwähnten Fragmentdateien wurde für jeden Patienten eine EXCEL-Datei erstellt, welche sämtliche Daten in einer bestimmten Anordnung enthält. Darüber hinaus konnten Rechenroutinen über diese Daten durchgeführt werden, welche die Mittelwerte des systolischen, diastolischen und mittleren Blutdruckes sowie des Pulses ermittelten. So wurden die Schlag zu Schlag Pulsamplitude und sämtliche Mittelwerte auf diesem Wege bestimmt. Von wesentlicher Bedeutung war die Möglichkeit, auf der Basis dieser Gesamtdatei weitere ASCII-Dateien zu extrahieren, welche nur die Daten für den mittleren Blutdruck eines bestimmten Aufzeichnungsabschnittes enthalten. Diese Dateien bildeten wiederum die Grundlage für die später durchgeführten Frequenzanalysen. Über die in dieser Form extrahierten Blutdruckwerte wurden anschließend mit Hilfe spezieller Software die noch zu erläuternden Frequenzanalysen gelegt. Da bei jedem Patienten im Prinzip die gleichen Arbeitsschritte erfolgten, konnten für die meisten innerhalb von Microsoft EXCEL stattfindenden Prozeduren Makro-Programme angewendet werden, die die Auswertung erheblich rationalisierten.

5.) Datenanalyse

5.1.) Die Fouriertransformation

In jüngerer Zeit ist es dank der schnellen Entwicklung der Computersysteme möglich geworden, in einer akzeptablen Rechenzeit mit große Datenmengen, wie sie Schlag-zu-Schlag Aufzeichnungen darstellen, komplizierte und rechenaufwendige Verfahren durchzuführen. Ein besonderes Interesse galt zunächst vor allem den elektrokardiographisch aufgezeichneten RR-Intervallen, um über deren rhythmische Oszillationen Einsicht zu gewinnen in die autonomen Regulationsmechanismen. Beim Schrittmacherpatienten unter Stimulationsbedingungen ist naturgemäß keine Variabilität der RR-Intervalle zu erwarten, hier steht jedoch die Schlag-zu-Schlag Variabilität des Blutdruckes als geeigneter Parameter zur Verfügung, Einblicke in die Verhältnisse des autonomen Nervensystems beim stimulierten Patienten zu gewinnen.
Datengrundlage der hier angestellten Frequenzanalyse ist die Zeitreihe des arteriellen Blutdruckes, welche die einzelnen Schlag-zu-Schlag Blutdruckwerte eines Aufzeichnungsabschnittes enthält. Zu jeder R-Zacke im EKG wird aus dem Blutdrucksignal der folgende diastolische, systolische und mittlere Blutdruck ermittelt. Die Zeitreihe des arteriellen Blutdruckes erhält man durch Auftragen der Abstände der Blutdruckwerte über einer Zeitachse. Da jedes RR-Intervall beim nicht stimulierten Patienten jedoch eine unterschiedliche Länge besitzt, hat man noch keine Messpunkte zu äquidistanten Zeitpunkten, wie sie bei fast allen Programmen zur Spektralanalyse Voraussetzung sind. Deshalb arbeitet das hier verwendete Programm mit dem mittleren Abstand aller QRS-Komplexe als Zeitinkrement zwischen den einzelnen Messpunkten bzw. mit einer Interpolation an äquidistanten Zeitpunkten.
Für die Berechnung der Frequenzspektren wird in der hier beschriebenen Studie die diskrete Fouriertransformation verwendet. Diese kann bei einer Signallänge, bei der die Punkteanzahl mindestens eine Zweierpotenz darstellt, über den schnellen Algorithmus der Fastfouriertransformation berechnet werden. Bei längeren Signalen kann man diese Bedingung durch Mittelung mehrerer Spektren zu kurzen Signalabschnitten, deren Punkteanzahl auf eine Zweierpotenz eingestellt wird, erfüllen und gleichzeitig fast das gesamte Signal für die Transformation verwenden. Bei kurzen Signalen ist dies nur eingeschränkt möglich, da die Frequenzauflösung für sehr kurze Signalabschnitte zu klein wird.
Der Einsatz der gewöhnlichen diskreten Fouriertransformation bietet den Vorteil, dass eine beliebige Anzahl von Punkten verarbeitet werden kann. Der Nachteil einer größeren Rechenzeit fällt angesichts der relativ kurzen Signale und der hohen Rechenkapazität heutiger Standard PCs nicht ins Gewicht.
Vor der Transformation des Signals in den Frequenzbereich wird es vom Mittelwert befreit und über die Standardabweichung normiert, um bei den folgenden Rechenoperationen einen Zahlenüberlauf zu vermeiden. Zusätzlich werden eventuell enthaltene Trends unterdrückt, wie sie zum Beispiel durch eine langsame Veränderung des Blutdruckes während eines gesamten

Aufzeichnungsabschnittes oder durch niederfrequente Komponenten (mit einer Wellenlänge, die länger ist als die Aufzeichnungsdauer) entstehen können.
In der Praxis treten in einer Auswertung immer auch Frequenzen auf, die nicht unmittelbar auf einer Stützstelle der diskreten Fouriertransformation liegen, weshalb Nebenmaxima im Spektrum erscheinen. Mit der Verwendung von Rechteckfenstern kann die Auflösung der Spektren bei dieser Berechnungsmethode frei variiert werden, womit die Lage einzelner Frequenzspitzen zwar genau erfasst werden kann, anderseits treten jedoch stets die Nebenmaxima auf. Dieser "Leckeffekt" wird vermindert, wenn man das Rechteckfenster durch eine geeignete Fensterfunktion wie zum Beispiel das Hanningfenster (sin(x)/x-Funktion) ersetzt.
Die Auswertung der Fläche unter den Leistungsdichtespektren erfolgt in einem breitem Frequenzband und die Periodogramme (das ist die ungemittelte Fouriertransformierte) werden zu mehreren kurzen Datenblöcken gemittelt. Bendat et al. haben hierzu eine Abschätzung für die Anzahl von Mittelungen angegeben, um einen vorgegebenen, normalisierten, mittleren quadratischen Fehler der geschätzten Leistungsdichte nicht zu überschreiten. Somit wird die Fouriertransformation zu einem konsistenten Schätzer, wobei Konsistenz bedeutet, dass mit wachsendem Stichprobenumfang der wahre Wert mit steigender Sicherheit ermittelt wird (8).

5.2.) Anwendung der Fouriertransformation auf die Blutdruckzeitreihen

Handelt es sich bei einer einfachen Zeitreihe um ein Sinussignal, sind die Erkennung und Bestimmung der Periodik des Signals sofort möglich. Wird eine solche streng periodische Zeitreihe mit Hilfe des dargestellten Verfahrens in die Frequenzdarstellung transformiert, so zeigt sich im Spektrum ein einzelnes, scharfes Maximum an einem Punkt der x-Achse, auf der jetzt die Frequenz (statt wie bei der Zeitreihe die Zeit) aufgetragen ist (Abbildung 3).
Unendlich lange periodisch oszillierende Signale reduzieren sich im Spektrum auf einen Punkt bzw. Gipfel, dessen Flächeninhalt der Amplitude oder genauer dem Energiegehalt des Zeitsignals entspricht. Variiert man die Periode und die Amplitude der Zeitreihe, so ändert man im Frequenzbereich die Lage und die Höhe des Gipfels. Solange eine einzige periodische Schwingung vorliegt, reicht eine Analyse im Zeitbereich aus. Diese wird jedoch zunehmend schwieriger, wenn sich mehrere Schwingungen überlagern. Die Überlagerungskurve in der Zeitreihe kann jedoch schnell und zuverlässig in die periodischen Anteile aufgeschlüsselt werden, wenn man eine Frequenzanalyse durchführt. In der vorliegenden Abbildung ist in der Frequenzdarstellung zu erkennen, dass die Zeitreihe eine Überlagerung zweier Schwingungen darstellt (Abbildung 3).

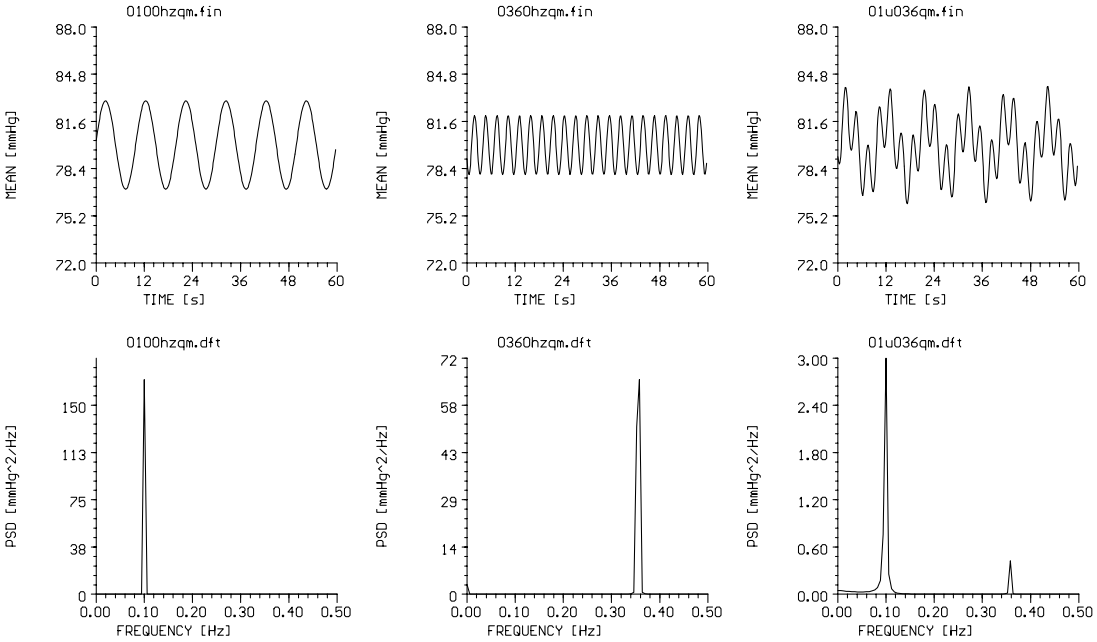


Abb. 3: Artifizielles Signal mit Zeitreihen unterschiedlicher Periodik und Amplitude

Bei einem Probanden, bei dem in ruhender Position die Zeitreihe des mittleren arteriellen Blutdruckes aufgezeichnet wird, fallen im Spektrogramm vor allem zwei Aspekte auf (Abbildung 4):

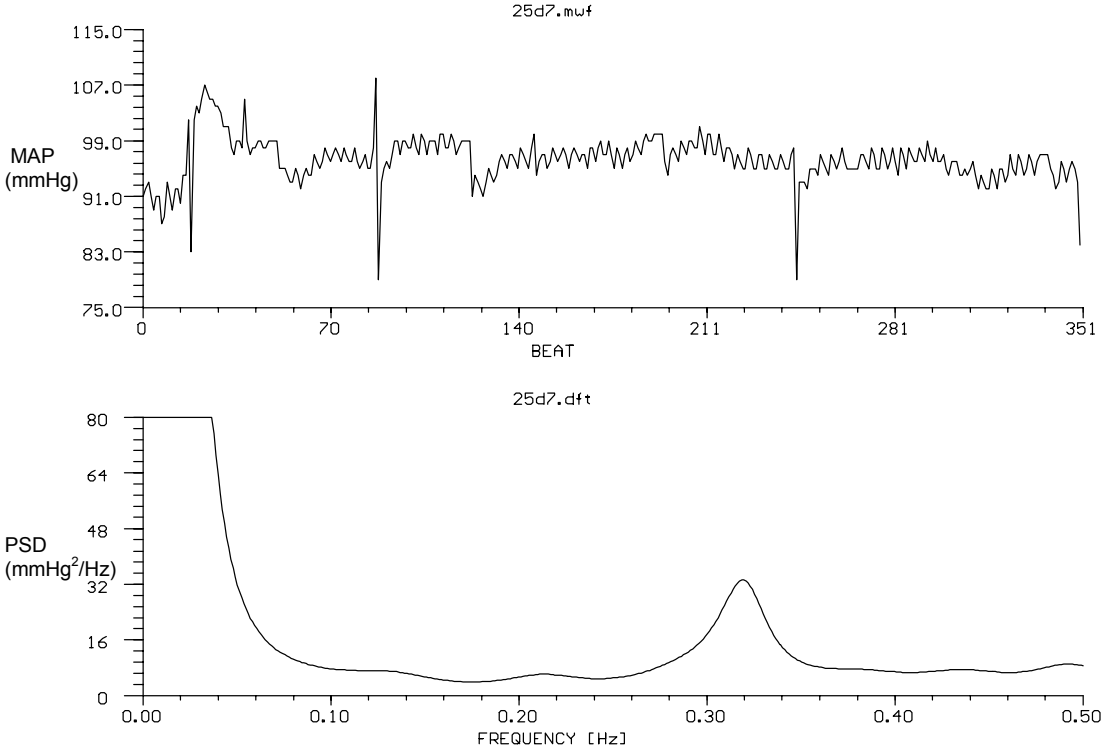


Abb. 4: Beispiel: Zeitreihe des mittleren arteriellen Blutdruckes (oben), zugehöriges Spektrogramm (unten).

Im "hochfrequenten" Frequenzbereich zwischen 0,25 und 0,30 Hz (hier 0,29 Hz) stellt sich ein Peak dar, der im Bereich der respiratorischen Sinusarrhythmie liegt. (Ein zweiter regelhaft beschriebener Peak im niederfrequenten Bereich bei 0,1 Hz, der eine mehr oder weniger intrinsische Oszillation repräsentiert (23), kommt in diesem Beispiel nicht zur Darstellung). Praktisch nicht immer vermeidbar ist die Entstehung von "Schultern" im extrem niederfrequenten Bereich (<0,04Hz).

6.) Übersicht

Patient	Sex	Alter	Implantationsdatum	Hersteller	Typ	Implantationsindikation	Stimulation mit			retrograde Leitung?
1	m	72	10/91	ELA	Chorus 6004	av III	70	90		nein
2	m	77	09/91	Medtronic	ELITE 7076	SSS	70	90	110	nein
3	w	77	10/91	ELA	Chorus 6034	SSS	70	90		ja
4	m	78	03/91	ELA	Chorus 6033	SSS	70	90		ja
5	w	50	08/90	Siemens Paces.	2020T	SSS	70	90	110	ja
6	m	51	01/91	Siemens Paces.	2020T	SSS	70	90	110	ja
7	m	81	11/91	Siemens Paces.	2022 Synch.	2-Kn.	70	90	110	nein
8	m	71	05/91	Medtronic	ELITE 7076	av III	70	90	110	nein
9	m	71	08/91	Siemens Paces.	2022 Synch.	SSS	90	95	110	ja
10	w	86	11/91	Vitatron	Harmony	av III	70	90	100	ja* (90,100)
11	w	69	07/90	Siemens Paces.	2020 T	SSS	70	90	110	nein
12	m	84	12/91	ELA	Chorus 6034	SSS	70	89	96	ja
13	m	79	09/86	Medtronic	7008	SSS	70	90	110	nein
14	m	81	02/91	ELA	Chorus 6034	2-Kn.	70	89	96	nein
15	m	70	01/92	ELA	Chorus II	SSS	70	89	96	nein
16	w	84	04/91	Siemens Paces.	2022 Synch.	SSS	70	90	110	nein
17	w	81	06/86	Medtronic	7005	av III	70	90	110	nein
18	m	67	01/91	ELA	Chorus II	SSS	70	89	96	nein
19	w	83	01/92	Intermedics	Relay	SSS	70	90	110	nein
20	m	74	09/91	ELA	Chorus 6034	SSS	70	89	96	ja
21	w	64	10/91	Medtronic	ELITE 7076	SSS	70	90	110	nein
22	m	74	11/91	ELA	Chorus 6034	SSS	70	89	96	ja* (70)
23	w	85	04/89	Siemens Paces.	Genisis	SSS	70	90	110	ja
24	w	76	06/91	ELA	Chorus 6034	SSS	70	89	96	ja
25	m	72	06/86	Siemens Paces.	AFP	SSS	70	90	110	ja

Tab 1 Patienten

SSS Sick Sinus Syndrom
av III av-Block III. Grades
2-Kn. Zweiknotenerkrankung
* Patienten mit intermittierender retrograder Leitung; Angabe gilt nur für die in Klammern angegebene Kammerstimulationsfrequenz, ansonsten keine retrograde Leitung

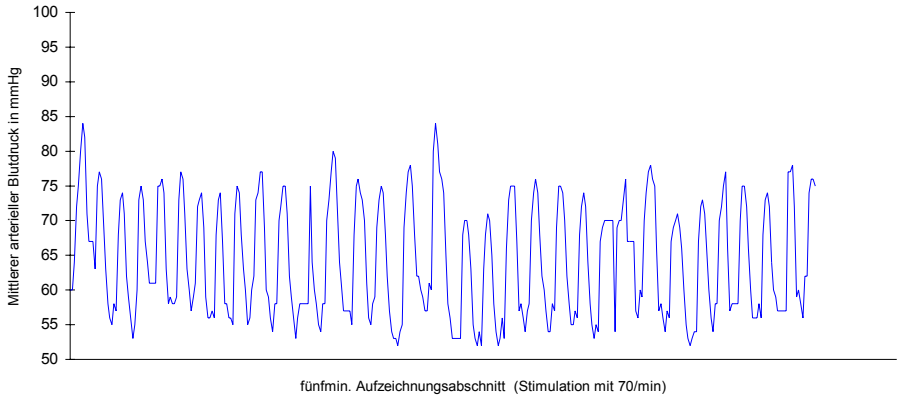
V. Ergebnisse

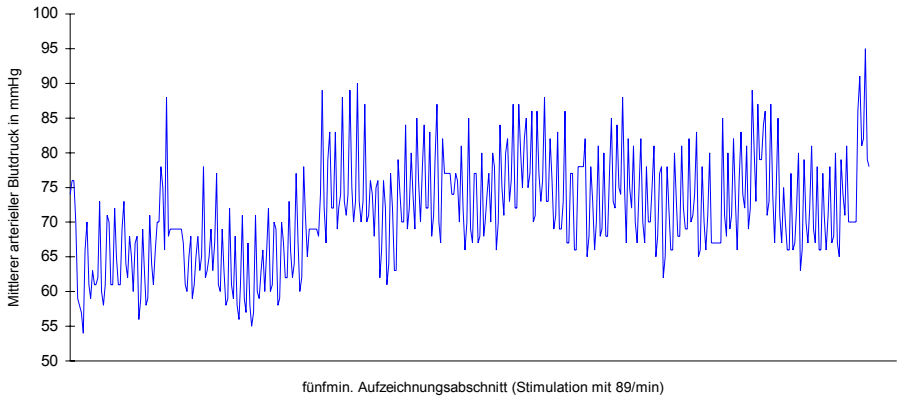
1.) Periodisch oszillierende Fluktuationen des Blutdruckes unter Stimulation im Modus VVI.

1.1.) Fallbeispiele

1.1.1.) Patienten ohne retrograde Leitung

Sowohl diastolischer, systolischer als auch mittlerer arterieller Blutdruck zeigen das zu beschreibende Verhalten. Alle folgenden Angaben beziehen sich hier aus oben genannten Gründen auf den mittleren arteriellen Blutdruck als repräsentativen Wert für den Blutdruck.
Zunächst sollen anhand eines Beispieles die periodisch oszillierenden Schwankungen des mittleren arteriellen Blutdruckes bei einem Patienten **ohne** retrograde Leitung dargestellt werden. Abbildungen 5, 6 und 7 zeigen den mittleren arteriellen Blutdruck jeweils im Modus VVI bei den Stimulationsfrequenzen 70/min, 89/min und 96/min.
Folgende Feststellungen sind bezüglich der zu beschreibenden Blutdruckfluktuationen zu machen:
1.) Wie bei diesem Patienten ist wiederholt die Beobachtung zu machen, dass Patienten im Modus VVI solche ausgeprägten Blutdruckfluktuationen zeigen, die im analogen Aufzeichnungsabschnitt im Modus DDD nicht nachweisbar sind (siehe Kapitel V.3.). Die Amplitude A der hier gezeigten Blutdruckschwankung beträgt ca. 24 mmHg (VVI 70/min).
2.) Diese Blutdruckfluktuationen im Modus VVI sind durch entsprechende Peaks in den zugehörigen Spektrogrammen gekennzeichnet, d.h. sie besitzen eine definierbare Frequenz F, sie sind also regelmäßiger bzw. oszillierender Natur (Abbildung 8).
3.) Auffällig ist der Anstieg der Frequenz F der Blutdruckschwankungen im Modus VVI bei der Erhöhung der Stimulationsfrequenz von 70/min über 89/min auf 96/min. Von zunächst 0,10 Hz steigt in diesem Beispiel die Frequenz über 0,44 Hz auf 0,54 Hz, d.h. mit zunehmender Stimulationsfrequenz werden auch die Schwankungen des mittleren arteriellen Blutdruckes schneller.
4.) (In den vorliegenden Graphiken nicht gezeigt:) Systolischer, mittlerer und diastolischer Blutdruck schwingen synchron mit derselben Phase, der systolische in seiner Amplitude mehr als der mittlere Blutdruck, dieser wiederum mehr als der diastolische Blutdruck.





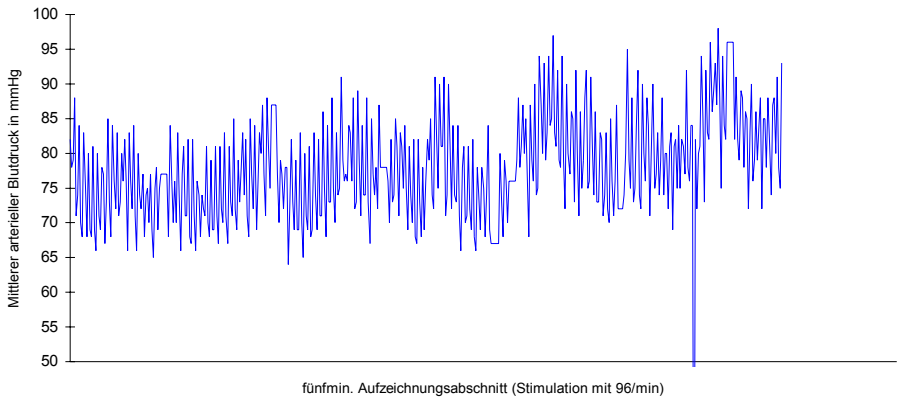


Abb. 5 bis 7: jeweils fünfminütige Aufzeichnungsabschnitte eines Patienten, wobei der mittlere arterielle Blutdruck bei drei verschiedenen Stimulationsfrequenzen (70/min,89/min,96/min) unter VVI-Stimulation dargestellt ist.

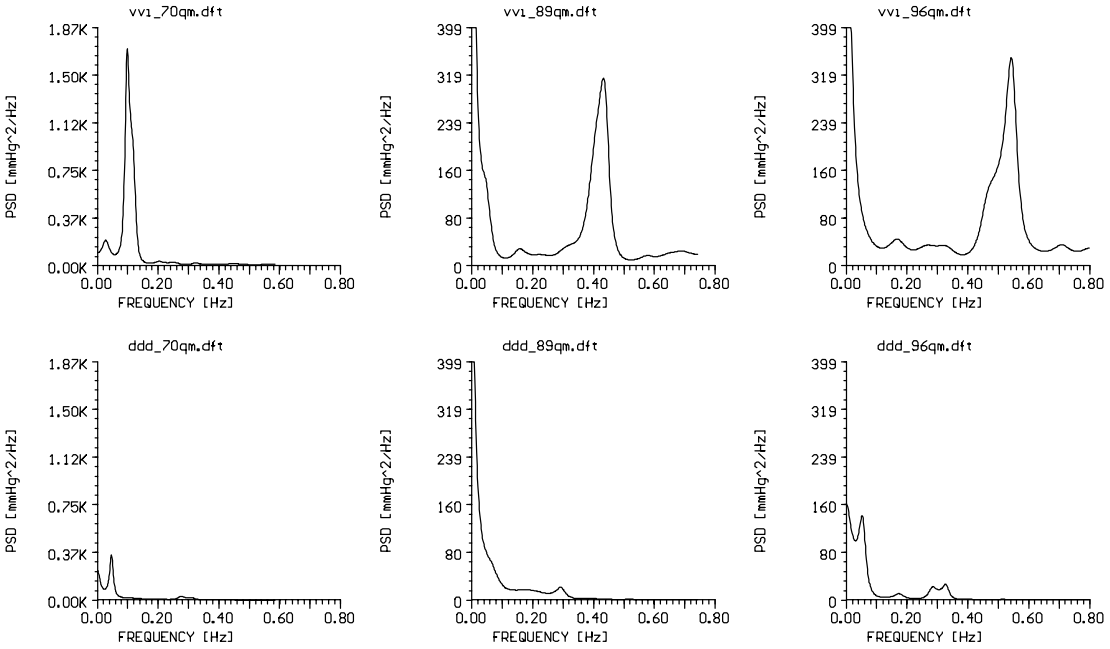


Abb. 8 Spektrogramme: Zu jedem der in den Abbildungen 5 bis 7 dargestellten insgesamt drei gezeigten Aufzeichnungsabschnitte (VVI 70/min, VVI 89/min, VVI 96/min) lassen sich die in der oberen Reihe gezeigten zugehörigen Spektrogramme erstellen: Die obere Reihe zeigt die Spektrogramme der Blutdruckzeitreihen im Modus VVI (für die Stimulationsfrequenzen 70/min, 89/min und 96/min). Die untere Reihe zeigt die Vergleichsspektren im Modus DDD mit demselben Maßstab in der Amplitude P (y-Achse). (Modus und Stimulationsfrequenz sind jeweils auch den als Überschrift aufgeführten Dateinamen zu entnehmen.) Deutlich erkennbar sind die Maxima bei 0,10 Hz (VVI 70/min), bei 0,44 Hz (VVI 89/min) und bei 0,54 Hz (VVI 96/min), die in den Spektren im Modus DDD nicht vorhanden sind.

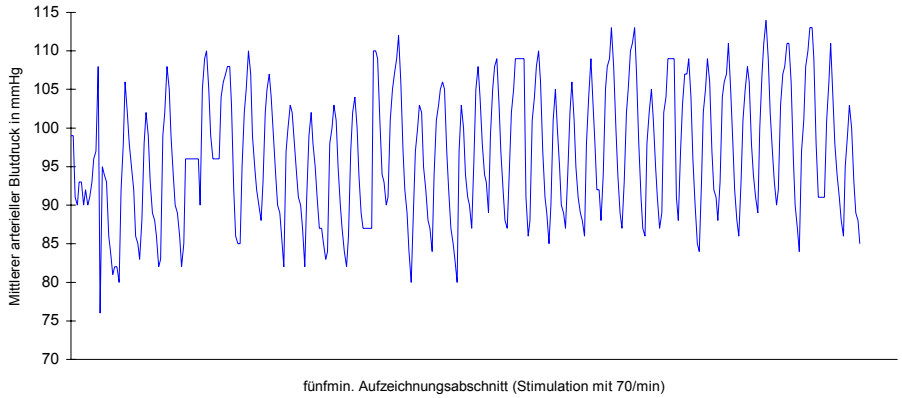
1.1.2.) Patienten mit retrograder Leitung

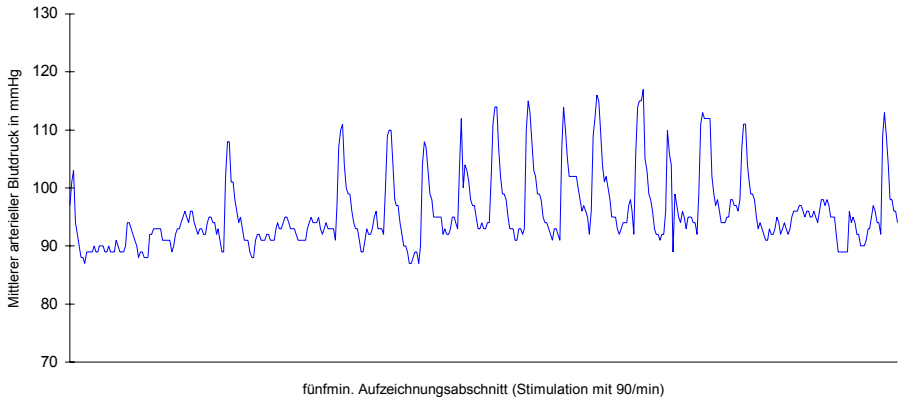
Nun sollen wiederum anhand eines Beispieles die periodisch oszillierenden Schwankungen des mittleren arteriellen Blutdruckes bei einem Patienten **mit** retrograder Leitung veranschaulicht werden. Abbildungen 9, 10 und 11 zeigen den mittleren arteriellen Blutdruck unter VVI-Stimulation bei den Stimulationsfrequenzen 70/min, 90/min und 110/min.

Folgende Feststellungen sind bezüglich der zu beschreibenden Blutdruckfluktuationen zu machen:

1.) Auch bei Patienten mit retrograder Leitung sind unter Stimulation im Modus VVI solche ausgeprägten Blutdruckfluktuationen zu erkennen, die im analogen Aufzeichnungsabschnitt im Modus DDD (siehe Kapitel V.3.) nicht nachweisbar waren. Die Amplitude der hier gezeigten Blutdruckschwankung beträgt ca. 26 mmHg (VVI 70/min).

2.) Die Blutdruckfluktuationen im Modus VVI sind ebenfalls durch entsprechende Peaks in den zugehörigen Spektogrammen gekennzeichnet, besitzen also eine bestimmte Frequenz F mit bestimmten Amplituden P (Abbildung 12).





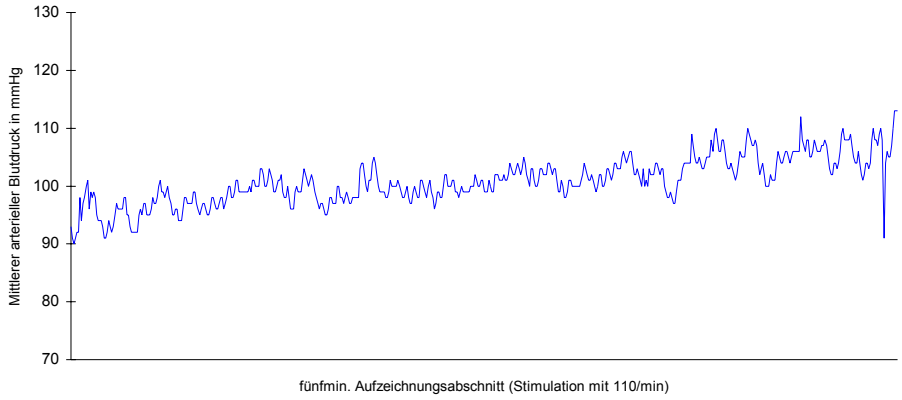


Abb. 9 bis 11 jeweils fünfminütige Aufzeichnungsabschnitte eines Patienten **mit** retrograder Leitung, wobei der mittlere arterielle Blutdruck bei drei verschiedenen Stimulationsfrequenzen (70/min,90/min,110/min) unter VVI-Stimulation dargestellt ist.

3.) Auffällig ist in diesem Beispiel, dass bei einer Stimulationsfrequenz von 110/min im Modus VVI keine ausgeprägten Blutdruckfluktuationen nachweisbar sind.

4.) (In den vorliegenden Graphiken nicht gezeigt:) Systolischer, mittlerer und diastolischer Blutdruck schwingen synchron mit derselben Phase, der systolische in seiner Amplitude A mehr als der mittlere Blutdruck, dieser wiederum mehr als der diastolische Blutdruck.

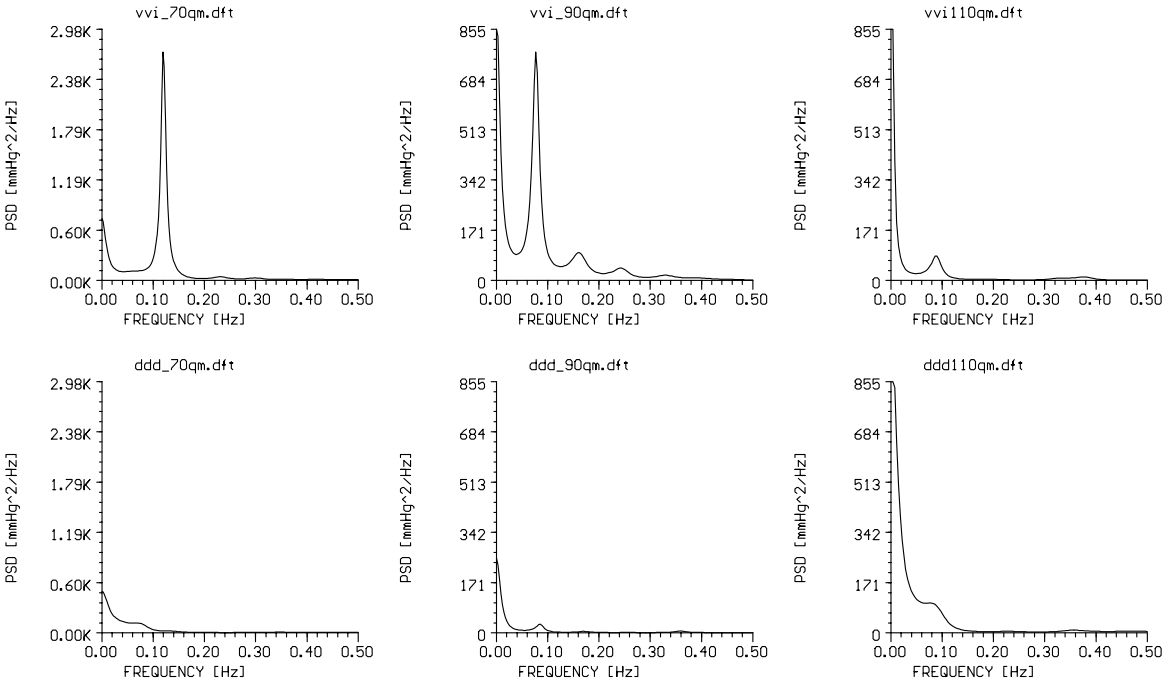


Abb. 12 Spektrogramme: Zu jedem der in Abbildung 9 bis 11 insgesamt drei gezeigten Aufzeichnungsabschnitte (VVI 70/min, VVI 90/min, VVI 110/min) lassen sich die in der oberen Reihe gezeigten zugehörigen Spektrogramme erstellen: Die obere Reihe zeigt die Spektrogramme der Blutdruckzeitreihen im Modus VVI (für die Stimulationsfrequenzen 70/min, 90/min und 110/min). Die untere Reihe zeigt die Vergleichsspektren im Modus DDD mit demselben Maßstab in der Amplitude P (y-Achse). (Modus und Stimulationsfrequenz sind jeweils auch den als Überschrift aufgeführten Dateinamen zu entnehmen.) Deutlich erkennbar sind die Maxima bei 0,12 Hz (VVI 70/min) und bei 0,08 Hz (VVI 90/min), die in den Spektren im Modus DDD nicht vorhanden sind.

2.) Blutdruckfluktuationen unter VVI-Stimulation im Vergleich vorhandener bzw. nicht vorhandener retrograder Leitung

2.1.) Auswahl der dominierenden Frequenzen der Blutdruckfluktuationen unter VVI-Stimulation

Ausgehend von diesen Beobachtungen sollen im Folgenden vor allem die Frequenz F, die Amplitude A der Blutdruckschwankungen und die Amplitude P der Peaks in den entsprechenden Frequenzanalysen untersucht werden. Von wesentlicher Bedeutung ist die Analyse der Frequenzen F in ihrer Abhängigkeit vom Vorhandensein einer retrograden Leitung.
Die Frequenz F wird ermittelt in der Fouriertransformation, welche über das Blutdruckverhalten eines fünfminütigen Aufzeichnungsabschnittes erhoben wird. Entsprechende Peaks zeigen die dominierenden Frequenzen (in Hz) an, wobei deren Amplitude P den Energiegehalt einer

Schwingung (in mmHg²/Hz) darstellt. Mit der Amplitude A ist die Fluktuation des mittleren arteriellen Blutdruckes (in mmHg) bezeichnet.
Um die Frequenzen auszulesen, die das für den VVI-Modus charakteristische Blutdruckverhalten erfassen, erfolgte die Auswahl der Frequenzen F nach bestimmten nachstehend genannten Filterkriterien. In der im folgenden gezeigten Auswertung finden diejenigen im Modus VVI auftretende Frequenzen Eingang, welche im Modus DDD keine adäquate Entsprechung zeigen. Bei der Auswahl der genannten Frequenzen erfolgte zunächst die Auswahl des dominierenden Peaks im Spektrogramm einer VVI-Aufzeichnung. Als filterndes Kriterium wird für jedes Frequenzband ein Schwellenwert der Amplitude P der Frequenzspektren festgelegt, der durch einen (einer Frequenz F zugehörigen) Peak mindestens erfüllt werden muss, um in der folgenden Statistik zu erscheinen (Dieser Schwellenwert wurde in den intraindividuellen Vergleichsspektren im Modus DDD in keinem Fall erreicht):

0,00 bis 0,10 Hz:	siehe unten
0,10 bis 0,20 Hz:	100 mmHg²/Hz
0,20 bis 0,30 Hz:	100 mmHg²/Hz
0,30 bis 0,40 Hz:	80 mmHg²/Hz
0,40 bis 0,50 Hz:	80 mmHg²/Hz
über 0,50 Hz:	50 mmHg²/Hz

Als weiteres zusätzlich zu erfüllendes Kriterium muss die Amplitude P des Peaks im Modus VVI mindestens dreimal größer sein als die spektrale Dichte unter dem vergleichbaren Frequenzband im Modus DDD. Vor allem in der Nähe der atemmodulierten Frequenzbereiche erfolgt somit ein Herausfiltern von möglicherweise allein atemmodulierten Blutdruckschwankungen. Da in den meisten intraindividuellen Vergleichsspektren im Modus DDD entweder gar kein Peak oder lediglich ein niedriger, durch die Atemfrequenz verursachter Peak erschien, sind die Mittelwerte der Amplituden P der (im folgenden genannten) Frequenzen im Modus VVI im Schnitt 12mal höher als im Modus DDD. (Eine Schwierigkeit dieser Vorgehensweise liegt darin, dass i.d.R. einem Peak im Modus VVI kein Peak gleicher Frequenz im Modus DDD zuzuordnen ist. Als Vergleichsamplitude wurde dann die höchste Amplitude P innerhalb eines bestimmten Frequenzbereiches herangezogen. Frequenzbereiche: 0,04-0,10 Hz, 0,10-0,20 Hz, 0,20-0,30 Hz, 0,30-0,40 Hz, 0,40-0,60 Hz und 0,60-1,00 Hz)
Lediglich für das Frequenzband 0,00 bis 0,10 Hz wurde nur letztgenanntes Kriterium herangezogen, da die Orientierung an einem Schwellenwert hier nicht möglich ist. Aufgrund der methodisch bedingten "Schultern" im niederfrequenten Teil der Spektren werden auch im Modus DDD höhere spektrale Dichten erreicht, ohne dass diese einem Peak zuzuordnen wären. Hier erfolgt eine alleinige Orientierung an der absoluten und relativen (relativ zum Modus DDD) Höhe der Peaks im Modus VVI.

2.2.) Patienten ohne retrograde Leitung

13 Patienten (52%) erfüllten die Bedingung konstant "keine retrograde Leitung". Da jeder Patient im Modus VVI je drei fünfminütige Teilabschnitte absolvierte, ergibt sich eine Anzahl von 39 fünfminütigen Beobachtungsabschnitten. Da ein Patient aus programmiertechnischen Gründen nicht mit 110/min stimuliert wurde, sind tatsächlich 38 solcher Abschnitte vorhanden. Eine Übersicht über die Frequenzen F mit den maximalen Peaks derjenigen Patienten, welche konstant keine retrograde Leitung aufwiesen, gibt Tabelle 2. Die Höhe der zu den angegebenen Frequenzen F zugehörigen Peaks in der Frequenzanalyse geht hierbei fast ausnahmslos über die Höhe der restlichen, z.T. der Atemaktivität zuzuordnenden Peaks, weit hinaus.
In 3 von 38 Abschnitten werden die oben genannten Voraussetzungen nicht erfüllt. Hier hat sich offensichtlich keine Schwingungsfrequenz durchgesetzt. In zwei der 38 Abschnitte bestand ventrikuläre Eigenaktion. Hier befand sich der Herzschrittmacher im inhibierten Zustand bzw. der Patient im Sinusrhythmus und ein vom Nichtschrittmacherträger differierendes Blutdruckverhalten ist nicht zu erwarten. Mit 33 von 38 Abschnitten ist derjenige Anteil der Patienten, die im Modus VVI ein deutlich differierendes Blutdruckverhalten zeigen, sehr hoch (Tabelle 2).
Die Amplitude der beobachteten Schwingungen liegt zwischen 6 und 42 mmHg(!). Die mittlere Amplitude beträgt 15,3 mmHg (gesamt), bei einer Stimulationsfrequenz von 70/min beträgt sie 13,5 mmHg. Die regelmäßigen Schwankungen des Blutdruckes haben eine Periodizität von 0,035 Hz bis 0,92 Hz, d.h. die Dauer der beobachteten Schwingungen beträgt 28,6 bis 1,1 Sekunden. Die mittlere Periodizität beträgt 0,36 Hz.

2.3.) Patienten mit retrograder Leitung

Unter den zur Verfügung stehenden 25 Patienten waren 10 (40%), welche eine konstante retrograde Leitung aufwiesen. Fast jeder Patient durchlief drei fünfminütige Aufzeichnungsabschnitte mit den genannten Stimulationsfrequenzen. Da zwei Patienten nicht mit der höchsten Stimulationsfrequenz von 110/min stimuliert wurden, ergibt sich eine Gesamtanzahl von (30-2=) 28 fünfminütigen Untersuchungsabschnitten. Eine Übersicht über die betreffenden Patienten bietet Tabelle 3.

Patient	Frequenz F bei Stimulation mit 70/min (VVI)	Frequenz F bei Stimulation mit 89 bzw. 90/min (VVI)	Frequenz F bei Stimulation mit 96 bzw. 110/min (VVI)
Patient 1 [1]	**0,04**	**0,38**	n.d.
Amplitude P (VVI)	1061	287	
Amplitude P (DDD)	309	34	
Patient 2 [1]	**0,22**	**0,51**	**0,82**
Amplitude P (VVI)	217	270	386
Amplitude P (DDD)	90	34	102
Patient 7 [1]	**0,29**	**0,60**	**0,92**
Amplitude P (VVI)	233	164	190
Amplitude P (DDD)	71	10	3
Patient 8 [1]	**0,36**	**0,04**	**0,30**
Amplitude P (VVI)	92	5016	333
Amplitude P (DDD)	3	156	60
Patient 11 [1]	(0,04)	**0,70**	**0,61**
Amplitude P (VVI)	435	153	54
Amplitude P (DDD)	205	8	5
Patient 13 [1]	**0,10**	**0,45**	**0,77**
Amplitude P (VVI)	141	91	207
Amplitude P (DDD)	13	3	1
Patient 14 [2]	v.e.	**0,04**	**0,10**
Amplitude P (VVI)		1463	470
Amplitude P (DDD)		137	13
Patient 15 [2]	**0,05**	**0,28**	**0,36**
Amplitude P (VVI)	8643	329	341
Amplitude P (DDD)	217	10	44
Patient 16 [1]	**0,05**	**0,29**	**0,57**
Amplitude P (VVI)	359	166	57
Amplitude P (DDD)	41	7	8
Patient 17 [1]	(0,29)	**0,06**	(0,28)
Amplitude P (VVI)	207	696	103
Amplitude P (DDD)	78	35	110
Patient 18 [2]	**0,10**	**0,43**	**0,54**
Amplitude P (VVI)	1702	313	348
Amplitude P (DDD)	350	2	1
Patient 19 [1]	v.e.	**0,17**	**0,48**
Amplitude P (VVI)		1118	1566
Amplitude P (DDD)		59	3
Patient 21 [1]	**0,11**	**0,43**	**0,79**
Amplitude P (VVI)	248	107	73
Amplitude P (DDD)	24	6	3

Tab. 2 : Frequenzen F bei Patienten ohne retrograde Leitung

Erläuterungen zur Tabelle 2:

v.e.	Ventrikuläre Eigenaktion
n.d.	Nicht durchgeführt
[1]	Stimulation mit 70, 90 und 110/min
[2]	Stimulation mit 70, 89 und 96/min

Die Auswahl derjenigen Frequenzen F, die die hämodynamische Besonderheit im VVI-Modus dokumentieren sollen, erfolgt nach denselben Filterkriterien, die oben besprochen wurden. Die Werte für die Frequenzen F und deren Amplituden A bzw. P bei Patienten mit retrograder Leitung sind den Abbildungen im nächsten Kapitel zu entnehmen.
Neun der 28 Abschnitte (32%) waren durch Schwingungen des mittleren arteriellen Blutdruckes gekennzeichnet, deren Frequenz im Mittel bei 0,11 Hz und deren Amplituden im Mittel bei 24,3 mmHg lag. Die übrigen 16 Abschnitte (64%) zeigten keinen Unterschied zur Aufzeichnung im DDD-Modus. Fünf der 10 Patienten mit retrograder Leitung (50%) zeigten in wenigstens einem Abschnitt deutliche Oszillationen des mittleren arteriellen Blutdruckes. Die anderen fünf Patienten (50%) zeigten kein vom DDD-Modus differierendes Blutdruckverhalten. Dass heißt, es waren lediglich die (in jedem Modus und mit bzw. ohne retrograder Leitung erkennbaren) atemabhängigen geringeren Blutdruckschwankungen zu beobachten. Diese atemvariablen Blutdruckschwankungen haben die bekannte Atemfrequenz und überschreiten eine bestimmte Amplitude kaum (drei bis fünf mmHg).
Stellt man einen Vergleich der Blutdruckschwingungen bei Patienten mit retrograder Leitung gegenüber denjenigen ohne retrograder Leitung her, so sind hierbei folgende Ergebnisse auffällig:
Die auftretenden Oszillationen zeigen
a) Im Vergleich zu den Patienten ohne retrograde Leitung relativ hohe Amplituden. (Im Mittel 24,3 mmHg bei Patienten mit retrograder Leitung im Vergleich zu 15,44 mmHg bei solchen ohne retrograder Leitung)
b) Relativ geringe Frequenzen von 0.04 bis 0.27 mit einem Mittelwert bei 0,11 Hz (im Gegensatz zu den Schwebungsfrequenzen bei den Patienten ohne retrograder Leitung: 0.035 bis 0.92 Hz bei einem Mittelwert von 0,36 Hz)
Wenn Schwankungen des mittleren arteriellen Blutdruckes auch bei einer Stimulationsfrequenz von 90/min noch nachweisbar waren, dann mit extrem niedrigen Frequenzen (0.08 Hz / 0.07 Hz)
Die Schwingungsphänomene beim Patienten mit retrograder Leitung sind wesentlich weniger zuverläßlich auszulösen. Fünf der zehn Patienten (50%) weisen in keinem der (zwei bis) drei Stimulationsabschnitte eine Schwingung auf. Weitere vier der zehn Patienten (40%) zeigen im Verlauf dieser drei Phasen einmal positives, ein anderes Mal negatives diesbezügliches Verhalten. Nur einer der zehn Patienten (10%) zeigt Schwingungen in allen drei Stimulationsabschnitten. Somit zeigen 50% aller Patienten die oben beschriebenen Blutdruckoszillationen in wenigstens einem Abschnitt.
Beim Patienten ohne retrograder Leitung waren die beobachteten Schwingungsphänomene also erstens häufiger und zweitens innerhalb eines Patienten zuverlässiger in allen drei Abschnitten auszulösen (Signifikante Blutdruckschwankungen bei Patienten ohne retrograder Leitung waren entweder auslösbar in allen drei Stimulationsabschnitten oder eben nicht !)

Patient	Frequenz F bei Stimulation mit 70/min (VVI)	Frequenz F bei Stimulation mit 89 bzw. 90/min (VVI)	Frequenz F bei Stimulation mit 96 bzw. 110/min (VVI)
Patient 3	(0,31)	(0,29)	n.d.
(Amplitude A,VVI)	(5 mmHg)	(5 mmHg)	
Amplitude P (VVI)	116	95	
Amplitude P (DDD)	75	82	
Patient 4	k.d.f.e.	(0,39)	n.d.
(Amplitude A,VVI)	(2 mmHg)	(1 mmHg)	
Amplitude P (VVI)	max.27	38	
Amplitude P (DDD)	max.48	38	
Patient 5 [1]	**0,12**	**0,08**	(0,09)
(Amplitude A,VVI)	(24 mmHg)	(21 mmHg)	(3 mmHg)
Amplitude P (VVI)	2709	778	83
Amplitude P (DDD)	36	29	144
Patient 6 [1]	**0,09**	**0,07**	**0,23**
(Amplitude A,VVI)	(35 mmHg)	(25 mmHg)	(10 mmHg)
Amplitude P (VVI)	1680	855	93
Amplitude P (DDD)	185	132	24
Patient 9 [3]	n.d.	v.e.	**0,04**
(Amplitude A,VVI)		(3 mmHg)	(28 mmHg)
Amplitude P (VVI)			751
Amplitude P (DDD)			72
Patient 12 [2]	(0,28)	(0,24)	(0,25)
(Amplitude A,VVI)	(2 mmHg)	(8 mmHg)	(5 mmHg)
Amplitude P (VVI)	26	19	23
Amplitude P (DDD)	41	22	14
Patient 20 [2]	**0,04**	(0,24)	(0,25)
(Amplitude A,VVI)	(33 mmHg)	(5 mmHg)	(3 mmHg)
Amplitude P (VVI)	708	19	19
Amplitude P (DDD)	70	12	12
Patient 23 [1]	(0,30)	(0,30)	(0,24)
(Amplitude A,VVI)	(3 mmHg)	(5 mmHg)	(6 mmHg)
Amplitude P (VVI)	37	27	83
Amplitude P (DDD)	33	50	21
Patient 24 [2]	(0,32)	(0,31)	(0,32)
(Amplitude A,VVI)	(6 mmHg)	(8 mmHg)	(8 mmHg)
Amplitude P (VVI)	31	190	354
Amplitude P (DDD)	30	99	121
Patient 25 [1]	**0,06**	(0,26)	**0,27**
(Amplitude A,VVI)	(33 mmHg)	(8 mmHg)	(10 mmHg)
Amplitude P (VVI)	4238	168	482
Amplitude P (DDD)	706	264	158

Tab. 3: Schwingungsfrequenzen F bei Patienten mit retrograder Leitung

Erläuterungen zur Tabelle 3:

n.d. nicht durchgeführt

v.e. Ventrikuläre Eigenaktion

[1] Stimulation mit 70, 90 und 110/min

[2] Stimulation mit 70, 89 und 96/min

[3] Stimulation mit 90, 95 und 110/min (lediglich ein Patient: der angegebene Wert 0,04 Hz bezieht sich auf die Stimulation mit 95/min. Bei Stim. mit 110/min keine signifikante Frequenz F)

2.4.) Die Frequenzen F und Amplituden A der Blutdruckfluktuationen unter VVI-Stimulation im Vergleich vorhandener bzw. nicht vorhandener retrograder Leitung

Wenn im folgenden von Frequenzen F der Blutdruckoszillationen die Rede ist, so sind diejenigen gemeint, die die o.g. Kriterien erfüllen und Ausdruck eines spezifisch nur unter einer rein ventrikulären Stimulation auftretenden Blutdruckverhaltens sind. Atempeaks, die im VVI- und DDD-Modus vergleichbare Frequenzen und Amplituden besitzen, gehen mit ihrer Frequenz nicht in die folgende Besprechung ein. Abbildung 13 zeigt die durchschnittliche Frequenz F der Blutdruckoszillationen im Modus VVI, wobei nun die atemmodulierten Frequenzen durch oben genanntes Verfahren herausgenommen sind. Bei der klinisch gebräuchlichen Kammerstimulationsfrequenz von 70/min beträgt die durchschnittliche Frequenz der Blutdruckoszillationen im Modus VVI 0,15 Hz bei fehlender bzw. 0,08 Hz bei vorhandener retrograder Leitung. Außerdem veranschaulicht Abbildung 13 den Anstieg der Frequenz F mit dem Anstieg der Stimulationsfrequenz bei Patienten ohne retrograder Leitung im Modus VVI, worauf später noch ausführlich einzugehen sein wird. Die mittlere Frequenz aller Patienten, welche keine retrograde Leitung aufzuweisen hatten, beträgt 0,36 Hz. Die mittlere Frequenz aller unter retrograder Leitung beobachteter Frequenzen liegt bei 0,11 Hz. Dies veranschaulicht Abbildung 14.
Nicht zuletzt infolge dieser unterschiedlichen Daten für Patienten mit und ohne retrograder Leitung soll die Untersuchung der Blutdruckfluktuationen getrennt je nach (Nicht-)Vorhandensein einer retrograden Leitung durchgeführt werden.

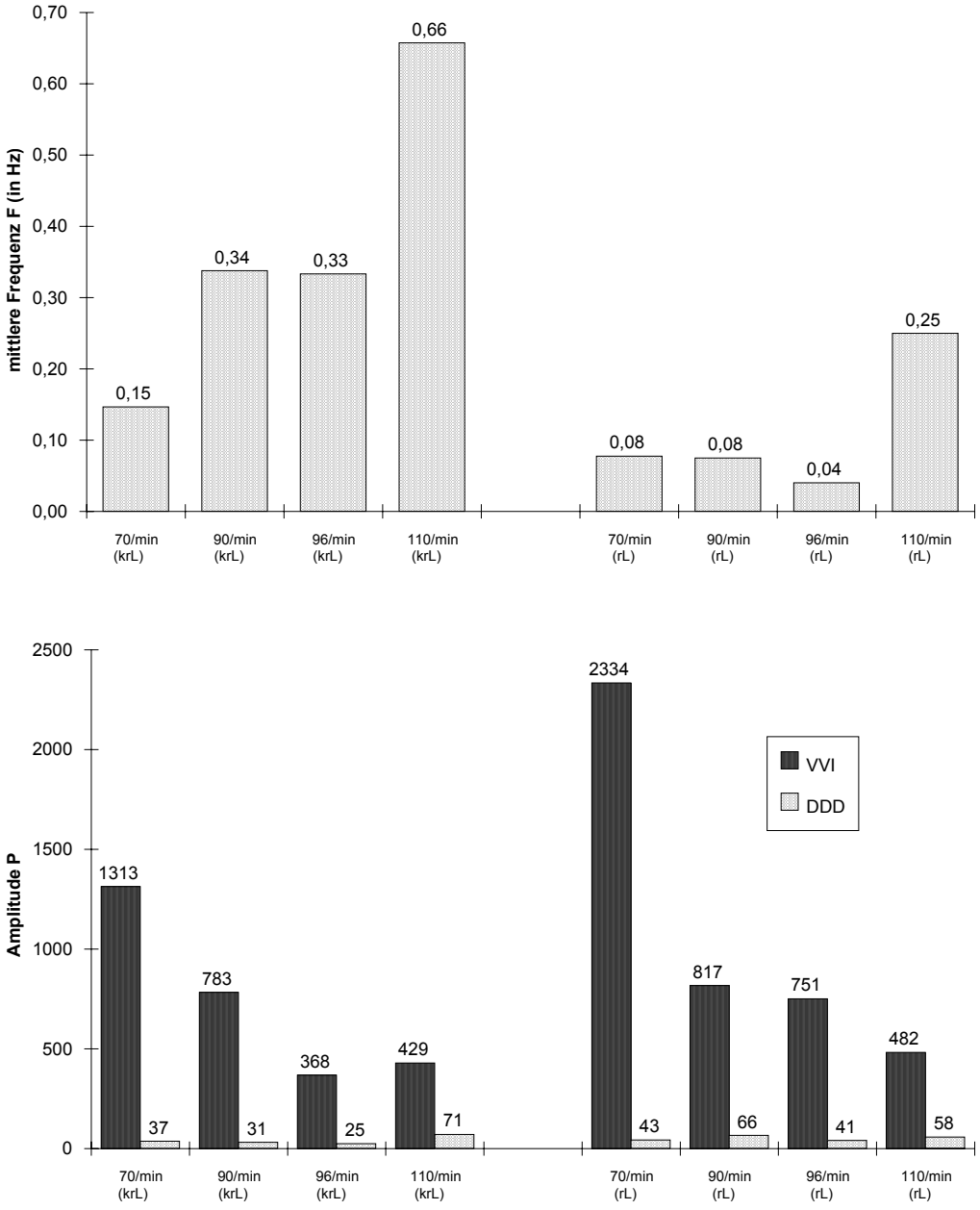


Abb. 13 Durchschnittliche Frequenz F (in Hz) unter VVI-Stimulation (oben) und Amplitude P (in $mmHg^2/Hz$) (unten) der Fluktuationen des mittleren arteriellen Blutdruckes derjenigen Patienten, deren Frequenz F die im Text genannten Kriterien erfüllen (im Vergleich nicht vorhandener (=krL) bzw. vorhandener retrograder (=rL) Leitung, aufgeschlüsselt nach den verschiedenen Kammerstimulationsfrequenzen).

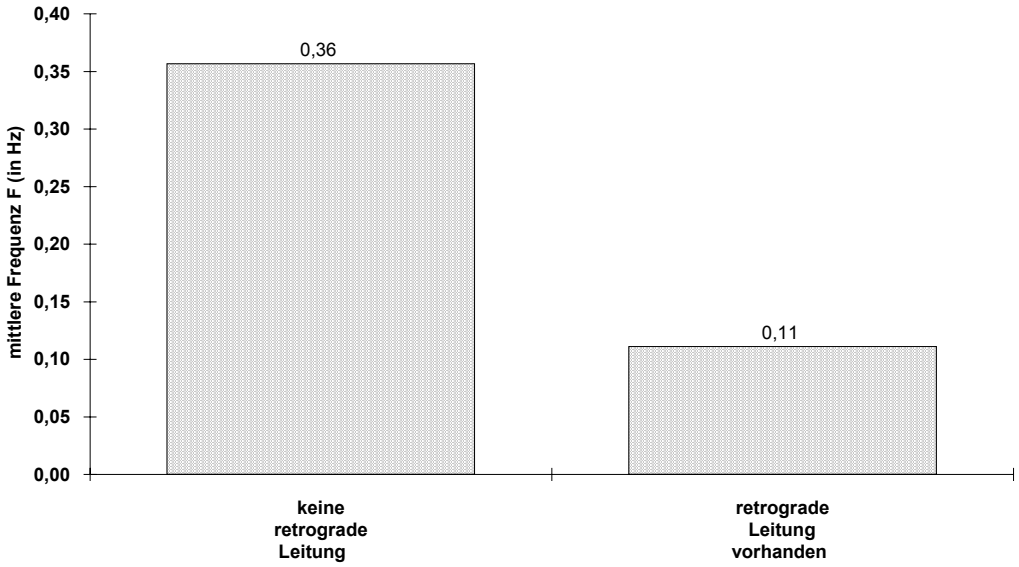


Abb. 14 Durchschnittliche Frequenz F (in Hz) der Fluktuationen des mittleren arteriellen Blutdruckes aller Patienten unter VVI-Stimulation im Vergleich nicht vorhandener bzw. vorhandener retrograder Leitung.

2.5.) Analyse definierter Frequenzbereiche in Abhängigkeit von den Variablen Modus und Kammerstimulationsfrequenz

2.5.1.) Patienten ohne retrograder Leitung

Für diese Fragestellung werden die Frequenzspektren der betreffenden Aufzeichnungsabschnitte herangezogen und in 6 Frequenzbereiche unterteilt:

Frequenzbereich 1: 0,04 bis 0,10 Hz
Frequenzbereich 2: 0,10 bis 0,20 Hz
Frequenzbereich 3: 0,20 bis 0,30 Hz
Frequenzbereich 4: 0,30 bis 0,40 Hz
Frequenzbereich 5: 0,40 bis 0,60 Hz
Frequenzbereich 6: 0,60 bis 1,00 Hz

Für jeden dieser Frequenzbereiche wird die entsprechende Fläche unter der Kurve ermittelt. Abbildung 15 zeigt derart aufgegliederte Spektren welche für alle 13 Patienten ohne retrograder Leitung gemittelt wurden, in Abhängigkeit von Modus und Kammerstimulationsfrequenz K.

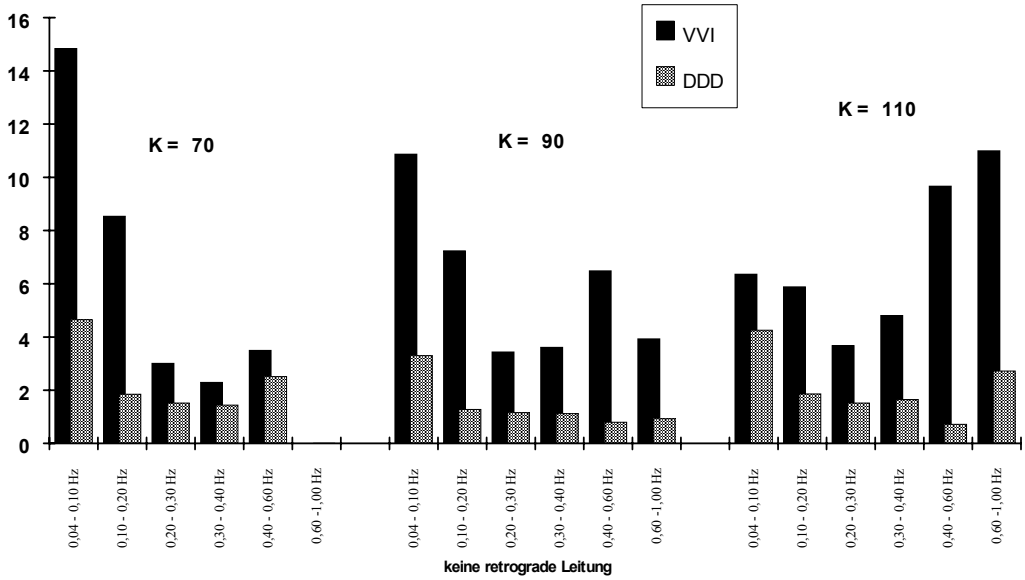


Abb. 15 Vergleich der Frequenzspektren sämtlicher Patienten ohne retrograder Leitung zwischen den Modi VVI und DDD, aufgegliedert nach den verschiedenen Kammerstimulationsfrequenzen

Für alle Kammerfrequenzen fallen die durchweg höheren Werte in allen Frequenzbereichen für den Modus VVI auf. Dies kann im Sinne einer größeren Frequenzinstabilität im Modus VVI gewertet werden.

Zum anderen muss eine Betrachtung in Abhängigkeit von der Kammerstimulationsfrequenz erfolgen: Im Modus DDD erfolgt eine vergleichsweise unerhebliche Änderung des Frequenzmusters bei Steigerung der Stimulationsfrequenz von 70/min über 90/min auf 110/min. Im Modus VVI hingegen finden wir eine auffällige Verschiebung des Frequenzmusters von eher niedrigen Frequenzen bei einer Kammerstimulationsfrequenz von 70/min bis hin zu einer Verlagerung zu höheren Frequenzen bei einer Kammerstimulationsfrequenz von 110/min. Bei niedrigeren Kammerstimulationsfrequenzen zeigen die Schwingungen des mittleren arteriellen Blutdruckes also eher niedrige Frequenzen, also langsamere Schwankungen. Bei schnellerer Stimulation werden die Schwingungen des mittleren arteriellen Blutdruckes schneller und deren Frequenz größer.

2.5.2.) Patienten mit retrograder Leitung

Auch bei dieser Analyse wird mit den oben schon genannten Frequenzbereichen gearbeitet:

Frequenzbereich 1: 0,04 bis 0,10 Hz
Frequenzbereich 2: 0,10 bis 0,20 Hz
Frequenzbereich 3: 0,20 bis 0,30 Hz
Frequenzbereich 4: 0,30 bis 0,40 Hz
Frequenzbereich 5: 0,40 bis 0,60 Hz
Frequenzbereich 6: 0,60 bis 1,00 Hz

Abbildung 16 zeigt die für die 9 Patienten mit retrograder Leitung gemittelten Frequenzbereiche 1 bis 6 der Frequenzspektren in Abhängigkeit von Modus und Kammerstimulationsfrequenz
Für den Modus DDD gilt wiederum die Aussage, dass bei der Steigerung der Stimulationsfrequenz von 70/min über 90/min auf 110/min keine wesentliche Änderung des Frequenzmusters zu beobachten ist. Für den Modus VVI ist bei Patienten mit retrograder Leitung hingegen ein anderes Verhalten des Frequenzmusters in Abhängigkeit von der Kammerstimulationsfrequenz zu beschreiben, als bei Patienten ohne retrograder Leitung: Hinzuweisen ist vor allem auf die Betonung der Frequenzbereiche 0,04 bis 0,10 Hz und 0,10 bis 0,20 Hz bei einer Kammerstimulationsfrequenz von 70/min und auf die Betonung des Frequenzbereichs 0,04 - 0,10 Hz bei einer Kammerstimulationsfrequenz von 90/min. Bei der Kammerstimulationsfrequenz von 110/min ist kein solches Dominieren von Frequenzbereichen zu beobachten. Auch ist die oben beschriebene Verschiebung des Frequenzmusters zu höheren Frequenzen bei Steigerung der Kammerstimulationsfrequenz bei Patienten mit retrograder Leitung nicht zu beobachten.
Die Analyse der Frequenzbereiche in ihrer Abhängigkeit vom Vorhandensein einer retrograden Leitung zeigt also unterschiedliche Ergebnisse. Wie schon erwähnt, beträgt die mittlere Frequenz aller Patienten, welche keine retrograde Leitung aufzuweisen hatten, 0,36 Hz. Die mittlere Frequenz aller unter retrograder Leitung beobachteter Frequenzen liegt bei 0,11 Hz. Dieser Wert wird auch belegt durch das Dominieren des Frequenzbereiches 0,04 bis 0,10 Hz bei einer Kammerstimulationsfrequenz von 70/min und der Frequenzbereiche 0,04 bis 0,10 Hz und 0,10 bis 0,20 Hz bei einer Kammerstimulationsfrequenz von 90/min.

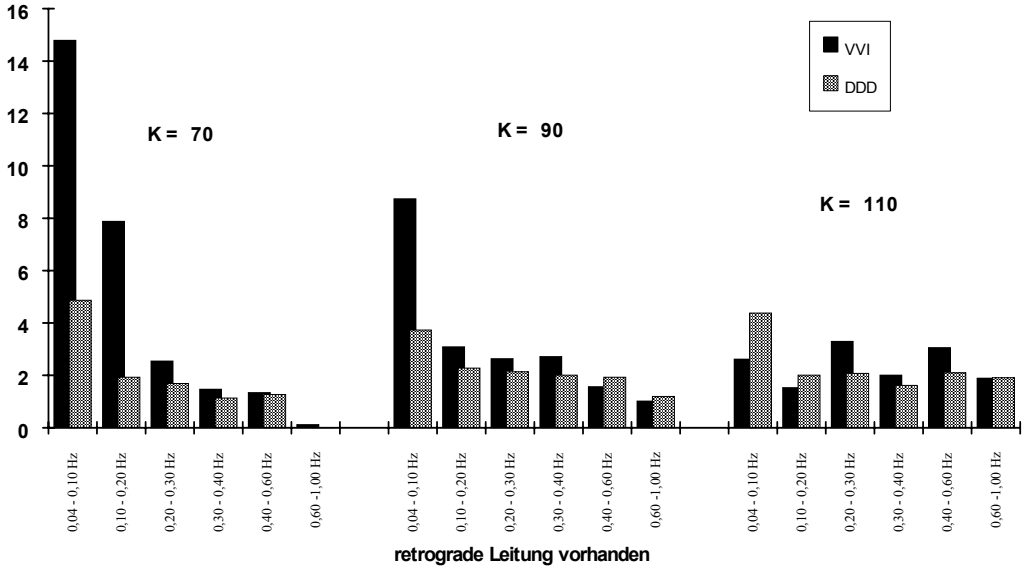


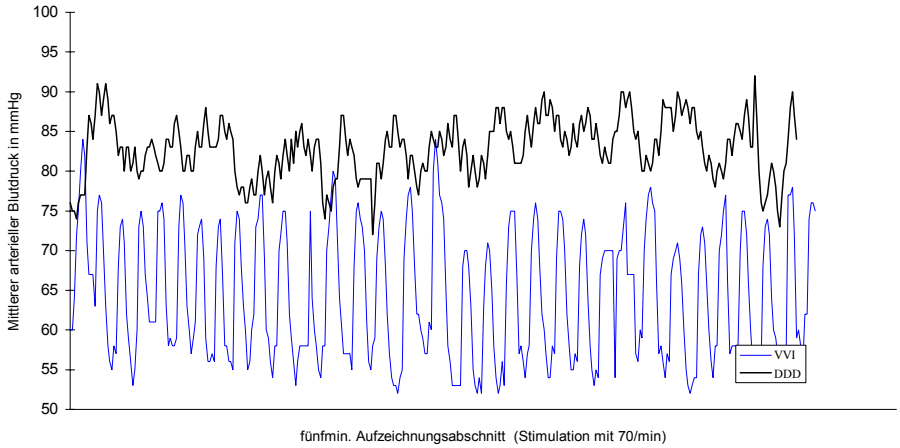
Abb. 16 Vergleich der Frequenzspektren sämtlicher Patienten mit retrograder Leitung zwischen den Modi VVI und DDD, aufgegliedert nach den verschiedenen Kammerstimulationsfrequenzen

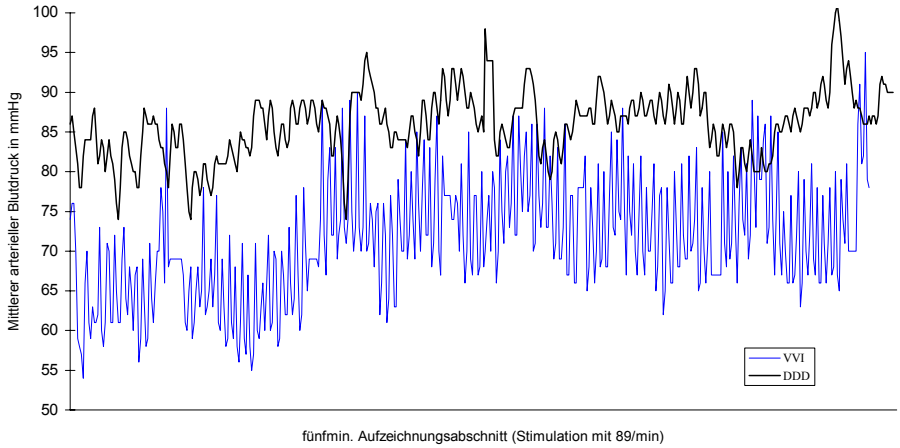
3.) Blutdruckfluktuationen unter VVI-Stimulation im Vergleich mit DDD-Stimulation

3.1.) Fallbeispiele

3.1.1.) Patienten ohne retrograde Leitung

In den Abbildungen 17, 18 und 19 sind die oben schon gezeigten Registrierungen des mittleren Blutdruckes unter VVI-Stimulation zu sehen, nun mit zusätzlicher Darstellung des mittleren arteriellen Blutdruckes, welcher unter DDD-Stimulation aufgezeichnet wurde. Die Blutdruckfluktuationen im Modus VVI sind durch entsprechende Peaks in den zugehörigen Spektrogrammen gekennzeichnet. Auch wenn durch die Empfindlichkeit des Meßsystems bedingte, also artefaktbedingte Schwankungen des mittleren arteriellen Blutdruckes im Modus DDD erkennbar sind, so zeigen die zugehörigen Spektrogramme keine vergleichbaren Frequenzen für den Modus DDD auf (Abbildung 8, Kapitel V.1.). Im vorliegenden Beispiel treten mit einer Frequenz von ca. 0,30 Hz im Modus DDD atemmodulierte Blutdruckschwankungen auf, deren Amplitude ca. 3 bis 5 mmHg beträgt. Die entsprechenden, in ihrer Amplitude P kleineren Peaks in den zugehörigen Spektrogrammen werden erst durch eine Vergrößerung der Y-Skalierung der Spektrogramme sichtbar (Abbildung 20). Atemsynchrone Blutdruckschwankungen sind in diesem Beispiel für den Modus VVI nicht nachzuvollziehen und in den entsprechenden Spektrogrammen durch die anderen Frequenzanteile und deren z.T. wesentlich größeren Skalierung überlagert.





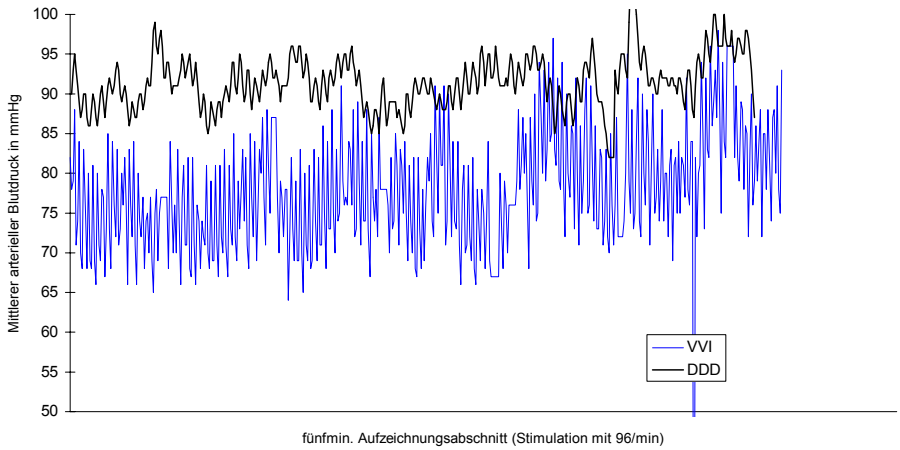


Abb. 17 bis 19: jeweils fünfminütiger Aufzeichnungsabschnitte eines Patienten, wobei der mittlere arterielle Blutdruck bei 3 verschiedenen Stimulationsfrequenzen (70/min,89/min,96/min) im Vergleich der Modi VVI und DDD gegenübergestellt wird

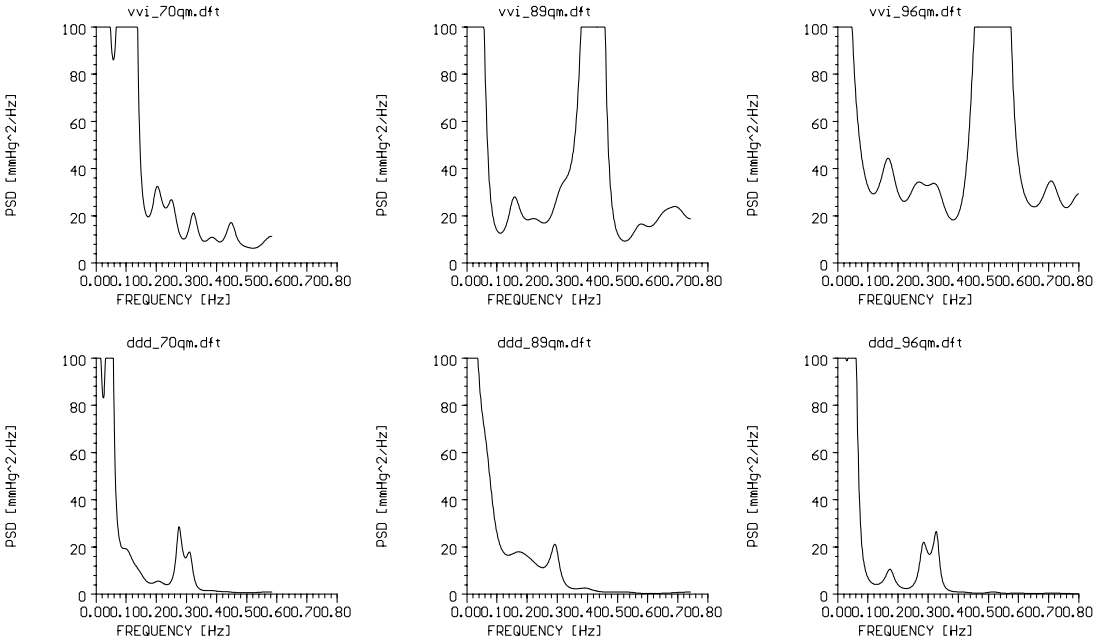
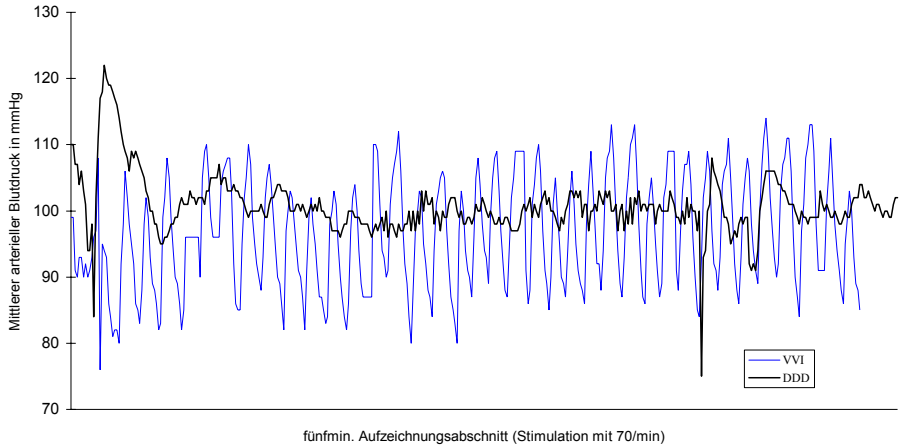


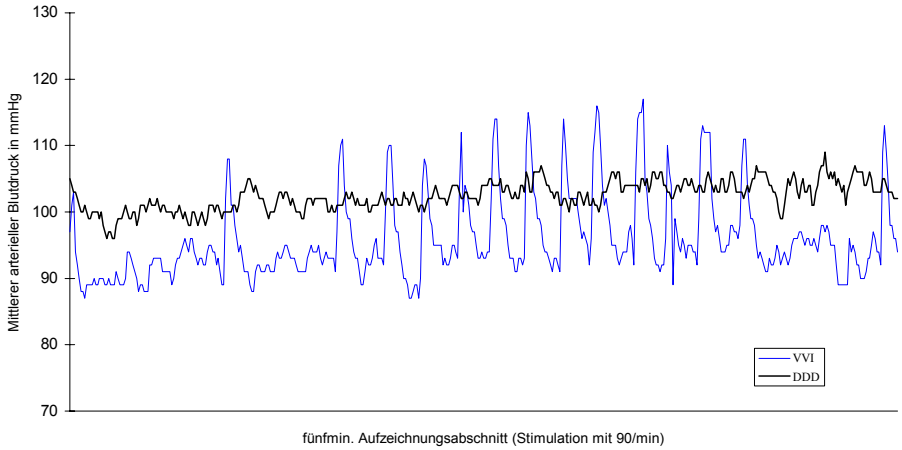
Abb. 20 Spektrogramme: Die obere Reihe zeigt die Spektrogramme der Blutdruckzeitreihen im Modus VVI (für die Stimulationsfrequenzen 70/min, 89/min und 96/min). Die untere Reihe zeigt die Vergleichsspektren im Modus DDD mit demselben Maßstab in der Amplitude P (y-Achse). In dieser Abbildung wurde die Skalierung der y-Achse auf 100 mmHg²/Hz herabgesetzt, um die den atemmodulierten Blutdruckschwankungen entsprechenden Peaks (hier bei ca. 0,30 Hz) erkennbar zu machen. Diese sind vor allem im Modus DDD sichtbar, da die entsprechenden Peaks im Modus VVI in diesem niedrigen Amplitudenbereich entweder von der o.g. dominierenden Frequenz überlagert sind (VVI 89/min) oder in der größeren Zahl auftretender Nebenpeaks lediglich vermutet werden können (VVI 70/min und 96/min).

Für alle drei Stimulationsfrequenzen fällt das durchweg höhere Niveau des mittleren arteriellen Blutdruckes im Modus DDD im Vergleich zu den niedrigeren Blutdruckwerten im Modus VVI auf. Näheres hierzu bei der Besprechung der durchschnittlichen Blutdruckdaten in Kapitel V.7. der Ergebnisse.

3.1.2.) Patienten mit retrograder Leitung

Die Abbildungen 21 bis 23 zeigen noch einmal unseren Patienten mit retrograder Leitung, nun ebenfalls mit Darstellung des mittleren arteriellen Blutdruckes, welcher unter DDD-Stimulation aufgezeichnet wurde. In Abbildung 12 (Kapitel V.2.) war bereits zu erkennen, dass die im Modus DDD erstellten Spektrogramme kein vergleichbares Dominieren einer Frequenz für den Modus DDD aufweisen.





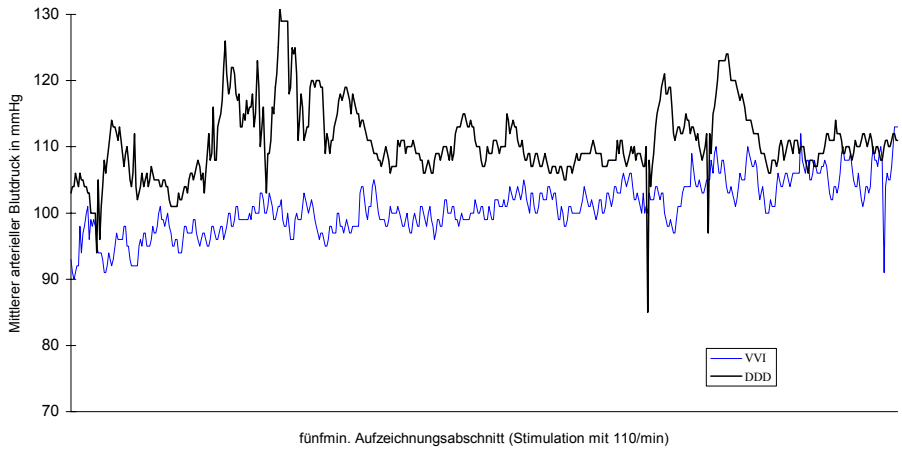


Abb. 21 bis 23 jeweils fünfminütige Aufzeichnungsabschnitte eines Patienten **mit** retrograder Leitung, wobei der mittlere arterielle Blutdruck bei 3 verschiedenen Stimulationsfrequenzen (70/min,90/min,110/min) im Vergleich der Modi VVI und DDD gegenübergestellt wird

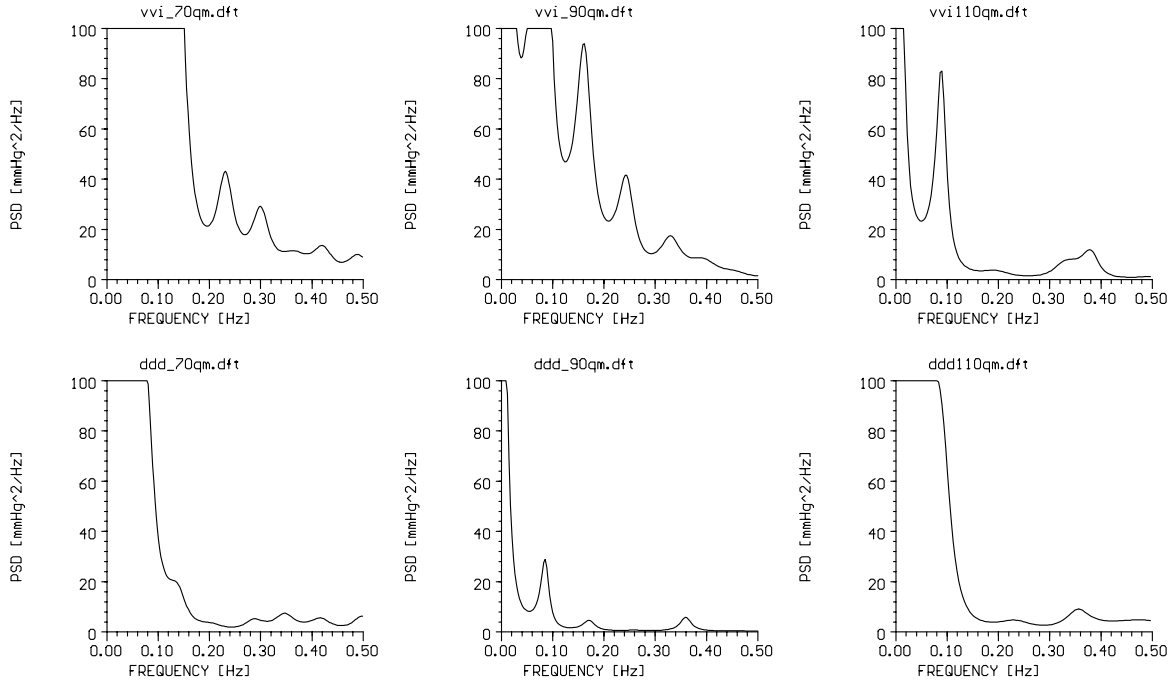


Abb. 24 Spektrogramme: Die obere Reihe zeigt die Spektrogramme der Blutdruckzeitreihen im Modus VVI (für die Stimulationsfrequenzen 70/min, 90/min und 110/min). Die untere Reihe zeigt die Vergleichsspektren im Modus DDD mit demselben Maßstab in der Amplitude P (y-Achse). In dieser Abbildung wurde die Skalierung der y-Achse auf 100 mmHg²/Hz herabgesetzt, um die den atemmodulierten Blutdruckschwankungen entsprechenden Peaks (hier bei ca. 0,30 bis 0,38 Hz) erkennbar zu machen.

Im vorliegenden Beispiel treten mit einer Frequenz von ca. 0,34 Hz im Modus DDD atemmodulierte Blutdruckschwankungen auf, deren Amplitude im Mittel ca. 3 bis 5 mmHg beträgt, und als kleine Peaks in den zugehörigen Spektrogrammen erkennbar sind. Die entsprechenden, in ihrer Amplitude P kleineren Peaks werden erst durch eine Vergrößerung der Y-Skalierung der Spektrogramme sichtbar (Abbildung 24). Atemsynchrone Blutdruckschwankungen sind in diesem Beispiel für den Modus VVI nur eindeutig bei einer Stimulationsfrequenz von 110/min zu erkennen, ansonsten kann man sie unter verschiedenen Nebenmaxima der dominierenden Frequenz nur vermuten (Abbildung 24).

Wiederum fällt das durchweg höhere Niveau des mittleren arteriellen Blutdruckes im Modus DDD im Vergleich zu den niedrigeren Blutdruckwerten im Modus VVI auf. Näheres hierzu bei der Besprechung der durchschnittlichen Blutdruckdaten in Kapitel V.7. der Ergebnisse.

Auffällig ist in diesem Beispiel, dass bei einer Stimulationsfrequenz von 110/min auch im Modus VVI kein sich vom Modus DDD unterscheidendes Blutdruckverhalten bezüglich regelmäßiger Blutdruckschwankungen zu erkennen ist.

3.2.) Die Amplituden A bzw. P der Fluktuationen des mittleren arteriellen Blutdruckes im Vergleich VVI- und DDD-Stimulation

Abbildung 25 zeigt die mittlere Amplitude A der Oszillationen des mittleren arteriellen Blutdruckes der Gesamtheit der Patienten mit bzw. ohne retrograder Leitung und jeweils im Vergleich VVI versus DDD.

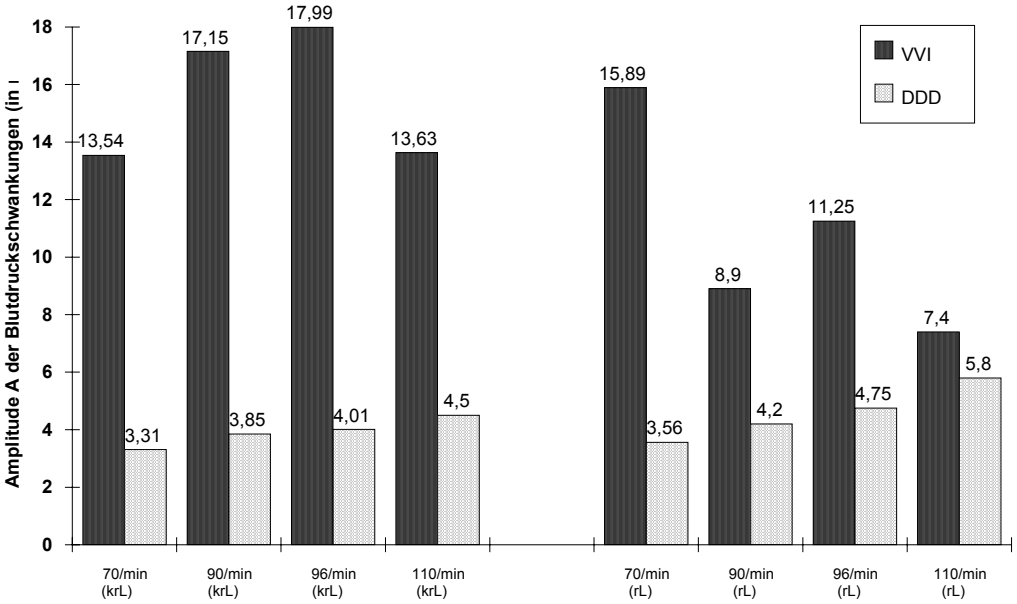


Abb. 25 Mittlere Amplitude A (in mmHg) der Fluktuationen des mittleren arteriellen Blutdruckes aller Patienten im Vergleich nicht vorhandener (=krL, N=13) bzw. vorhandener retrograder (=rL, N=10) Leitung und in Vergleich VVI vs. DDD (aufgeschlüsselt nach den verschiedenen Kammerstimulationsfrequenzen).

Abbildungen 26 und 27 zeigt die mittlere Amplitude P der maximalen Peaks der Frequenzspektren der Fluktuationen des mittleren arteriellen Blutdruckes aller Patienten im Vergleich nicht vorhandener (=krL) bzw. vorhandener retrograder (=rL) Leitung und im Vergleich VVI vs. DDD (aufgeschlüsselt nach den verschiedenen Kammerstimulationsfrequenzen).

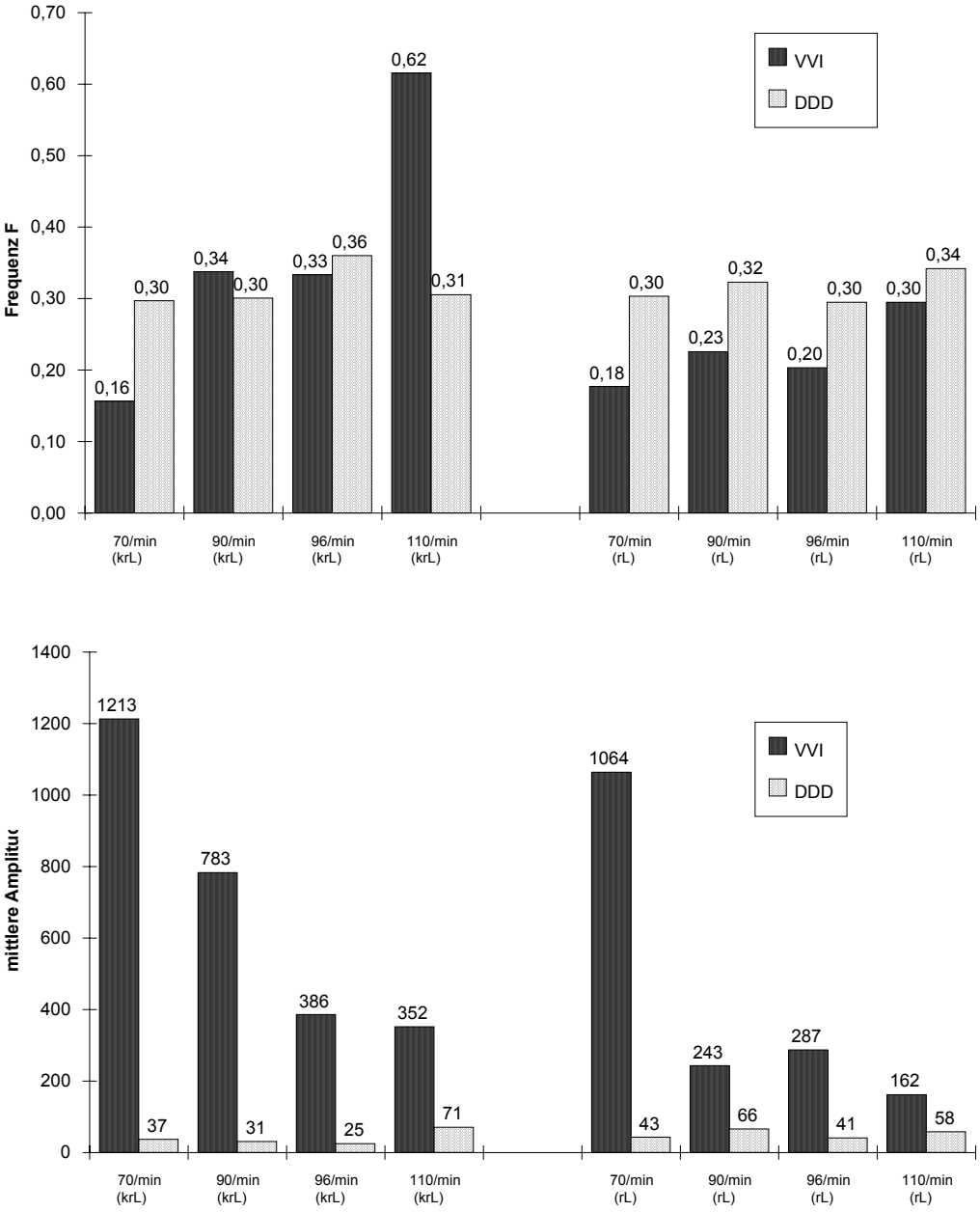


Abb. 26 und 27 Mittlere Frequenz F (in Hz) und mittlere Amplitude P (in mmHg²/Hz) der Peaks in der Spektralanalyse der Fluktuationen des mittleren arteriellen Blutdruckes **aller** Patienten im Vergleich nicht vorhandener (=krL, N=13) bzw. vorhandener retrograder (=rL, N=10) Leitung und in Vergleich VVI vs. DDD (aufgeschlüsselt nach den verschiedenen Kammerstimulationsfrequenzen).

Zusammenfassend muss festgestellt werden, dass sowohl die Amplitude A als auch die Amplitude P bei Patienten mit rein ventrikulärer Stimulation (VVI) deutlich höhere Werte aufweisen als im Vergleichsmodus DDD. Diese Feststellung trifft gleichermaßen auf eine fehlende wie auf eine vorhandene retrograde Leitung zu und sie gilt für alle Stimulationsfrequenzen.

4.) Korrelation der Frequenzen F der Fluktuationen des mittleren arteriellen Blutdruckes und deren Amplitude A unter VVI-Stimulation

Trägt man die Amplitude A gegen die Frequenz F gegeneinander für die verschiedenen Stimulationsfrequenzen auf, so erhält man die Abbildungen 28 bis 31:

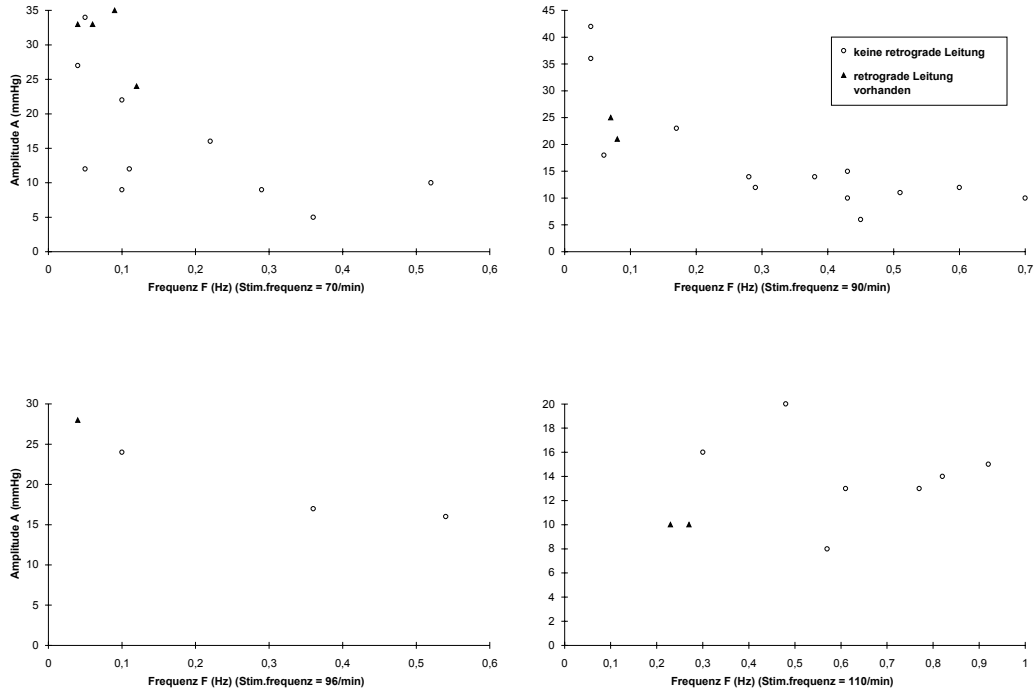


Abb. 28 bis 31 Verhalten von Amplitude A und der Frequenz F der Fluktuationen des mittleren arteriellen Blutdruckes bei den verschiedenen Stimulationsfrequenzen

Für die Stimulationsfrequenzen 70/min und 90/min gilt: Die Amplituden A der Fluktuationen des mittleren Blutdruckes verhalten sich umgekehrt proportional zur Frequenz F der jeweils entsprechenden Blutdruckschwingung. Um so größer die Frequenz F der Oszillationen des Blutdruckes sind, um so geringer ist ihre Auslenkung. Dieses Ergebnis wird unterstützt durch die Untersuchung der entsprechenden Korrelationskoeffizienten zwischen der Frequenz F und der Amplitude A, welche in Tabelle 4 zusammengefasst ist.

Stimulations-Frequenz	Korrelation	Patienten	P
70/min	-0,6695	13	p < 0,012
90/min	-0,7708	15	p < 0,001
(96/min)	(-0,9539)	(4)	(p < 0,046)
110/min	+0,1997	9	p < 0,606
gesamt	-0,5889	42	p < 0,001

Tab. 4 Korrelation zwischen der Frequenz F und der Amplitude A in Abhängigkeit von den verschiedenen Stimulationsfrequenzen

Bei Aufgliederung der signifikant negativen Korrelation für alle Stimulationsfrequenzen in die einzelnen Stimulationsfrequenzen fällt auf, dass bei der Stimulation mit 110/min keine Korrelation zu ermitteln ist.
Bei der Untersuchung der entsprechenden Korrelationskoeffizienten zwischen der Frequenz F und der Amplitude P der Frequenzanalyse sind nur für die Stimulationsfrequenz von 90/min signifikante Ergebnisse zu finden (Tabelle 5).

Stimulations-Frequenz	Korrelation	Patienten	P
70/min	-0,3895	14	p < 0,188
90/min	-0,5636	15	p < 0,029
(96/min)	(-0,8137)	(4)	(p < 0,186)
110/min	-0,0727	9	p < 0,852
gesamt	-0,4027	42	p < 0,008

Tab. 5 Korrelation zwischen der Frequenz F und der Amplitude P in Abhängigkeit von den verschiedenen Stimulationsfrequenzen

5.) Patienten ohne retrograder Leitung: Einfluss der Vorhoffrequenz auf die Frequenz F der Blutdruckschwankungen

5.1.) Korrelation zwischen der Vorhoffrequenzen (bei Patienten ohne retrograder Leitung) und der Frequenz F der Blutdruckschwankungen unter VVI-Stimulation.

Die Amplitude der beobachteten Schwingungen liegt zwischen 6 und 42 mmHg(!). Die mittlere Amplitude beträgt 15,3 mmHg (gesamt), bei einer Stimulationsfrequenz von 70/min beträgt sie 13,5 mmHg. Die regelmäßigen Schwankungen des Blutdruckes haben eine Periodizität von 0,035 Hz bis 0,92 Hz, d.h. die Dauer der beobachteten Schwingungen beträgt 28,6 bis 1,1 Sekunden. Die mittlere Periodizität beträgt 0,36 Hz.
Bei Patienten ohne retrograde Leitung ist insbesondere die Tatsache von Bedeutung, dass die Vorhöfe unabhängig vom Ventrikel mit ihrer eigenen Vorhoffrequenz V schlagen. Die Bedeutung der Vorhoffrequenz V für das Verhalten der Frequenz F der Blutdruckfluktuationen verdeutlichen die nachstehende Abbildungen (Abbildung 32) .

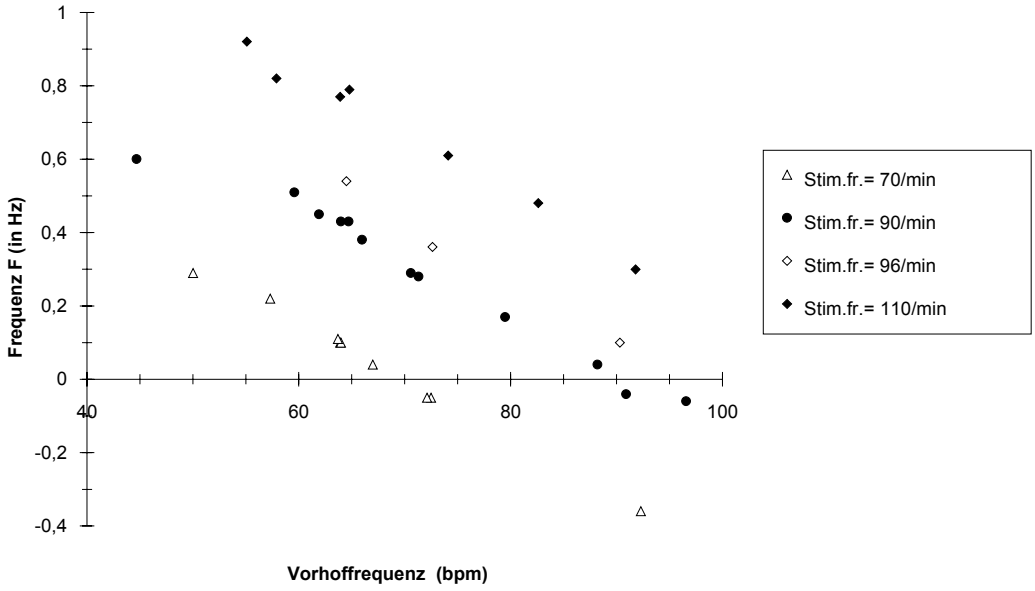


Abb. 32 Zusammenhang von Vorhoffrequenz V und Frequenz F der Fluktuationen des mittleren arteriellen Blutdruckes bei den verschiedenen Stimulationsfrequenzen (Patienten ohne retrograde Leitung)

Bei jeweils gegebener Kammerstimulationsfrequenz erhalten wir enge Beziehungen zwischen der Vorhoffrequenz V einerseits und der Frequenz F der Blutdruckfluktuationen andererseits. Beträgt die Kammerstimulationsfrequenz 70/min, so beobachtet man folgendes Verhalten der Frequenz F der Blutdruckfluktuationen: Erst fällt die Frequenz F mit der Annäherung der Vorhoffrequenz an den Wert 70/min linear ab, um anschließend wieder anzusteigen. Wie später noch zu zeigen ist, ist dieser Wert 70 nicht zufällig identisch mit demjenigem der augen-

blicklichen Kammerstimulationsfrequenz 70/min. Bei den Kammerstimulationsfrequenzen 90, 96 und 110/min sind vergleichbare lineare Beziehungen auffällig. Allerdings sind ähnlichen "Umkehrpunkte" wie bei einer Stimulationsfrequenz von 70/min nur noch bei der Stimulationsfrequenz von 90/min zu beobachten. (Ganz gemäß der Tatsache, dass die Vorhoffrequenzen V solche Kammerstimulationsfrequenzen i.d.R. in Ruhe nicht überschreiten). Statt dessen fällt jedoch auf, daß der Schnittpunkt der Linearen mit der X-Achse immer jeweils mit dem Wert der Vorhoffrequenz hindeutet, der identisch ist mit der jeweiligen Kammerstimulationsfrequenz.
Entsprechend eindeutige Zahlen erhalten wir für die Korrelationskoeffizienten, welche für die Korrelation zwischen der Vorhoffrequenz V einerseits und der Frequenz F der Blutdruckfluktuationen andererseits ermittelt werden. Die zugehörigen Werte sind zusammenfassend dargestellt in Tabelle 6.

Simulations-Frequenz	Korrelation	Patienten	P
70/min	-0,9972	9	p < 0,001
90/min	-0,9860	12	p < 0,001
(96/min)	(-0,9943)	(3)	(p < 0,068)
110/min	-0,9930	7	p < 0,001

Tab. 6 Korrelation zwischen der Vorhoffrequenz F und der Frequenz F der Blutdruckfluktuationen in Abhängigkeit von den verschiedenen Stimulationsfrequenzen

5.2.) Die Bestimmung der Schwebungsfrequenz

Im folgenden seien noch einmal einige Charakteristika zusammengefasst, welche die periodischen Schwankungen des mittleren arteriellen Blutdruckes bei Patienten ohne retrograde Leitung kennzeichnen:
Systolischer, diastolischer und mittlerer Blutdruck schwingen gleichsinnig und synchron, wobei die Amplitude A der Schwingung des systolischen Blutdruckes größer ist als die des mittleren Blutdruckes und diese wiederum größer ist als die Schwingung des diastolischen Blutdruckes. Als repräsentativer Wert für alle Blutdruckveränderungen wurde der mittlere arterielle Blutdruck herangezogen. Die Amplitude der beobachteten Schwingungen liegt in einem Bereich zwischen 6 und 42 mmHg. Die mittlere Amplitude beträgt 15,44 mmHg. Die periodischen Schwankungen des Blutdruckes besitzen eine Periodizität von 0,035 Hz bis 0,92 Hz, d.h. die Dauer der Schwingungen beträgt 1,1 bis 28,6 Sekunden. Die mittlere Periodizität beträgt 0,36 Hz. Auffällig war die lineare Beziehung zwischen der Vorhoffrequenz V einerseits und der Frequenz F der Blutdruckschwankungen andererseits. Auch die hohen Korrelationskoeffizienten zwischen der

Vorhoffrequenz V und der Frequenz F der Blutdruckschwankungen lassen einen mathematischen Zusammenhang zwischen beiden Größen vermuten.
Es liegt also die Vermutung nahe, dass bei Patienten ohne retrograder Leitung im Stimulationsmodus VVI die Vorhoffrequenz V von entscheidender Bedeutung am Zustandekommen der periodisch oszillierenden Schwankungen des Blutdruckes ist. Die Vorhoffrequenz V ist bei Patienten ohne retrograder Leitung eine von der Kammerstimulationsfrequenz unabhängige Größe. Wie bei einem Patienten mit av-Block III Grades mit ventrikulärem Ersatzrhythmus (und ohne Schrittmacher) lassen sich zwei voneinander unabhängige Größen definieren: a) Das RR-Intervall, das durch die programmierte Stimulationsfrequenz gegeben ist, und b) Das AA-Intervall (Vorhof-Vorhof-Intervall), welches im Oberflächen-EKG durch den Abstand zweier P-Wellen oder, besser, im Ösophagus-EKG ermittelt werden kann.
Bei der Betrachtung der Periodizität der Blutdruckschwankungen von 0,035 Hz bis 0,92 Hz fällt die im Vergleich zum AA- bzw. RR-Intervall längere Dauer der Schwingungen von 1,1 bis 28,6 Sekunden auf. Der nächstfolgende Gedanke ist, dass sich in der Frequenz F der Schwankungen des Blutdruckes eine der Vorhoffrequenz V bzw. der Kammerstimulationsfrequenz übergeordnete Frequenz verbirgt.
Angenommen wird eine periodische Stimulierung des blutdruckregulierenden Rezeptorensystems, wobei bei Patienten ohne retrograde Leitung Vorhöfe und Kammern zwar unabhängig voneinander schlagen, aber doch in gewissen Zeitintervallen einen immer wieder gleichartigen theoretischen Ausgangszustand durchlaufen. Somit gelangt man zu der Annahme, dass die Frequenz F sich als Schwebungsfrequenz aus den Eigenfrequenzen von Kammer und Vorhof errechnen läßt.
Wichtige Größen, welche das Zeitintervall einer Schwingungsphase berechnen helfen, sind demnach das AA-Intervall und das RR-Intervall. Der Zeitraum, in dem Vorhof und Kammeraktion sich an einen imaginären immer wiederkehrenden Punkt treffen, ließe sich dann mit der in Abbildung 33 bzw. 34 angegebenen Formel berechnen:

$$\text{Schwingungsintervall } S = \frac{AA * RR}{|AA - RR|} \text{ [sec]}$$

Abb. 33 Formel für die Errechnung des Schwingungsintervalles S in Sekunden.
AA: AA-Intervall in sec, RR: RR-Intervall in sec

$$\text{Schwingungsintervall } S = 1000 \frac{AA * RR}{|AA - RR|} \text{ [msec]}$$

Abb. 34 Formel für die Errechnung des Schwingungsintervalles S in Millisekunden.
AA: AA-Intervall in sec, RR: RR-Intervall in sec

Drückt man die zu beschreibende Schwingung nicht durch die Zeitdauer ihrer Phase, sondern in ihrem Auftreten pro Zeiteinheit aus, so erhält man folgende Formel:

$$\text{Schwebungsfrequenz } F = \frac{1}{S} = \left| \frac{1}{RR} - \frac{1}{AA} \right| \text{ [Hz]}$$

Abb. 35 Formel für die Errechnung der Schwebungsfrequenz F in Hertz.
AA: AA-Intervall in sec, RR: RR-Intervall in sec

Diese Formel ist identisch mit derjenigen für die Schwebungsfrequenz zweier verschiedener Frequenzen, wie sie auch aus anderen Bereichen der Mathematik oder Physik bekannt ist. Sind also AA-Intervall bzw. RR-Intervall bekannt, lassen sich die Schwebungsfrequenzen theoretisch berechnen. Möglich ist auch die Darstellung in tabellarischer Form, wobei mit der geeigneten Darbietung die Ermittlung der zu erwartenden Schwebungsfrequenz in Abhängigkeit von der Ventrikelfrequenz und der Vorhoffrequenz durchführbar ist. Gleichwertig möglich ist hierbei die Angabe der Werte als Schwebungsfrequenz in Hertz oder als Schwebungs- bzw. Schwingungsintervall in Millisekunden.
Benutzt man anstatt des AA- bzw. RR-Intervalls die Werte für die atriale bzw. ventrikuläre Frequenz, so steht gleichwertig die folgende Formel zur Verfügung.

$$\text{Schwebungsfrequenz } F = \frac{1}{S} = \left| \frac{Af - Vf}{60} \right| \text{ [Hz]}$$

Abb. 36 Formel für die Errechnung der Schwebungsfrequenz F in Hertz.
Af: Vorhoffrequenz in 1/min, Vf: Kammerfrequenz in 1/min

Als nächstes gilt es, den Zusammenhang zwischen der sich rechnerisch aus dem AA bzw. RR-Intervall ergebenden übergeordneten Schwebungsfrequenz S und der tatsächlich beobachteten Schwingungsfrequenz F aufzuzeigen.
Um dieses wichtige Kriterium noch einmal zu wiederholen, muss betont werden, dass für diese Betrachtung nur Patienten in Frage kommen, die keine retrograde Leitung aufwiesen. 13 Patienten erfüllten die Bedingung konstant "keine retrograde Leitung". Da jeder Patient im Modus VVI je drei fünfminütige Teilabschnitte absolvierte, ergibt sich eine Anzahl von 39 fünfminütigen Beobachtungsabschnitten. Da ein Patient nicht mit 110/min stimuliert wurde, sind tatsächlich 38 solcher Abschnitte vorhanden. Dabei sind solche Patienten zu berücksichtigen, deren Vorhoffrequenz nicht zu ermitteln war. Außerdem war auf diejenigen Patienten zu achten, die unter der Vorausgabe der jeweiligen Stimulationsfrequenz ventrikuläre Eigenaktionen aufwiesen. Hier befand sich der Herzschrittmacher im inhibierten Zustand bzw. der Patient im Sinusrhythmus, so dass selbstverständlich keine derartigen Schwingungen auftraten. Eine Übersicht über diejenigen Patienten, welche konstant retrograde Leitung aufwiesen, gibt Tabelle 7. (Die Anordnung der Reihenfolge der Patienten erfolgte hierbei nach steigender Vorhoffrequenz.).
Weiterhin kann man nun so vorgehen, dass für jeden dieser Beobachtungsabschnitte ein Vergleich angestellt wurde zwischen den rechnerisch bzw. theoretisch zu erwartenden Schwebungsfrequenzen einerseits, und den tatsächlich in der Frequenzanalyse ermittelten Werte andererseits. Unter Beachtung der genannten Kriterien ergab die nun folgende Auswertung: In 31 von 38 Versuchsabschnitten ist die theoretisch erwartete Frequenz nachweisbar (Abbildung 37) (In drei weiteren Abschnitten war keine verwertbare Frequenz zu ermitteln, zweimal war die Vorhoffrequenz aus technischen Gründen nicht zu ermitteln und zweimal bestand ventrikuläre Eigenaktion):

Patient	Frequenz F bei Stimulation mit 70/min	Frequenz F bei Stimulation mit 89 bzw. 90/min	Frequenz F bei Stimulation mit 96 bzw. 110/min
Patient 7	**0,29**	**0,60**	**0,92**
(Amplitude A)	(9 mmHg)	(12 mmHg)	(15 mmHg)
(Schwebungsfreq.F)[1]	(0,33 bei Vf=50,0)	(0,59 bei Vf= 44,7)	(0,91 bei Vf=55,1)
Patient 2	**0,22**	**0,51**	**0,82**
(Amplitude A)	(16 mmHg)	(11 mmHg)	(14 mmHg)
(Schwebungsfreq.F) [1]	(0,21 bei Vf=57,3)	(0,51 bei Vf= 59,6)	(0,87 bei Vf=57,9)
Patient 13	**0,10**	**0,45**	**0,77**
(Amplitude A)	(9 mmHg)	(6 mmHg)	(13 mmHg)
(Schwebungsfreq.F) [1]	(0,10 bei Vf=63,9)	(0,47 bei Vf= 61,9)	(0,77 bei Vf=63,9)
Patient 18	**0,10**	**0,43**	**0,54**
(Amplitude A)	(22 mmHg)	(15 mmHg)	(16 mmHg)
(Schwebungsfreq.F) [2]	(0,10 bei Vf=64,0)	(0,42 bei Vf= 64,0)	(0,52 bei Vf=64,5)
Patient 21	**0,11**	**0,43**	**0,79**
(Amplitude A)	(12 mmHg)	(10 mmHg)	(15 mmHg)
(Schwebungsfreq.F) [1]	(0,11 bei Vf=63,7)	(0,42 bei Vf= 64,7)	(0,75 bei Vf=64,8)
Patient 1	**0,04**	**0,38**	n.d.
(Amplitude A)	(27 mmHg)	(14 mmHg)	
(Schwebungsfreq.F) [1]	(0,05 bei Vf=67,0)	(0,38 bei Vf= 66,0)	
Patient 15	**0,05**	**0,28**	**0,36**
(Amplitude A)	(34 mmHg)	(14 mmHg)	(17 mmHg)
(Schwebungsfreq.F) [2]	(0,04 bei Vf=72,5)	(0,29 bei Vf= 71,3)	(0,39 bei Vf=72,6)
Patient 16	**0,05**	**0,29**	(0,57)
(Amplitude A)	(12 mmHg)	(12 mmHg)	(8 mmHg)
(Schwebungsfreq.F) [1]	(0,04 bei Vf=72,1)	(0,32 bei Vf= 70,6)	k.v.b
Patient 11	(0,04)	**0,70**	**0,61**
(Amplitude A)	(6 mmHg)	(10 mmHg)	(13 mmHg)
(Schwebungsfreq.F) [1]	k.v.b.	k.v.b.	(0,60 bei Vf=74,1)
Patient 19	v.e.	**0,17**	**0,48**
(Amplitude A)	(5 mmHg)	(23 mmHg)	(20 mmHg)
(Schwebungsfreq.F) [1]		(0,17 bei Vf= 79,5)	(0,46 bei Vf=82,6)
Patient 8	**0,36**	**0,04**	**0,30**
(Amplitude A)	(5 mmHg)	(42 mmHg)	(16 mmHg)
(Schwebungsfreq.F) [1]	(0,37 bei Vf=92,3)	(0,03 bei Vf= 88,2)	(0,30 bei Vf=91,8)
Patient 14	v.e.	**0,04**	**0,10**
(Amplitude A)	(3 mmHg)	(36 mmHg)	(24 mmHg)
(Schwebungsfreq.F) [2]		(0,03 bei Vf= 90,9)	(0,10 bei Vf=90,3)
Patient 17	(0,29)	**0,06**	(0,28)
(Amplitude A)	(16 mmHg)	(18 mmHg)	(10 mmHg)
(Schwebungsfreq.F) [1]	k.v.b.	(0,10 bei Vf=96,6)	k.v.b.

Tab. 7 : Schwebungsfrequenzen bei Patienten ohne retrograde Leitung

Erläuterungen zur Tabelle 7:

k.v.b.	keine Vorhoffrequenz bestimmbar bzw. Vorhoffrequenz stark wechselnd
v.e.	Ventrikuläre Eigenaktion
Vf	Vorhoffrequenz
[1]	Stimulation mit 70, 90 und 110/min
[2]	Stimulation mit 70, 89 und 96/min

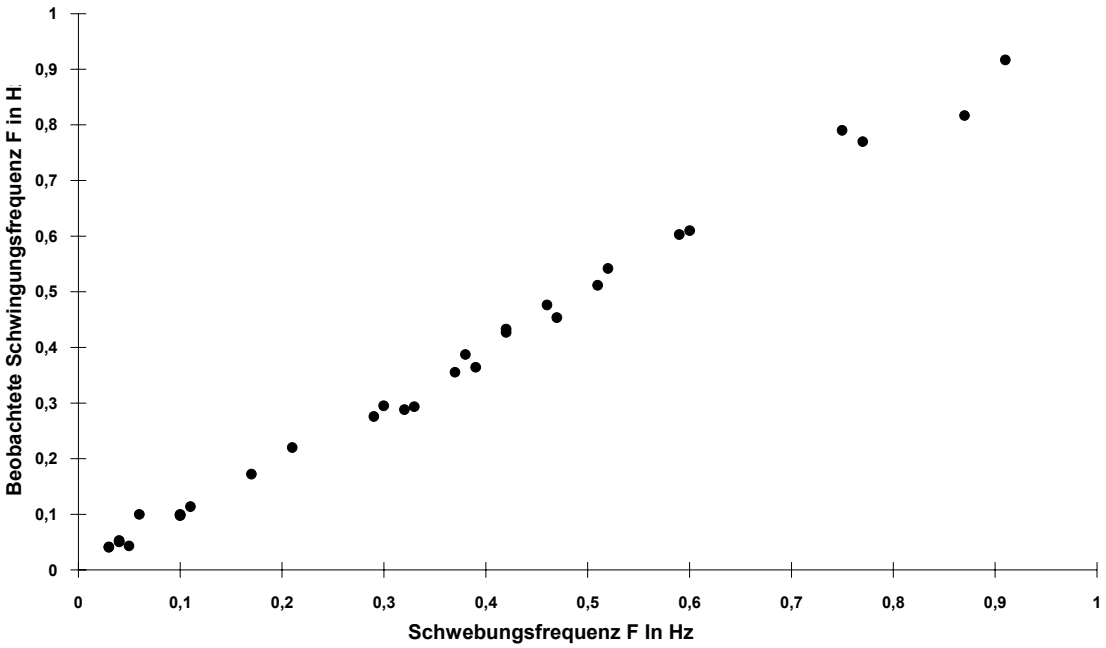


Abb. 37 Korrelation von Erwartungswert und Istwert für die Frequenz F

Zusammenfassend muss also davon ausgegangen werden, dass ein Großteil der Patienten mit regelrechter Vorhoffunktion unter rein ventrikulärer Stimulation Instabilitäten bzw. periodisch oszillierende Schwankungen des arteriellen Blutdruckes aufweisen wird. Dabei ist die Frequenz dieser Blutdruckschwankungen bei Kenntnis von atrialer Eigenfrequenz und ventrikulärer Stimulationsfrequenz vorhersagbar. Darüber hinaus ist die Amplitude der zu erwartenden Blutdruckschwankungen um so höher, je niedriger die Frequenz F, also je länger die Schwingungsphase bzw. das Schwingungsintervall ist. Bemerkenswert ist auch die Beobachtung, dass alle 13 Patienten das Phänomen der beschriebenen Blutdruckschwankungen in mehr oder weniger starker Ausprägung aufweisen.

5.3.) Die Variation der Stimulationsfrequenz

Bei der Betrachtung der Formel

$$\text{Schwingungsintervall } S = \frac{AA * RR}{|AA - RR|} \text{ [sec]}$$

Abb. 33 Formel für die Errechnung des Schwingungsintervalles S in Sekunden.
AA: AA-Intervall in sec, RR: RR-Intervall in sec

ist weiterhin zu beachten: Das RR-Intervall unter Stimulationsbedingungen im Modus VVI ist eine konstante, programmierbare Größe. Das AA-Intervall hingegen ist eine variable Größe, welche von Patient zu Patient schwankt. Die Patienten wurden in einer liegenden Position untersucht, wodurch versucht wurde, die Vorhoffrequenz konstant zu halten. (Da die Vorhoffrequenz im Verlauf der verschiedenen Untersuchungsabschnitte nicht exakt konstant blieb, wurde sie für jeden Stimulationsabschnitt getrennt ermittelt.) Geht man nun von dem Fall aus, dass ein Patient eine Vorhoffrequenz V von kleiner als 70/min hat, ergibt sich bei der Erhöhung der Kammerstimulationsfrequenz von 70 über 90 auf 110/min folgende Situation: Es errechnet sich mit zunehmender Kammerstimulationsfrequenz ein immer kleinerer Wert für das Schwingungsintervall S bzw. ein ansteigender Wert für die Schwebungsfrequenz F. Tatsächlich lässt sich diese Tendenz der Frequenzsteigerung auch der Tabelle 8 bei den betreffenden Patienten mit einer Vorhoffrequenz V von kleiner als 70/min entnehmen.

Patient	Vorhoffrequenz V	Frequenz F bei Stimulation mit 70/min	Frequenz F bei Stimulation mit 89 bzw. 90/min	Frequenz F bei Stimulation mit 96 bzw. 110/min
7	50	**0,29**	**0,60**	**0,92**
2	57	**0,22**	**0,51**	**0,82**
13	64	**0,10**	**0,45**	**0,77**
18	64	**0,10**	**0,43**	**0,54**
21	64	**0,11**	**0,43**	**0,79**
1	67	**0,04**	**0,38**	n.d.
15	73	**0,05**	**0,28**	**0,36**
16	72	**0,05**	**0,29**	(0,57)
11	74	(0,04)	(0,70)	**0,61**
19	80	v.e.	**0,17**	**0,48**
8	92	**0,36**	**0,04**	**0,30**
14	91	v.e.	**0,04**	**0,10**
17	97	(0,29)	**0,06**	(0,28)

Tab. 8

Erläuterungen zur Tabelle:
n.d. nicht durchgeführt
v.e. Ventrikuläre Eigenaktion

Hiermit wird auch das Ergebnis verständlich, welches bei der Analyse der definierten Frequenzbereiche im Modus VVI ohne retrograde Leitung ermittelt wurde. Zum einen fielen für alle Kammerfrequenzen die durchweg höheren Werte in allen Frequenzbereichen für den Modus VVI auf. Zum anderen fanden wir eine auffällige Verschiebung des Frequenzmusters von eher niedrigen Frequenzen bei einer Kammerstimulationsfrequenz von 70/min bis hin zu einer Verlagerung zu höheren Frequenzen bei einer Kammerstimulationsfrequenz von 110/min. Da ein Großteil der Patienten eine Vorhoffrequenz von kleiner als 70/min aufweisen, überwiegen diese Patienten auch in dieser Analyse.
Für die Gruppe der Patienten mit Vorhoffrequenzen kleiner als 70/min gilt: Mit zunehmender Kammerstimulationsfrequenz (70/min --> 90/min --> 110/min) wird S immer kleiner oder F=1/S immer größer. Das heißt mit anderen Worten: Die Frequenz der Schwebung wird größer, die Dauer eines Schwebungsintervalls immer kürzer.
Anders verhält es sich dagegen bei den Patienten, die eine Vorhoffrequenz von 80 bis 90/min haben. Bei diesen Patienten finden sich bei einer programmierten Stimulationsfrequenz von 70/min entweder ein inhibierter Schrittmacher oder, bei av-Block III, Stimulation. Bei einer Stimulationsfrequenz von 90/min finden wir durch die Annäherung von AA- und RR-Intervall

die erwarteten sehr langsamem Schwingungen, deren Frequenz bei Stimulation mit 110/min wieder höher wird.
Somit gehörten die unter einer Stimulationsfrequenz von 90/min beobachteten Schwingungsfrequenzen bei Patienten mit einer Vorhoffrequenz von 80 bis 90/min zu den langsamsten zyklischen Blutdruckschwankungen überhaupt: Beispiele: Patient Nr. 8 mit AA = 88/min mit einer Schwingungsfrequenz von 0,04 Hz bzw. einem Schwingungsintervall von 25 Sekunden. Patient Nr. 14 mit AA = 91/min mit einer Schwingungsfrequenz von 0,035 Hz bzw. einem Schwingungsintervall von 28,6 Sekunden.

6.) Interferenz zwischen Stimulation und Eigenaktion beim Auftreten von periodischen Schwankungen des mittleren arteriellen Blutdruckes

Mehrmals war zu beobachten, dass während der Dauer eines fünfminütigen Untersuchungsabschnittes das Oberflächen-EKG ein ständiges Sich-Abwechseln einer bestimmten Anzahl stimulierter QRS-Komplexe mit einer ebenso bestimmter Anzahl von Eigenaktionen zeigte. Dies intermittierende Auftreten von stimulierten und nicht-stimulierten Kammerkomplexen ist ebenso rhythmisch wie die Schwankungen des Blutdrucks, an die sie mit derselben Schwingungsfrequenz fest gekoppelt sind (Abbildung 38).

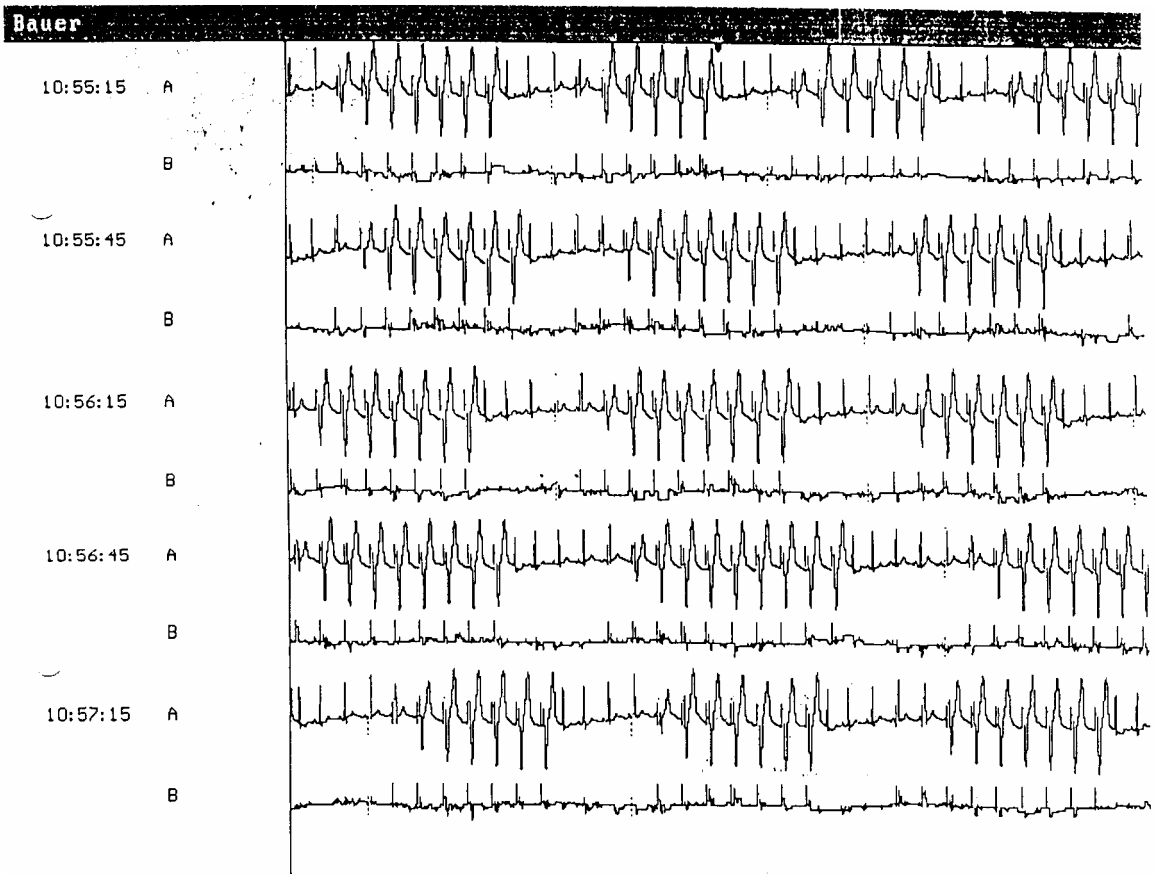


Abb. 38 Fallbeispiel: Interferenz zwischen Stimulation und Eigenaktion

Dieses Phänomen tritt wie die damit verbundenen Schwankungen des mittleren arteriellen Blutdrucks nur im VVI-Modus auf. Man findet dieses Phänomen bei sechs der 25 Patienten unter einer Stimulationsfrequenz von 70/min, bei sechs von 25 Patienten unter einer Stimulationsfrequenz von 90/min und nur bei einem Patienten unter Stimulation mit 96/min. Dabei existiert offensichtlich keine Bindung an das (Nicht-) Vorhandensein einer retrograden Leitung (Zwei der oben genannten sechs Patienten haben eine retrograde Leitung).

7.) Verhalten des Blutdruckes und der Pulsamplitude in Abhängigkeit von Modus, Stimulationsfrequenz und retrograder Leitung

7.1.) Betrachtung der mittleren Werte des systolischen, diastolischen und mittleren Blutdruckes

Der folgenden Auswertung liegen jeweils die über die fünfminütigen Aufzeichnungsabschnitte gemittelten Blutdruckwerte zugrunde. Betrachtet werden die Durchschnittswerte für den systolischen, diastolischen sowie mittleren Blutdruck. Im Vordergrund steht hierbei der intraindividuelle Vergleich zwischen den Modi VVI und DDD. Die Betrachtungen erfolgen jeweils getrennt nach den Stimulationsfrequenzen 70/min, 90/min, 96/min und 110/min. Innerhalb des Stimulationsmodus VVI werden die genannten Durchschnittswerte anschließend in Abhängigkeit der unabhängigen Variablen retrograde Leitung angegeben.
Im intraindividuellen Vergleich der Blutdruckdaten zwischen den Modi VVI und DDD sind die in Tabelle 9 enthaltenen Werte zu erhalten. Im Modus DDD finden sich verglichen mit dem Modus VVI für alle betrachteten Fälle signifikant höhere Blutdruckwerte. Diese Aussage gilt für alle drei Blutdruckqualitäten, also für den systolischen, diastolischen bzw. mittleren Blutdruck, sowie für alle Kammerstimulationsfrequenzen. Zur statistischen Auswertung wurde der Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben herangezogen.
Für den systolischen, den diastolischen und den mittleren Blutdruck gilt die Beobachtung, dass die Werte mit ansteigender Stimulationsfrequenz ebenfalls ansteigen. Diese Tendenz zum Anstieg der Blutdruckwerte ist im Modus VVI wie auch im Modus DDD erkennbar. Dabei liegen allerdings die Blutdruckwerte im Modus DDD auf dem eben erwähnten signifikant höherem Niveau. In der Abbildung 39 ist dieses Verhalten für jede dieser Blutdruckqualitäten dargestellt.

Stimulations-frequenz		gemittelter Blutdruck im Modus VVI	gemittelter Blutdruck im Modus DDD	P
70/min	Sys	145,3 ± 5,5	163,1 ± 5,2	0,000129
(N=24)	Dia	73,4 ± 3,2	79,5 ± 3,4	0,001043
	Mit	92,2 ± 3,7	103,0 ± 3,8	0,000068
90/min	Sys	151,9 ± 5,4	165,3 ± 5,8	0,000204
(N=25)	Dia	78,7 ± 3,0	83,9 ± 3,4	0,000809
	Mit	96,9 ± 3,4	106,2 ± 3,8	0,000063
96/min	Sys	148,6 ± 9,0	168,3 ± 10,1	0,011724
(N=8)	Dia	86,4 ± 6,8	94,5 ± 7,5	0,017966
	Mit	101,8 ± 7,3	113,8 ± 8,2	0,011724
110/min	Sys	155,9 ± 6,6	170,1 ± 7,6	0,001967
(N=15)	Dia	84,1 ± 4,0	88,7 ± 4,3	0,008989
	Mit	102,5 ± 4,5	111,1 ± 5,0	0,001333

Tab. 9 intraindividueller Vergleich der Blutdruckdaten zwischen den Modi VVI und DDD.

Sys systolischer Blutdruck in mmHg Dia diastolischer Blutdruck in mmHg
Mit mittlerer Blutdruck in mmHg P Signifikanzniveau im Wilcoxon-Test

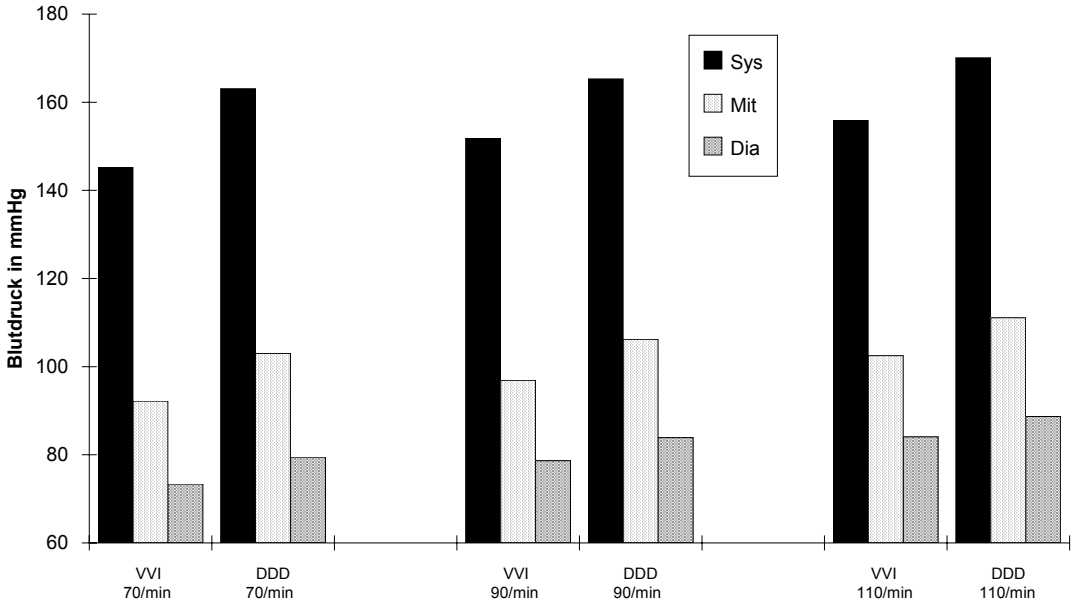


Abb. 39 Verhalten des systolischen (Sys), mittleren (Mit) und diastolischen Blutdruckes in Abhängigkeit von Modus und Stimulationsfrequenz

Bei allen Patienten, deren Schrittmacher im Einkammermodus VVI eingestellt ist, wird zusätzlich nach dem Vorhandensein einer ventriculoatrialen (=retrograden) Überleitung differenziert werden. Im interindividuellen Vergleich der Blutdruckdaten zwischen Patienten ohne und mit retrograder Leitung sind die in Tabelle 9 aufgeführten Werte zu erhalten:

Stimulations-frequenz		gemittelter Blutdruck bei keiner retrograden Leitung	gemittelter Blutdruck bei vorhandener retrograden Leitung	P
	Sys	152,4 ± 8,0	135,4 ± 6,4	n.s.
70/min	Dia	74,3 ± 3,8	72,2 ± 5,6	n.s.
	Mit	94,8 ± 4,8	88,6 ± 5,8	n.s.
		(N=14)	(N=10)	
	Sys	157,2 ± 7,8	145,2 ± 7,1	n.s.
90/min	Dia	80,4 ± 3,7	76,5 ± 5,1	n.s.
	Mit	99,7 ± 4,5	93,3 ± 5,2	n.s.
		(N=14)	(N=11)	
	Sys	146,8 ± 13,8	150,5 ± 13,7	n.s.
(96/min)	Dia	82,5 ± 5,8	90,3 ± 13,1	n.s.
	Mit	98,5 ± 7,4	105,0 ± 13,8	n.s.
		(N=4)	(N=4)	
	Sys	169,2 ± 7,3	135,3 ± 6,2	p<0,05
110/min	Dia	90,0 ± 5,6	75,3 ± 2,6	n.s.
	Mit	110,3 ± 5,9	90,7 ± 3,1	n.s.
		(N=9)	(N=6)	

Tab. 10 interindividueller Vergleich der Blutdruckdaten zwischen Patienten ohne und mit retrograder Leitung .

Sys systolischer Blutdruck in mmHg
Dia diastolischer Blutdruck in mmHg
Mit mittlerer Blutdruck in mmHg
P Signifikanzniveau im Kolmogorov-Smirnov-Test

Im Trend finden sich für alle genannten Blutdruckqualitäten niedrigere Werte bei Vorhandensein einer retrograden Leitung. Patienten ohne retrograde Leitung zeigen vergleichsweise höhere Blutdruckwerte. Allerdings ist dieser Trend auf Grund der zu niedrigen Fallzahlen nicht durch

ein signifikantes Ergebnis in einem statistischen Testverfahren zu untermauern. Vielmehr ergibt der dieser Auswertung zugrunde liegende Kolmogorov-Smirnov Test für unverbundene Stichproben keine verwertbaren Signifikanzen. (Da bei einer Stimulationsfrequenz von 96/min N jeweils nur vier beträgt, wird diese Gruppe in der Besprechung nicht berücksichtigt.)

7.2.) Betrachtung der mittleren Werte der Pulsamplitude

Wiederum werden für die folgende Analyse über fünf Minuten gemittelten Aufzeichnungsabschnitte herangezogen. Betrachtet werden die Durchschnittswerte für die Pulsamplitude, also die Schlag-zu-Schlag-Differenz zwischen systolischem und diastolischem Blutdruck. Zunächst steht wieder der intraindividuelle Vergleich zwischen dem Einkammermodus VVI und dem Zweikammermodus DDD im Vordergrund. Die Betrachtungen erfolgen wieder jeweils gesondert nach den bestimmten Stimulationsfrequenzen 70/min, 90/min, 96/min und 110/min. Innerhalb des Stimulationsmodus VVI werden die genannten Durchschnittswerte anschließend in Abhängigkeit der unabhängigen Variablen retrograde Leitung angegeben.
Im intraindividuellen Vergleich der Pulsamplituden zwischen den Modi VVI und DDD sind die in Tabelle 11 aufgeführten Werte zu erhalten.

Stimulations-frequenz	gemittelte Pulsamplitude im Modus VVI (mm Hg)	gemittelte Pulsamplitude im Modus DDD (mm Hg)	P
70/min (N=24)	71,9 ± 3,9	83,5 ± 3,9	0,000296
90/min (N=25)	73,2 ± 4,1	81,4 ± 4,2	0,000424
96/min (N=8)	62,5 ± 4,6	73,6 ± 5,5	0,011724
110/min (N=15)	71,7 ± 4,5	81,4 ± 5,3	0,002868

Tab. 11 intraindividueller Vergleich der Pulsamplituden (Angaben in mmHg) zwischen den Modi VVI und DDD.

P Signifikanzniveau im Wilcoxon-Test

Wie auch der systolische, der diastolische und der mittlerer Blutdruck zeigt auch die Pulsamplitude im Modus DDD signifikant höhere Werte im Vergleich mit dem Modus VVI. Diese Aussage gilt wieder für alle Kammerstimulationsfrequenzen. Zur statistischen Auswertung wurde der Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben verwendet.
Betrachtet man die Werte für die Pulsamplitude in ihrer Abhängigkeit von der Kammerstimulationsfrequenz, so beobachtet man das in der Abbildung 40 graphisch dargestellte Verhalten.

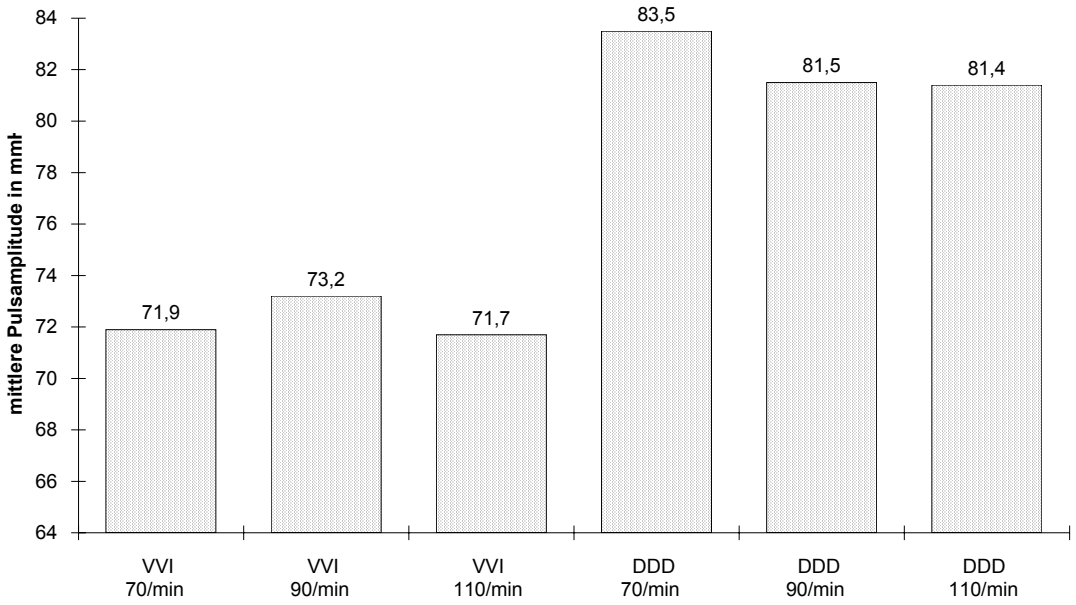


Abb. 40 Verhalten der Pulsamplitude in Abhängigkeit von Modus und Stimulationsfrequenz

Oben wurde die Beobachtung gemacht, dass die systolischen, die diastolischen und die mittleren Blutdruckwerte mit ansteigender Stimulationsfrequenz ansteigen. Die Pulsamplitude hingegen behält bei steigender Stimulationsfrequenz in etwa ihr Niveau. Diese Tendenz der Pulsamplitude ist im Modus VVI wie auch im Modus DDD erkennbar. Dabei liegen allerdings die Werte für die Pulsamplitude im Modus DDD wieder auf dem signifikant höherem Niveau.

Im interindividuellen Vergleich der Pulsamplituden zwischen Patienten ohne und mit retrograder Leitung ergeben such die in Tabelle 12 aufgeführten Werte.

Stimulations-frequenz	gemittelte Pulsamplitude bei keiner retrograden Leitung (mm Hg)	gemittelte Pulsamplitude bei vorhandener retrograder Leitung (mm Hg)	P
70/min	78,1 ± 5,2 (N=14)	63,2 ± 5,0 (N=10)	p < 0,01
90/min	76,8 ± 5,7 (N=14)	68,9 ± 6,0 (N=11)	p < 0,05
(96/min)	79,2 ± 5,7 (N=4)	60,5 ± 4,8 (N=4)	n.s.
110/min	64,3 ± 9,7 (N=9)	60,3 ± 1,9 (N=6)	n.s.

Tab. 12 interindividueller Vergleich der Pulsamplituden (Angaben in mmHg) zwischen Patienten ohne und mit retrograder Leitung

P Signifikanzniveau im Kolmogorov-Smirnov Test

Bei den Stimulationsfrequenzen 70/min und 90/min sind bei Nichtvorhandensein einer retrograden Leitung signifikant größere Pulsamplituden als bei bestehender retrograder Leitung zu ermitteln. Ein entsprechend deutliches Ergebnis lässt sich nicht für die Stimulationsfrequenzen 96/min und 110/min erzielen; wahrscheinlich wegen der geringeren Patientenzahl. Der statistischen Auswertung liegt hierbei der Kolmogorov-Smirnov Test für unverbundene Stichproben zugrunde.

8.) Fallstudie

8.1.) Variation der Vorhoffrequenz

Die obenstehenden Ausführungen haben für Patienten ohne retrograder Leitung bei VVI-Stimulation gezeigt, daß die Frequenz F meist ein Resultat der Vorhofeigenfrequenz und der Kammerstimulationsfrequenz darstellt. Dabei waren nach der Versuchsanordnung sowohl die Kammerstimulationsfrequenz als auch die Vorhofeigenfrequenz konstante Werte. Die Kammerstimulationsfrequenz war fest vorgegeben durch den vorgesehenen Versuchsablauf. Die Vorhofeigenfrequenz war eine relativ konstante Größe durch den Umstand, dass die Patienten während des gesamten Protokolls entspannt auf einer Liege ruhten und keiner Anstrengung ausgesetzt waren. Somit konnte man von einem durchgehend kaum sich ändernden Aktivitätszustand des autonomen Nervensystems ausgehen.

Aufbauend auf den bisherigen Erkenntnissen lag das Interesse an einem Versuchsprotokoll nahe, bei dem man bewusst die Vorhofeigenfrequenz variiert, die Kammerstimulationsfrequenz hingegen unverändert lässt. Wie beim Gesunden kann man bei Herzschrittmacherpatienten mit einem intakten Sinusknoten davon ausgehen, dass sich bei einer Änderung des Aktivitätszustandes des Organismus die Sinusfrequenz ebenfalls ändert. Bei einem Wechsel zwischen dem liegenden zum sitzendem Zustand bzw. vom sitzenden zum stehenden Zustand darf eine Steigerung der Sinusfrequenz erwartet werden. Dabei zeigt der ideale Patient für das folgende Protokoll neben einem intakten Sinusknoten eine defekte atrioventrikuläre Überleitung. Denn neben einer Veränderung bzw. Steigerung der Vorhofeigenfrequenz ist weiterhin eine ventrikuläre Stimulation mit einer bestimmten Kammerstimulationsfrequenz Voraussetzung für die weiteren Ausführungen. Die für diese Fallstudie ausgewählte Patientin zeigte als Indikation für die Implantation ihres Herzschrittmachers einen AV-Block II. Grades Mobitz Typ II mit 2:1- bis 3:1-Überleitung. Unter VVI-Stimulation wies sie keine retrograde Leitung auf.
Bei der betreffenden Patientin ging man folgendermaßen vor: Die Methodik der Messungen ist die gleiche, wie sie für das obige Patientengut geschildert wurde: Zum einen wurde eine kontinuierliche Schlag-zu-Schlag Blutdruckmessung durchgeführt, zum anderen wurde ein Langzeit-EKG angebracht. Dieses Langzeit-EKG hatte wiederum als wichtigste Aufgabe, die Vorhofaktionen aufzuzeichnen, um aus den Intervallen zwischen den P-Wellen die Ermittlung der Vorhofeigenfrequenz zu ermöglichen. Die Aufzeichnung der P-Wellen erfolgte wieder über eine Ösophaguselektrode, deren Ableitung auf einem zweiten Kanal festgehalten wurde.
Das Protokoll wurde dahingehend geändert, dass die Aufzeichnung im VVI-Modus stattfand und keine Variation der Kammerstimulationsfrequenz durchgeführt wurde. Die Kammerstimulationsfrequenz wurde vielmehr durchgehend auf 70 bpm eingestellt. Der Ablauf der Aufzeichnung war so eingeteilt, dass die Patientin fünf Minuten liegend, die folgenden fünf Minuten sitzend und weitere fünf Minuten wieder liegend verbrachte.

Protokoll

Phase 1: Modus DDD, Stimulationsfrequenz 70, 5 min liegend
Phase 2: Modus DDD, Stimulationsfrequenz 70, 5 min sitzend
Phase 3: Modus DDD, Stimulationsfrequenz 70, 5 min liegend
Phase 4: Modus VVI, Stimulationsfrequenz 70, 5 min liegend
Phase 5: Modus VVI, Stimulationsfrequenz 70, 5 min sitzend
Phase 6: Modus VVI, Stimulationsfrequenz 70, 5 min liegend

Die Werte für die Vorhofeigenfrequenzen während der verschiedenen Aufzeichnungabschnitte sind in Tabelle 13 aufgeführt.

PHASE	Vorhoffrequenz	Kammerstimulations-frequenz
4	66,3	70
5	81,1	70
6	73,2	70

Tab. 13 Vorhoffrequenzen der Beobachtungsabschnitte unter VVI-Stimulation

Die Aufzeichnung der Blutdruckdaten und ihre entsprechenden Frequenzanalysen sind für die verschiedenen Beobachtungsabschnitte in den Abbildungen 41 bis 43 wiedergegeben. Hierbei sind jeweils die 15-minütige Gesamtdauer der Stimulation im DDD-Modus und der Stimulation im VVI-Modus in je einer Graphik zusammengefasst.

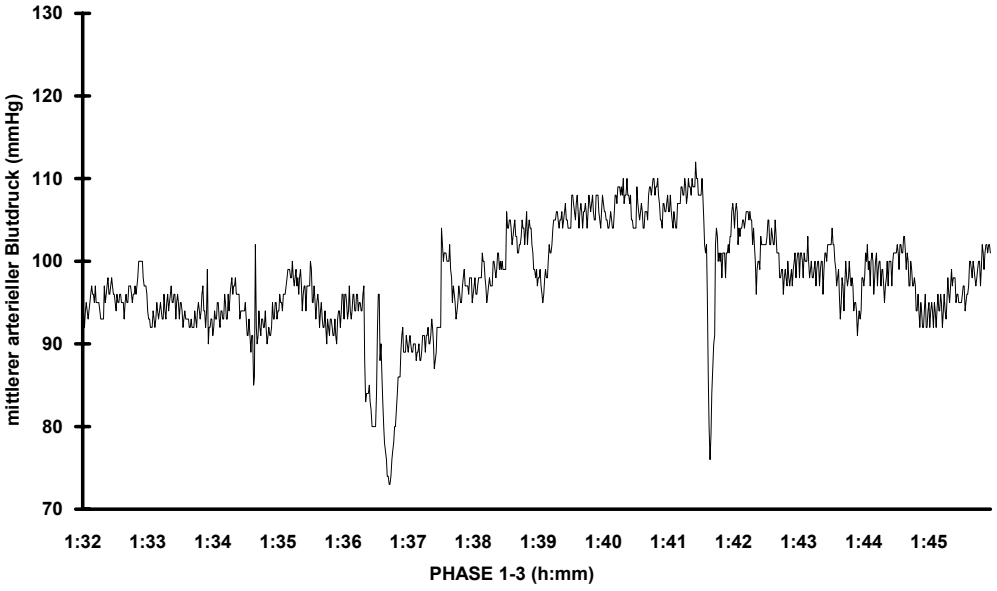


Abb 41 Phasen 1 bis 3 der Aufzeichnung im Modus DDD. (Bei ca. 1:37 und 1:42 sind Artefakte durch die Umlagerung zu erkennen)

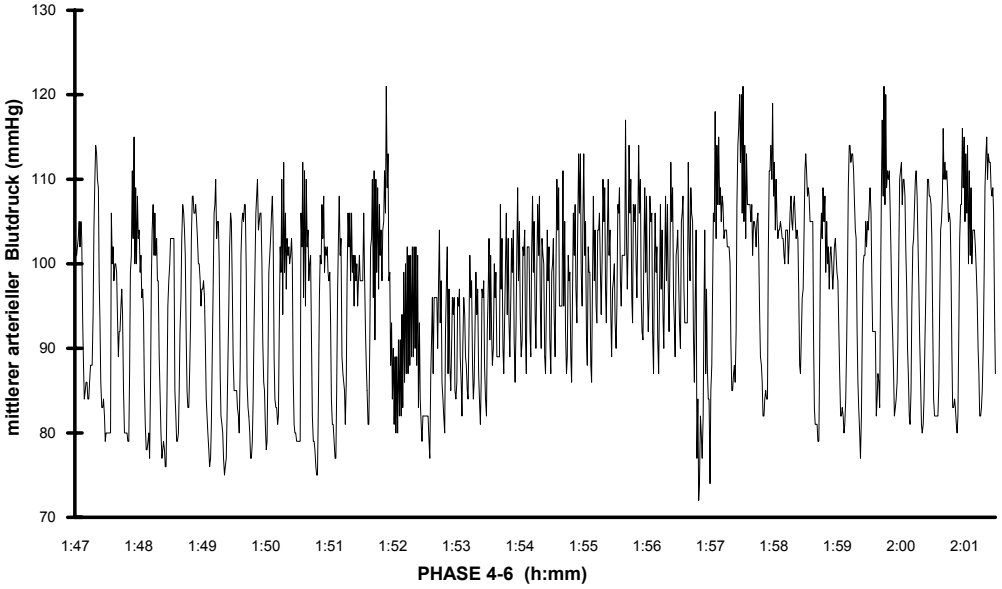


Abb 42 Phasen 4 bis 6 der Aufzeichnung im Modus VVI

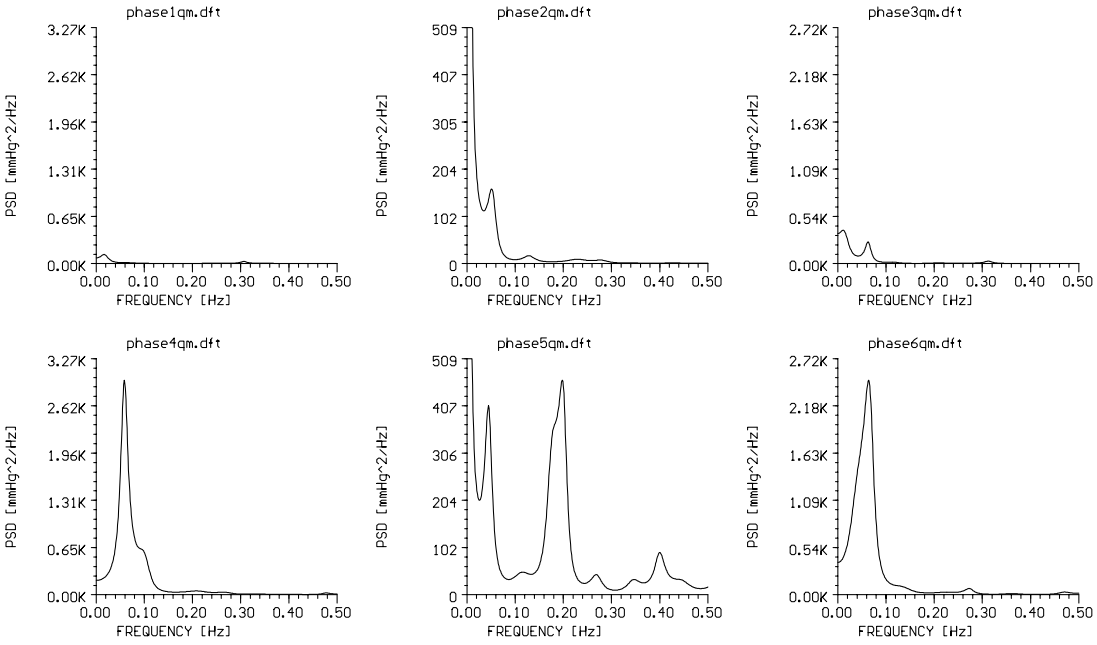


Abb 43 Spektrogramme der Blutdruckzeitreihen der Phasen 1 bis 6: Im Modus DDD (Phase 1 bis 3) ist neben der atemsynchronen Blutdruckvariabilität, welche bei der gegebenen Skalierung in dieser Abbildung nicht erkennbar ist, keine Blutdruckinstabilität zu beobachten. Im Modus VVI (Phase 4 bis 6) lassen sich die Peaks bei den entsprechenden Frequenzen F den in Abbildung 42 gezeigten Blutdruckschwankungen zuordnen. In Phase 4 oszilliert der mittlere Blutdruck mit einer Amplitude A von 28 mmHg bei einer Frequenz F von 0,06 Hz. Die Erhöhung der Vorhoffrequenz in Phase 5 führt zu einem Anstieg von F auf 0,19 Hz (Amplitude A=17mmHg). Mit Abfall der Vorhoffrequenz in Phase 6 sinkt F wieder auf 0,06 Hz ab (Amplitude A=30mmHg).

Auch hier ist die Frage von Interesse, inwieweit die theoretisch zu erwartenden mit den tatsächlichen Werten für die Frequenz F der Fluktuationen des mittleren arteriellen Blutdruckes übereinstimmen. In Tabelle 14 sind die Erwartungswerte und die Istwerte für F nebeneinander aufgeführt. Die Erwartungswerte für F errechnen sich wiederum aus der oben schon erläuterten Formel

$$\textbf{Schwebungsfrequenz}\quad F = \frac{1}{S} = \left| \frac{Af - Vf}{60} \right| \ [Hz]$$

Abb 35 Formel für die Errechnung der Schwebungsfrequenz F in Hertz.
Af: Vorhoffrequenz in 1/min, Vf: Kammerfrequenz in 1/min

PHASE	**Erwartungs -wert F**	**Istwert F**	Amplitude A (mmHg)	Amplitude P (mmHg²/Hz)
4	0,06	0,06	28	3040
5	0,18	0,19	17	460
6	0,05	0,06	30	2480

Tab 14 Erwartungs- und Istwerte für F

Tatsächlich zeigte die Patientin während der Phase des Sitzens eine andere Frequenz (0,19 Hz) der Blutdruckschwankungen als im Liegen (0,06 Hz). Diese Frequenz F ist auch in dieser Fallstudie ein Resultat von Vorhof- und Kammerstimulationsfrequenz. Das AA-Intervall ist bei Patienten ohne retrograder Leitung im Gegensatz zum gegebenen RR-Intervall eine intraindividuell variable Größe. Das Aufsetzenlassen eines Patienten genügt, um die Frequenz des Sinusknotens zu verändern. Verständlich wird diese Beobachtung über die Änderung der Aktivität des sympathisch/parasympathischen Systems und damit der Vorhoffrequenz, so dass gemäß obiger Formel eine Änderung der Schwebungsfrequenz resultiert.
Darüber hinaus muss bemerkt werden, dass die Patientin während der Dauer der VVI-Stimulation über ein subjektiv tolerierbares Unwohlsein geklagt hat. Eine Differenzierung dieser subjektiven Angabe auf die Phasen 4 bis 6 konnte nicht erfolgen; der Patientin war während dieses Zeitraumes konstant unwohl.
Wir haben bei einem Patienten allein durch Änderung des Belastungszustandes zwischen Liegen und Aufsetzenlassen eine erhebliche Veränderung seines Blutdruckverhaltens ausgelöst. Voraussetzung waren: 1.) Die Stimulation eines Patienten ohne retrograder Leitung im VVI-

Modus und mit starrer Kammerstimulationsfrequenz. 2.) Ein Patient, welcher im av-Knoten nicht überleitet, so dass ein Schrittmacher im VVI-Modus nicht durch Eigenaktionen inhibiert wird, sondern mit einer von der Vorhofeigenfrequenz unabhängigen Kammerstimulationsfrequenz stimuliert. An dieser Stelle liegt die Frage nahe, welche Bedeutung diese Erkenntnisse für diese Gruppe von Patienten im Alltag hat. Letztlich offen muss bleiben, ob vor allem die hochamplitudigen, langsamen Blutdruckschwankungen zum Schrittmachersyndrom führen, oder (zumindest beim Patienten ohne retrograder Leitung) die durch die sich unter Belastung dynamisch wechselnde Vorhoffrequenz sich ebenfalls ständig in Amplitude und Frequenz ändernden Blutdruckschwankungen.

8.2.) Schwingung der Pulsamplitude

Abbildung 44 zeigt einen Ausschnitt aus Phase 6 (VVI, 70/min, liegender Patient), wobei neben der Schwingung des mittleren arteriellen Blutdruckes auch diejenige der Schlag zu Schlag Pulsamplitude angegeben ist. Neben der Synchronizität beider Größen fällt auch die große absolute wie relative Amplitude der Schwankung der Pulsamplitude auf.

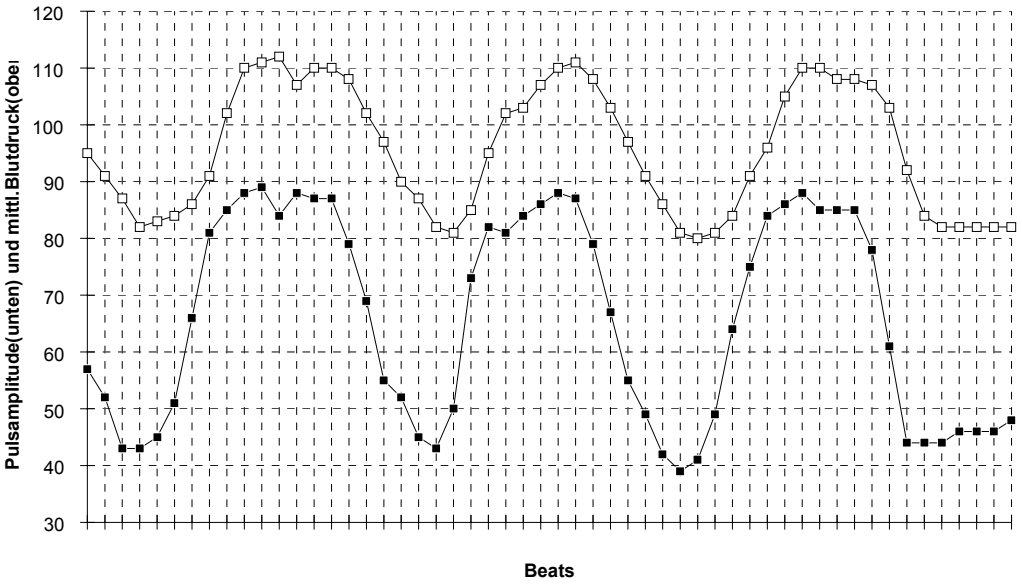


Abb. 44 Ausschnitt aus Phase 6 (oben der mittlere arterielle Blutdruck, unten die Pulsamplitude)

VI. Diskussion

1.) Blutdruckfluktuationen unter VVI-Stimulation bei Patienten ohne retrograde Leitung

1.1.) Zusammenfassung

Jeder Patient **ohne retrograder Leitung**, der im Modus VVI stimuliert wird, zeigt ein deutlich vom "physiologischen" DDD-Modus differierendes hämodynamisches Verhalten. Im Gegensatz zu den atemmodulierten Fluktuationen des mittleren arteriellen Blutdruckes mit einer Amplitude A von 3,31 mmHg (DDD 70/min) kommt es im Modus VVI zu einer Instabilität des Blutdruckes mit einer Amplitude A von 13,54 mmHg (VVI 70/min). Diese Instabilität des Blutdruckes ist ebenso wie die atemsynchrone Blutdruckmodulation oszillierender Natur, findet also in den Frequenzspektren über die zugehörigen Blutdruckzeitreihen in entsprechenden Peaks seinen Niederschlag. Die große Bandbreite der auftretenden Frequenzen (0,035 bis 0,92 Hz bei VVI, Stimulation mit 70/min bis 110/min) wirft die Frage nach der Genese solcher Blutdruckschwankungen auf, die beim gesunden Probanden bzw. auch im DDD-Modus nicht zu beobachten sind. Die Amplituden A der Blutdruckoszillationen verhalten sich umgekehrt proportional zur Frequenz F, somit sind insbesondere Blutdruckfluktuationen mit einer langen Phase, also niedriger Frequenz F, mit hohen Amplituden A verbunden (bis zu 42 mmHg Mitteldruck).
Hoch sind die Korrelationskoeffizienten der auftretenden Frequenzen F mit der Vorhoffrequenz V, so dass in der vorliegenden Studie schließlich der Nachweis gelingt, dass der Blutdruck beim Patienten **ohne retrograder Leitung** mit der Frequenz F oszilliert, die identisch ist mit der übergeordneten Schwebungsfrequenz aus intrinsischer Vorhoffrequenz V und fixer Kammerstimulationsfrequenz. Die Blutdruckoszillationen bei diesen Patienten sind also nicht primär das Resultat einer physiologischen Regulation oder Fehlregulation, sondern vielmehr des mathematischen Verhältnisses zwischen Vorhoffrequenz V und Kammerstimulationsfrequenz und erst in zweiter Linie dann sich anschließender pathologischer, hämodynamischer Fehlregulationen des autonomen Nervensystems. Die Abhängigkeit der auftretenden Frequenz F der Blutdruckoszillationen von Vorhoffrequenz V und Stimulationsfrequenz, die sich in der Formel für die Schwebungsfrequenz ausdrückt, führt unter anderem mit sich, dass es insbesondere bei ähnlichen Vorhof- und Kammerstimulationsfrequenzen zu besonders hochamplitudigen, niederfrequenten Blutdruckschwankungen kommt.
Das Protokoll der Studie war so angelegt, dass bei etwa gleichbleibender Vorhoffrequenz V die Schwingungsfrequenzen F des Blutdruckes durch die Variation der Kammerstimulationsfrequenz moduliert wurde. Praktisch bedeutsamer ist das Auftreten von Blutdruckoszillationen bzw. die Modulation ihrer Frequenz F durch die Variation der Vorhoffrequenz V bei fixer Stimulationsfrequenz, was in der abschließenden Fallstudie demonstriert wurde. Man muss sich veranschaulichen, dass eben diese Situation (fixe Stimulationsfrequenz, variable

Vorhoffrequenz) den Dauerzustand bei einem schrittmacherpflichtigen VVI-Schrittmacherträger ohne retrograder Leitung darstellt (sofern dieser Patient eine regelrechte Vorhoffunktion besitzt). Bemerkenswert ist die Tatsache dass **alle** Patienten **ohne** retrograder Leitung diese Blutdruck-oszillationen mit der erwarteten Schwebungsfrequenz zeigten, die meisten davon in allen drei Untersuchungsabschnitten.

1.2.) Erklärungsmodell

Insgesamt sind der Literatur nur wenige Hinweise auf Schwankungen des arteriellen Blutdruckes unter Stimulationsbedingungen zu entnehmen. Eingehende Analysen bzw. suffiziente Erklärungsmodelle dieses Blutdruckverhaltens sind noch nicht erfolgt. In einer Studie beschrieben Kardos et al., dass Patienten mit einer rein ventrikulären Stimulation durch ihren Schrittmacher eine höhere Amplitude in ihren Blutdruckschwankungen als bestimmte Kontrollpersonen zeigen. Diese Kontrollpersonen waren gesunde Probanden mit durch die normale Atemtätigkeit verursachten respiratorisch bedingten Oszillationen des systolischen Blutdruckes. Im Erklärungsmodell beschränkt man sich auf die durch die ventrikuläre Stimulation veränderten intrathorakalen Druckverhältnisse und die somit bedingten Veränderungen des Schlagvolumens als Entstehungsfaktoren für dieses Phänomen. Das Hauptaugenmerk bleibt den atemsynchronen Oszillationen des Blutdruckes bzw. ihrer Amplitude vorbehalten (40). Auf Blutdruckschwankungen, die unabhängig von der Frequenz der Atemtätigkeit auftreten, wird nicht eingegangen. Einen Schritt weiter geht die ältere Studie von Reiter et al., welche die Schwankungen des arteriellen Blutdruckes auf eine übergeordnete Phase bezogen. Reiter et al. machten 1982 erstmals die Beobachtung, dass bei herzinsuffizienten Patienten (NYHA III-IV) während rein ventrikulärer Stimulation der arterielle Blutdruck von Schlag zu Schlag variierte. Dieses Blutdruckverhalten wurde mit der sich verändernde Relation der atrialen zur ventrikulären Systole erklärt. Es zeigte sich, dass, immer wenn eine atriale Kontraktion zufällig mit einem physiologischem AV-Intervall einem ventrikulär stimuliertem Schlag vorausging, der intraarterielle Blutdruck anstieg (69). Zunächst soll dieser Erklärungsansatz hier weiterverfolgt werden. An dieser Stelle ist auch auf eine Studie von Gesell et al. hinzuweisen, welche bereits Anfang des Jahrhunderts durchgeführt wurde. An Hand eines isolierten Herz-Lungen-Präparates demonstrierte er, dass eine adäquate zeitliche Koordination der atrialen Systole die ventrikuläre Auswurfleistung bis 50% steigern konnte. Darüber hinaus war eine randomisierte Assoziation der atrialen mit der ventrikulären Systole verbunden mit großen Schlag-zu-Schlag Fluktuationen des systolischen Blutdruckes (26).
Die hier angestellten Untersuchungen haben gezeigt, dass die unter ventrikulären Stimulations-bedingungen beobachteten Schwankungen des arteriellen Blutdruckes mit einer Frequenz F auftreten, deren übergeordnete Phase sich aus dem AA-Intervall und dem RR-Intervall bzw. aus der intrinsischen atrialen und der stimulierten ventrikulären Frequenz berechnen lässt. Zur Erklärung der oben beschriebenen periodisch oszillierende Schwankungen des arteriellen Blutdruckes muss man sowohl kardiale Faktoren als auch die Mechanismen der autonomen Regulation des peripheren Widerstandes einbeziehen.

Im physiologischen Kontraktionsablauf tragen die Vorhöfe durch aktive und passive Vorgänge zur ventrikulärer Füllung bei. Zusätzlich zu weiteren Regulationsmechanismen führt ein zeitgerechter atrialer Füllungsbeitrag über den Anstieg des enddiastolischen Ventrikelvolumens zu einer Erhöhung des Schlagvolumens und ggf. des Blutdruckes (Frank Starling Mechanismus). Bei rein ventrikulärer Stimulation eines Herzens mit regelrechter Vorhoffunktion (ohne retrograder Leitung) agieren Vorhöfe und Kammern zwar unabhängig voneinander, durchlaufen mit der Dauer einer Schwingungsphase bzw. eines Schwingungsintervalls einen immer wieder gleichartigen Ausgangszustand. Einmal während der Dauer einer Schwingungsphase erhält die atriale Systole eine mehr oder weniger physiologische Relation zur ventrikulären Systole, um dann für den Rest dieser Schwingungsphase völlig unkoordiniert zur ventrikulären (stimulierten) Aktion abzulaufen. Wenn wir den Beginn einer solchen Schwingungsphase mit einem solchem zufälligem korrektem Zusammentreffen der atrialen mit der ventrikulären Systole definieren, so ist dies der einzige Zeitpunkt innerhalb einer solche Schwingungsphase, in dem die atriale Systole einen Beitrag zur ventrikulären Füllung erbringen kann. Es ist davon auszugehen, dass diese kurzfristige Erhöhung des Schlagvolumens zusammenfällt mit den Phasen der Blutdruckerhöhungen innerhalb der periodisch oszillierenden Schwankungen des arteriellen Blutdruckes. Die hier vorliegenden Ergebnisse unterscheiden sich von den von Kardos erhobenen insofern, dass beim Patienten ohne retrograde Leitung die auftretenden Blutdruckoszillationen hauptsächlich mit der Schwebungsfrequenz aus Vorhof- und Stimulationsfrequenz und nicht in Form atemsynchroner Blutdruckschwankungen erscheinen.
Die LF- bzw. HF-Variabilität der Herzfrequenz, deren sympathisch/parasympathische Regulation über den Baroreflexbogen oben ausführlich besprochen wurde, übt unter physiologischen Bedingungen eine anti-oszillatorische Funktion auf die Regulation der Blutdruckvariabilität aus. Das Fehlen dieser Variabilität unter Stimulationsbedingungen mag zumindest teilweise zu den unter rein ventrikulärer VVI-Stimulation erhöhten Amplituden der Blutdruckoszillationen beitragen.
Da die maximale Amplitude der beobachteten Blutdruckschwankungen ca. 40 mmHg des mittleren arteriellen Blutdruckes betrug, liegt der Gedanke nah, dass neben diesem Faktor auf rein kardialer Ebene vor allem Regulationsprozesse des autonomen Nervensystems dieses Blutdruckverhalten aufrechterhalten oder auch verstärken. Auch sei an dieser Stelle auf die Ergebnisse bei Patienten **mit** retrograder Leitung vorgegriffen, die vergleichbar hohe Amplituden ihrer Blutdruckoszillationen zeigen, obwohl Schwankungen des Cardiac Output nicht mit dem variierenden Beitrag der atrialen Systole erklärt werden können.
So ist es denkbar, dass über die o.e. kurzfristige Erhöhung des Schlagvolumens und damit des Blutdruckes der Barorezeptorenreflex ausgelöst wird, welcher über eine negativ rückkoppelnde periphere Vasodilation mit einer Erniedrigung des Blutdruckes entgegenzusteuern versucht. Da diese kompensatorische Reaktion jedoch mit einer gewissen zeitlichen Verzögerung einsetzt, fällt sie möglicherweise zusammen mit demjenigen Abschnitt des kardialen Kontraktionsablaufes wo ohnehin die atriale Systole als Beitrag fehlt. Somit würde der Baroreflex nicht nur unsinnig bzw. verspätet innerhalb einer Schwingungsphase reagieren, sondern das Phänomen der

Blutdruckschwankungen überhaupt erst aufrechterhalten und verstärken, und somit eine messbare Bedeutung zukommen lassen.
Verschiedene klinische Studien legen nahe, dass die rein ventrikuläre Stimulation mit einer festen Basisfrequenz mit einer Erhöhung der Aktivität des Sympathikus einhergeht. Zum einen ist die atriale Herzfrequenz in Ruhe und unter Belastung signifikant höher als im av-sequentiellen oder frequenzadaptierten Modus (21,22). Zum anderen ist das Schlagvolumen bzw. die prozentuale Verkürzungsfraktion im Zweikammermodus deutlich geringer als unter ventrikulärer Stimulation (39,67). Rufen wir uns in Erinnerung, dass die LF-Variabilität des arteriellen Blutdruckes den sympathisch gesteuerten Vasotonus widerspiegelt und dass bei einer Stimulationsfrequenz von 70/min die Amplitude A der Blutdruckoszillationen sich umgekehrt proportional zur Frequenz F verhielt, also vor allem die Variabilität des Blutdruckes im niederfrequenten (LF-)Bereich hohe Amplituden aufwies. Die Erhöhung des Sympathikotonus scheint beim rein ventrikulär stimulierten Patienten zu einer erhöhten Blutdruckinstabilität zu führen, wobei das gesamte kardiovaskuläre System sich die Schwebungsfrequenz aus Vorhof- und Stimulationsfrequenz quasi als Taktgeber aufzwingen lässt und nicht etwa in der intrinsischen Frequenz der Mayer-Wellen schwingt. Um so näher aber die Blutdruckoszillationen in ihrer Schwebungsfrequenz der Frequenz der Mayer-Wellen kommen, um so mehr kommt die Rolle eines erhöhten Sympathikotonus auf den Vasotonus zum Tragen und um so größer ist ihre Amplitude der Blutdruckoszillationen. Bildlich ausgesprochen befinden sich Patienten unter rein ventrikulären Stimulation in einer Art Dauerstresszustand ihres autonomen Nervensystems mit dauerhafter Erhöhung vor allem des Sympathikotonus.
In allen definierten Frequenzbereichen kam es (bei allen drei Stimulationsfrequenzen) im Modus VVI (verglichen mit dem Modus DDD) zu einer deutlichen Zunahme der spektralen Energie, wie dies auch von Kardos et al. beschrieben wurde. Darüber hinaus finden wir insbesondere bei den Stimulationsfrequenzen 90/min und 110/min eine Verschiebung des Frequenzmusters von niedrigen zu hohen Frequenzen vor. Ob im hochfrequenten Teil der Blutdruckoszillationen auch sympathische Einflüsse am Vasotonus eine Rolle spielen oder ob ein variierender Cardiac Output als Erklärungsansatz ausreicht, muss zunächst offen bleiben. Als Beispiel sei Patient 7 genannt, der mit einer Frequenz von 0,92 Hz (!) Blutdruckoszillationen von ca. 15 mmHg (!) aufweist (bei einer Stimulationsfrequenz von 110/min).

1.3.) Schrittmachersyndrom

Obwohl die Häufigkeit eines symptomatischen Schrittmachersyndromes vergleichsweise gering ist, fühlen sich doch viele "asymptomatische" Patienten im DDD-Modus subjektiv wohler (im Vergleich zum ventrikulären Einkammermodus), was mehrere randomisierte Studien belegen (41,47,58,68,83,84). Deshalb definierten Sulke et al. den Begriff des "Subklinisches Schrittmachersyndromes". Sie untersuchten nachträglich mit einem DDD-Schrittmacher ausgerüstete Patienten in den Modi VVI, DDI und DDD. Bei der Frage nach dem je nach Allgemeinbefinden und Belastbarkeit jeweils subjektiv bevorzugten Modus bzw. nach dem am

wenigsten angenehmen Modus bevorzugten 75% der Patienten den DDD-Modus, keiner den VVI-Modus. 68% fanden den VVI-Modus am wenigsten erträglich, der DDD-Modus wurde nie als am wenigsten erträglich ausgewählt. 12% sprechen keine Bevorzugung aus. In dieser subjektiven, am allgemeinen Wohlbefinden orientierten Erhebung schneidet der DDD-Modus also am besten ab, während der VVI- und DDI-Modus untereinander ähnlich und im Vergleich zum DDD-Modus signifikant schlechtere subjektive Beurteilungen erhalten. Da ein Großteil der Patienten also offensichtlich vom DDD-Modus profitiert, wird die Schlussfolgerung gezogen, dass bei bis zu 75% der Patienten im VVI-Modus ein "Subklinisches Schrittmachersyndrom" besteht (82). In der hier vorliegenden Studie zeigen bei einer Stimulationsfrequenz von 70/min 9 von 13 Patienten (69%) hämodynamisch relevante Blutdruckfluktuationen. (Bei einer Stimulationsfrequenz von 90/min sind es 13 von 13 Patienten (100%), bei den Stimulationsfrequenzen von 96/min bzw.110/min sind es 10 von 13 Patienten (77%)). Ähnlich hoch sind die Zahlen derjenigen Patienten, die den DDD-Modus subjektiv bevorzugen bzw. den VVI-Modus weniger tolerieren. Bis heute sind die mit einem erhöhten Sympathikotonus und Parasympathikotonus verbundenen und überraschend häufig auftretenden Blutdruckfluktuationen noch nicht als mögliche Ursache eines klinischen oder subklinischen Schrittmachersyndromes diskutiert worden.

Auch bei Patienten mit manifestem Schrittmachersyndrom existieren jedoch Hinweise, dass solche Blutdruckschwankungen in ursächlichem Zusammenhang stehen mit den ausgelösten Symptomen stehen. Sulke et al. machten die Beobachtung, dass bei Patienten mit Symptomen eines Schrittmachersyndromes, welche subjektiv den DDDR-Modus bevorzugten, mittels transthorakaler und transösophagealer Echokardiographie eine im VVIR-Modus deutlich erhöhte Variabilität des Blutflusses nachzuweisen war (81). Somit erhalten wir einen ersten Hinweis, dass zwischen den hämodynamischen Oszillationen und den Symptomen eines Schrittmachersyndromes ein Zusammenhang besteht.

Um so ähnlicher Vorhof- und Kammerfrequenz sind, d.h. um so näher das AA- und das RR-Intervall beieinander liegen, um so größer wird S, also die Dauer einer Schwebungsperiode. Für solche Fälle resultieren also extrem langsame Schwingungen. Dies ist aus der unten gezeigten Abbildung 45 deutlich.

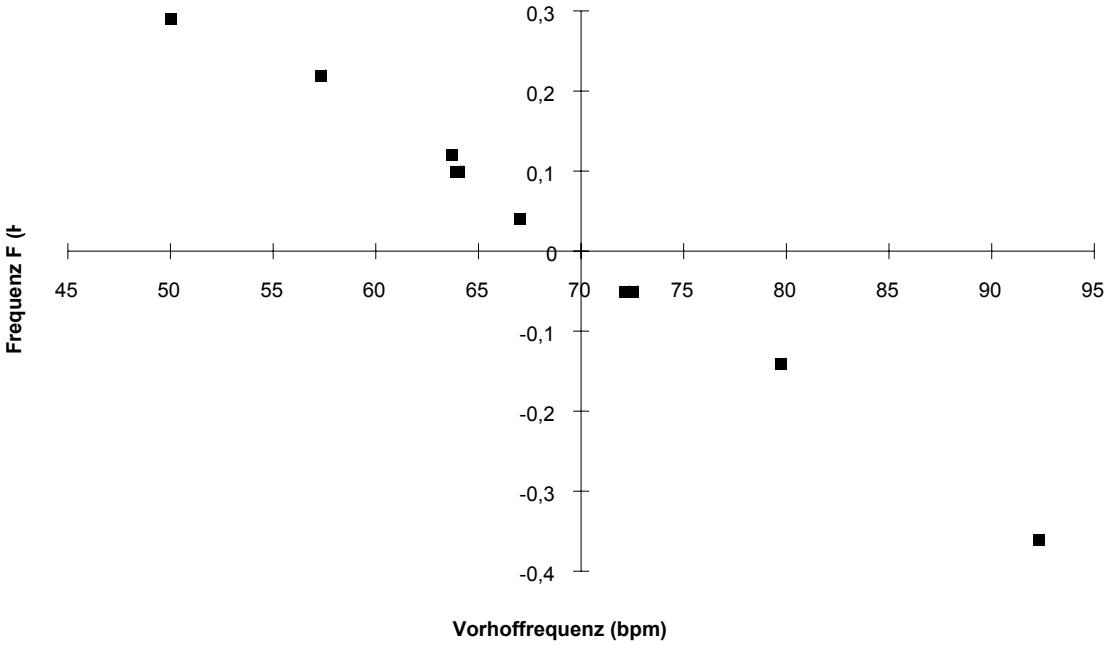


Abb. 45 Zusammenhang von Vorhoffrequenz V und Frequenz F der Fluktuationen des mittleren arteriellen Blutdruckes bei einer Stimulationsfrequenz von 70 bpm

Es liegt nahe, dass insbesondere die hohen Blutdruckschwankungen als subjektiv unangenehm oder gar beeinträchtigend empfunden werden. Diese treten, wie oben gezeigt, vor allem dann auf, wenn die Dauer der Schwebungsphase lang ist, was wiederum dann der Fall ist, wenn Vorhoffrequenz und Kammerfrequenz beim Patienten ohne retrograder Leitung sich nahe kommen. In der Praxis tritt diese Situation zum Beispiel dann auf, wenn ein bis dahin inhibierter VVI-Schrittmacher bei Abfall der Vorhoffrequenz unter die programmierte Stimulationsfrequenz mit seiner Stimulation beginnt.

Nicht vorhersehbar sind die Änderungen der Hämodynamik und damit des klinischen Befindens, welche sich im ventrikulären Einkammermodus unter Belastung einstellen. Der Anstieg der Vorhoffrequenz unter Belastung ist ein variabler und dynamischer Prozess, so dass die resultierende Frequenz von Blutdruckschwankungen unter ventrikulärer Stimulation ebenfalls sich unter Belastung ständig mit der Vorhoffrequenz ändert. Des weiteren kommt es unter Belastung zu einer komplexen hämodynamischen Regulation, welche naturgemäß mit einem Anstieg des Sympathikotonus verbunden ist. Ob und mit welcher Amplitude A die Blutdruck-fluktuationen auch unter Belastung auftreten und zu klinisch relevanten Symptomen des Blutdruckabfalles oder gar zu Symptomen führt, das ist eine weitere sich anschließende Fragestellung. Abschließend sei auf eine Studie von Pavlovic hingewiesen, der bei einem Patientenkollektiv bestehend aus 46 Patienten mit synkopalen Ereignissen nach Implantation eines VVI-Schrittmachers verschiedene ätiologische Ursachen nach ihrer Häufigkeit aufgeschlüsselt: Die Häufigkeit exakt definierbarer Ursachen lag zusammen bei 28,3% (Exit block (4,3%), Sensing Defekt (2,1%), orthostatische Hypotension (8,6%), hämodynamisch wirksame

Stenosen der Carotiden (6,5%), Hypoglykämien (6,5%)). Weitere 36,9% zeigten im Kipptischversuch einen deutlichen Abfall des systolischen Blutdruckes, wobei nahezu alle Patienten währenddessen Schrittmacheraktionen im EKG aufwiesen. Für 30,4% der Synkopen konnte keine Erklärung gefunden werden (65). Für diejenigen 36,9% mit dem Blutdruckabfall im Kipptischversuch muss die Frage gestellt werden, ob diese Blutdruckerniedrigung in Wirklichkeit nicht der Beginn einer neu einsetzenden Blutdruckschwingung mit langer Schwingungsphase war, deren Ende (mit Blutdruckanstieg) nicht abgewartet oder nicht registriert wurde. Für diejenigen 30,4% ohne fassbare Ursache stellt sich ebenfalls die Frage, ob nicht einige Patienten davon zum Zeitpunkt ihrer Synkope Blutdruckschwankungen aufwiesen, die später nicht reproduzierbar waren und nach denen in dieser Form nicht gesucht wurde.

2.) Blutdruckfluktuationen unter VVI-Stimulation bei Patienten mit retrograder Leitung

2.1.) Zusammenfassung

Weniger häufig, aber noch eindrucksvoller, traten Blutdruckoszillationen beim Patienten **mit** retrograder Leitung auf. Bei 40% der Patienten kam es bei einer Stimulationsfrequenz von 70/min zu Blutdruckoszillationen, deren Amplitude A bei 24 mmHg und deren Frequenz bei ca. 0,08 Hz lag. Eine Interferenz zwischen Vorhof- und Kammeraktion kann hier als Erklärungsansatz nicht dienen.
Da die beim ventrikulär stimulierten Patienten **mit** retrograder Leitung auftretenden Blutdruckoszillationen an keine Schwebungsfrequenz als Taktgeber gebunden sind, scheinen diese mit einer Frequenz aufzutreten, in der selbst unter physiologischen Bedingungen eine sympathisch vermittelte Instabilität des arteriellen Blutdruckes bei 0,10 Hz zu beobachten ist. Mit einer durchschnittliche Frequenz von 0,11 Hz liegt die Durchschnittsfrequenz aller Blutdruckschwankungen, auftretend bei vorhandener retrograden Leitung, auffällig nah an dieser Resonanzfrequenz. Ähnlich wie bei hypertensiven Patienten (16,79) scheint ein erhöhter Sympathikotonus zu einer Verstärkung dieser LF-Variabilität des Blutdruckes zu führen, allerdings mit wahrscheinlich auch klinisch relevanten Amplituden A der Blutdruckoszillationen. Verantwortlich für dieses hämodynamische Verhalten beim Patienten mit und ohne retrograder Leitung scheint eine Erhöhung des Sympathikotonus zu sein. Die beschriebene Fehlregulationen des autonomen Nervensystems beim Patienten mit retrograder Leitung kommt möglicherweise auch beim Patienten ohne retrograder Leitung mit zum Tragen.
Beim Patienten **ohne** retrograder Leitung zeigt die zu beobachtende Blutdruckinstabilität das besondere Charakteristikum, dass das gesamte kardiovaskuläre System sich die Schwebungsfrequenz aus Vorhof- und Stimulationsfrequenz quasi als Taktgeber aufzwingen lässt und nicht etwa in der intrinsischen Frequenz der Mayer-Wellen schwingt. Um so näher aber die Blutdruckoszillationen in ihrer Schwebungsfrequenz der Frequenz der Mayer-Wellen kommen, um so mehr kommt die Rolle eines erhöhten Sympathikotonus auf den Vasotonus zum Tragen und um so größer ist ihre Amplitude der Blutdruckoszillationen.

2.2.) Erklärungsmodell

Angesichts der Beobachtung, dass bei Patienten ohne retrograder Leitung die oben beschriebenen Blutdruckschwankungen eindeutig auf dem Verhältnis von AA- zum RR-Intervall beruhen, verwundert zunächst die Tatsache, dass auch Patienten mit retrograder Leitung Schwingungsphänomene aufweisen, auch wenn diese einen anderen Charakter zeigen. Die auftretenden Schwankungen des mittleren arteriellen Blutdruckes weisen im Vergleich zu den Patienten ohne retrograde Leitung relativ hohe Amplituden auf. (Im Mittel 24,3 mmHg bei Patienten mit retrograder Leitung im Vergleich zu 15,44 mmHg bei solchen ohne retrograder Leitung) Die Frequenzen von 0.04 bis 0.27 mit einem Mittelwert bei 0,11 Hz sind hingegen relativ gering (im Gegensatz zu den Schwebungsfrequenzen bei den Patienten ohne retrograder Leitung: 0.035 bis 0.92 Hz bei einem Mittelwert von 0,36 Hz)
Eine eventuelle Genese durch Interferenz von Vorhof und Kammerfrequenz kann bei einer gegebenen retrograder Leitung als theoretischer Ansatz natürlich nicht dienen. In diesem Falle muss von anderen hämodynamischen Voraussetzungen ausgegangen werden, als bei Patienten ohne retrograder Leitung. Vorhof und Kammer schlagen nicht unabhängig voneinander mit jeweils einer eigenen Frequenz, sondern der Vorhof wird rückläufig von der Kammer aus erregt. Im ungünstigsten Fall kommt es dann zur Kontraktion gegen geschlossene AV-Klappen und zu einer unphysiologischen Stimulation von Rezeptoren des Sympathischen bzw. parasympathischen Nervensystems.
Bei Patienten mit ventrikuloatrialer Überleitung ist die Situation denkbar, dass der Vorhof, welcher normalerweise seinen Beitrag zur Füllung der Ventrikel während der Enddiastole leistet, gegen geschlossene AV-Klappen schlägt. Er entleert sich also eventuell retrograd in pulmonale bzw. systemische Venen, wo eine entsprechende Blutdruckerhöhung messbar sein kann. Die atrialen Druckverhältnisse führen nun möglicherweise mit sich, dass in einem Vorhof, welcher sich gegen geschlossene Klappen kontrahiert, bestimmte atriale Rezeptoren stimuliert werden, welche einen vorübergehenden oder dauerhaften vasodilativen Reflex auslösen (2).
Alicandri untersuchte 1978 an Hand eines Fallbeispieles die intraatrialen Druckverhältnisse und stellte fest, dass die Veränderungen des arteriellen Blutdruckes unter ventrikulärer Stimulation gebunden sind an das Auftreten von sogenannten Cannon-A-waves, gemessen im rechten Vorhof. Ein Abfall des systemischen arteriellen Blutdruckes wird in unmittelbarem zeitlichen Zusammenhang mit dem Auftreten dieser Cannon-A-waves beobachtet (2).
Auch Erlebacher et al. studierten die Druckverhältnisse im Vorhof und das davon abhängige hämodynamische Verhalten, indem sie die Cannon-A-waves untersuchten. Praktisch besteht diese in der Messung des pulmonalen Kapillardruckes, um damit den ventrikulär stimulierten Patienten auf das Vorhandensein von Cannon-A-waves zu überprüfen. Nach Erlebacher zeigen 10 von 13 Patienten mit Cannon-A-waves retrograde Leitung, hingegen nur 2 von 7 Patienten, die keine Cannon-A-waves aufweisen. Somit ist ein (nicht signifikanter) Trend zu einer Assoziation zwischen Cannon-A-waves und retrograder Leitung zu beobachten. Das Stroke Volumen fällt in beiden Patientengruppen immer dann ab, wenn von einem atrialen auf einen ventrikulären Modus umgestellt wurde. Jedoch findet sich ein Abfall des mittleren arteriellen

Blutdruckes nur bei den Patienten mit Cannon-A-waves. Dieser Blutdruckabfall bei Patienten mit Cannon-A-waves war also verursacht durch eine Inhibition des normalerweise auftretenden baroreflexvermittelten Anstieges des peripheren Widerstandes. Neben dem Verlust des atrialen Beitrages zum Cardiac Output ist auch ein atrial vermittelter vasodepressiver Reflex beteiligt am Zustandekommen des Blutdruckabfalls im rein ventrikulärem Stimulationsmodus VVI. In der Gruppe der Patienten mit Cannon-A-waves stieg der systemische, periphere Widerstand nur um 5%, wohingegen in der Gruppe der Patenten ohne Cannon-A-waves dieser um 23% anstieg. Somit ist die Schlussfolgerung erlaubt, dass die Hypotension bei ventrikulären Schrittmachermodi auf einen vasodepressiven Reflex zurückgeführt werden kann, welche seinerseits an das Auftretens von Cannon-A-waves gebunden ist. Obwohl ein ventrikulärer Stimulationsmodus an sich einen Abfall des Stroke Volumens bewirkt, tritt ein Blutdruckabfall erst bei der Anwesenheit von Cannon-A-waves auf, welche normale vaskuläre Reflexe inhibieren (19).
Naito et al. stellten ebenfalls fest, dass bei vorhandener retrograder Leitung zusätzlich zum Verlust des atrialen Beitrages ein "negativ atrial kick" existiert, welche eine regelrechte hämodynamische Regulation kompromittiert (60).
Die bis jetzt zitierten Erläuterungen zu den Druckverhältnissen im Vorhof bei Patienten mit retrograder Leitung erklären zwar mit einem möglicherweise auftretenden atrial vermittelten vasodepressiven Reflex einigermaßen suffizient den vergleichsweise niedrigen Blutdruck im Modus VVI und bei bestehender retrograder Leitung bzw. den Blutdruckabfall bei Umschalten in diesen Modus. Auch die vorliegende Studie zeigt für Patienten mit retrograder Leitung die niedrigsten Blutdruckwerte überhaupt. (Die Besprechung der Blutdruckdaten erfolgt im folgenden Kapitel).
Bei der Analyse definierter Frequenzbereiche fällt wiederum auf, dass bestimmte Frequenzbereiche in ihrem Energiegehalt über den Vergleichsmodus DDD dominieren. Entsprechend der beobachteten niedrigen Durchschnittsfrequenz der Schwingungen des Blutdruckes bei retrograder Leitung fallen hier jedoch lediglich die niederfrequenten Abschnitte ins Auge, während ab einer Frequenz von 0,20 Hz keine Unterschiede zum DDD-Modus bestehen. Bei einer Stimulationsfrequenz von 70/min zeigten die Frequenzbereiche 0,04 bis 0,10 Hz und 0,10 bis 0,20 Hz eine deutliche Zunahme ihrer spektralen Energie.
Da nun keine Schwebungsfrequenz wie beim Patienten ohne retrograder Leitung vorhanden ist, scheint das autonome Nervensystem, instabil durch eine unphysiologische Balance und Höhe von Sympathikotonus und Parasympathikotonus, in einer ihm immanenten Eigenschwingung zu oszillieren. Bei der Besprechung der physiologischen Blutdruckvariabilität im niederfrequenten Bereich ist vor allem auf die Bedeutung des Sympathikotonus hinzuweisen, wobei es bereits unter physiologischen Bedingungen über eine periodische, sympathisch regulierte Steuerung des Vasotonus zu einem Resonanzphänomen im Bereich von 0,10 Hz kommt. Da die beim ventrikulär stimulierten Patienten **mit** retrograder Leitung auftretenden Blutdruckschwankungen an keine Schwebungsfrequenz als Taktgeber gebunden sind, treten diese mit einer Frequenz auf, in der selbst der gesunde Organismus zu einer gewissen Instabilität neigt. Mit einer durchschnittliche Frequenz von 0,11 Hz ist die Durchschnittsfrequenz aller Blutdruckschwankungen, auftretend bei vorhandener retrograden Leitung, fast identisch mit dieser

Resonanzfrequenz. Ähnlich wie bei hypertensiven Patienten (16,79) führt ein erhöhter Sympathikotonus zu einer Verstärkung dieser LF-Variabilität des Blutdruckes mit klinisch relevanten Amplituden A der Blutdruckoszillationen.
Ein möglicher Erklärungsansatz besteht in der Annahme, dass ein oder beide Bestandteile des sympathisch/parasympathischen Systems in einer Art Eigenfrequenz schwingen, ausgelöst durch eine unphysiologische Stimulierung von Rezeptoren der atrialen A-Rezeptoren.
Prinzipiell ist davon auszugehen, dass die Mechanismen, welche die intrinsischen Schwingungen des Blutdruckes unter ventrikulärer Stimulation verstärken, auch beim Patienten ohne retrograder Leitung aktiv sind und die dort beschriebenen Schwebungsfrequenzen verstärken bzw. unterhalten. Letztlich sind wohl sowohl die unphysiologische Stimulation atrialer A-Rezeptoren als auch eine fehlerhafte Baromodulation mitverantwortlich für das oszillierende hämodynamische Verhalten des Blutdruckes bei Patienten mit retrograder Leitung unter VVI-Stimulation.

2.3.) Schrittmachersyndrom.

Alle vorgenannten Untersuchungen und Ergebnisse sollen im folgenden unter dem Aspekt des Schrittmachersyndroms diskutiert werden. Schüller wies darauf hin, dass das Schrittmacher-syndrom bei Patienten mit VVI-Schrittmacher und retrograder Leitung in bis zu 40% der Fälle beobachtet wird (77). Vier von zehn, also ebenfalls 40% der Patienten unserer Studie mit retrograder Leitung, wiesen die beschriebenen hochamplitudigen Blutdruckschwankungen auf. Dies legt einen Zusammenhang der Blutdruckfluktuationen mit dem Schrittmachersyndrom nahe, auch wenn in der vorliegenden Studie das subjektive Befinden als Kriterium aus mehreren Gründen nicht beurteilt wurde. Da die Patienten die Untersuchung wegen der Empfindlichkeit der Messeinheit nur im liegenden Zustand absolvieren konnten, waren subjektive Änderungen des Wohlbefindens nicht zu erwarten. Außerdem war es vor allem die im Protokoll vorgesehene Frequenzsteigerung, welche von vielen Patienten als erstes registriert wurde.
Auch Kenny et al. ordnen das Schrittmachersyndrom vor allem einer vorhandenen retrograden Leitung zu und machen vor allem eine fehlerhafte Kontraktion der Vorhöfe während der ventrikulären Systole gegen geschlossene AV-Klappen mit erhöhtem intraatrialen Druck und mit vermindertem Cardiac Output und Blutdruck dafür verantwortlich (41). Auch Schüller ordnet zum Großteil die Symptomatik des Schrittmachersyndroms intermediären Blutdruckabfällen zu (77). Dass diese intermediären Blutdruckabfälle rhythmisch und rezidivierend in Form der beschriebenen Blutdruckschwankungen auftreten können, ist ein durch diese Studie neu zu beleuchtender Aspekt des Schrittmachersyndromes.
Im Vergleich mit den Patienten ohne retrograder Leitung fällt auf, dass die periodischen Schwankungen des arteriellen Blutdruckes bei Patienten mit retrograder Leitung seltener auftreten. In der Literatur jedoch wird das Auftreten des Schrittmachersyndromes vor allem für Patienten mit retrograder Leitung beschrieben. Deshalb kann man von der These ausgehen, dass insbesondere Schwankungen des mittleren arteriellen Blutdruckes mit einer geringen Frequenz, also mit einer langen Dauer einer einzelnen Schwingungsphase und mit einer hohen Amplitude

in mmHg, zum Schrittmachersyndrom führen. Berücksichtigt man bei einer Stimulationsfrequenz von 70/min nur solche Patienten mit einer Schwingungsfrequenz unter 0,2 Hz, so resultiert für Patienten mit und ohne retrograder Leitung gleichermaßen eine Häufigkeit ihres Auftretens von 40%.
Was die Vorhersehbarkeit der Blutdruckschwankungen bei Patienten mit retrograder Leitung angeht, so sind weniger Aussagen möglich, als beim Patienten ohne retrograder Leitung. Man kann die zu erwartende Frequenz in relativer Nähe der Resonanzfrequenz 0,10 Hz erwarten, eine konkrete Erwartungsfrequenz wie im Falle der Schwebungsfrequenz kann nicht vorher bestimmt werden. Welche Frequenz F auftritt und ob sie überhaupt auftritt, hängt sehr von den individuellen Gegebenheiten eines Patienten ab, und hängt zusammen mit dem individuellen Aktivitätsmuster des autonomen Nervensystems und der Verfassung seiner einzelnen Komponenten. Es bleibt jedoch anzunehmen, dass insbesondere Patienten, die sich körperlichen Belastungen aussetzen, durch solche hämodynamischen Vorgänge stark kompromittiert werden und Symptome aus dem Kreis des Schrittmachersyndromes zeigen.

3.) Interferenz zwischen Stimulation und Eigenaktion während der Blutdruckfluktuationen unter VVI-Stimulation

3.1.) Erklärungsmodell

Bei immerhin 24% aller Patienten findet man bei einer Stimulationsfrequenz von 70/min (unabhängig von der retrograden Leitung) lange Phasen des Wechsels von Stimulation und Eigenaktion. Dieses Phänomen tritt eng gekoppelt und synchron mit o.e. Blutdruckoszillationen und ist Ausdruck derselben autonomen Fehlregulation.
Die vorliegenden Ergebnisse lassen vermuten, dass viele bisher noch unbeleuchtete Facetten des Schrittmachersyndroms durch oben beschriebene hämodynamische Vorgänge erklärt werden können.
Eine Voraussetzung für die Entstehung dieses Phänomens scheint unter anderem zu sein, dass Stimulationsfrequenz und intrinsische Eigenfrequenz relativ nahe beieinander liegen, wobei die Eigenfrequenz durch leichte Änderungen der Aktivität des sympathisch/parasympathischen Nervensystems wiederholt über die Schwelle der Stimulationsfrequenz steigt, um dann wieder abzufallen.
Es ist naheliegend, dass die Entstehungsursache für die Schwankungen des mittleren arteriellen Blutdruckes ebenfalls auf einer ständig und periodisch sich ändernden Aktivität von Sympathikus und Parasympathikus bzw. auf einem oszillierenden Verhältnis der beiden Komponenten beruht. Somit dient die Aktivität von Sympathikus und Parasympathikus zur Erklärung beider Phänomene; dem Schwingen des mittleren arteriellen Blutdruckes und dem Wechsel von Stimulation und Eigenaktion, die ja überdies gekoppelt auftreten. (Abbildung 46)
Mit anderen Worten: Immer wenn die sympathische Aktivität des autonomen Nervensystems eine positive Inotropie bzw. eine Widerstandserhöhung mit einem Blutdruckanstieg bewirkt, kommt es parallel auch zu einem positiv chronotropen Effekt mit Anstieg der Eigenfrequenz. Die Stimulation durch den Herzschrittmacher ist in diesem Augenblick inhibiert. In einem zweiten Abschnitt der Schwingung verhält es sich dann umgekehrt: Immer wenn die parasympathische Aktivität des autonomen Nervensystems eine negative Inotropie bzw. eine Widerstandserniedrigung mit einem Blutdruckabfall bedingt, kommt es gleichzeitig auch zu einem negativ chronotropen Effekt mit Abfall der Eigenfrequenz. Der Herzschrittmacher übernimmt mit seiner Demandfrequenz die Stimulation des Ventrikels.
Es kommt also zu periodischen Schwingungen nicht nur des mittleren arteriellen Blutdruckes (Inotropie), sondern auch der Vorhoffrequenz (Chronotropie). Damit ergibt sich unter Umständen die Situation, dass durch die intermittierende Steigerung der Vorhoffrequenz der Sinusknoten den Herzschrittmacher ablöst, um im zweiten Abschnitt einer solchen Schwingung nach einigen Schlägen, bei Abfall der Vorhoffrequenz, die Führung an den Herzschrittmacher zurückzugeben. Dieser Vorgang wiederholt sich genauso periodisch, wie die Oszillation des mittleren arteriellen Blutdruckes selbst.

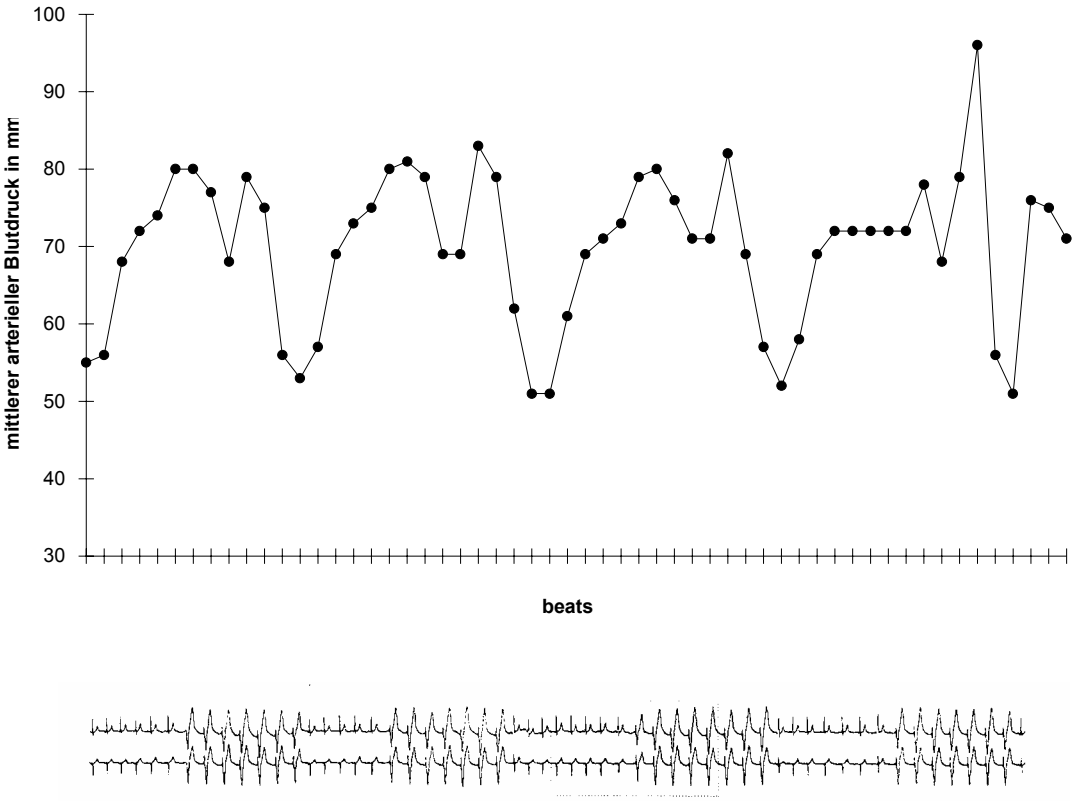


Abb. 46

Allerdings sind sich einige Voraussetzungen zu nennen, die für die Entstehungen solcher Schwankungen der Vorhoffrequenz mit intermittierender Übernahme der Kammerfrequenz sicherlich Vorbedingung sind:
a) ein funktionierender, reagibler Sinusknoten
b) und eine intakte AV-Überleitung.
Dies dürfte wohl der Grund sein, warum dieses Phänomen nur in ca. 24% der Fälle auftritt, denn gerade eine Störung des Sinusknotens und / oder des AV-Knotens ist ja in einer Vielzahl der Fälle der Grund für die Indikationsstellung für die Implantation eines Herzschrittmachers.
So dürften wohl nur Patienten mit intermittierenden Störungen dieser beiden Strukturen, also Patienten mit einer großteils regelrechten Funktion von Sinusknoten und AV-Knoten, dieses Phänomen zeigen. Patienten mit konstantem av-Block III können dieses Verhalten nicht aufweisen.

3.2.) Schrittmachersyndrom

Im Zusammenhang mit dem Auftreten des Schrittmachersyndromes schildert Alicandri das Fallbeispiel eines Patienten, welcher nach der Implantation eines VVI-Schrittmachers Schwindel und synkopale Ereignisse zeigte. In einer 24-Stunden-EKG-Aufzeichnung korrelierten diese

symptomatischen Phasen mit einem Wechsel des Sinusrhythmus und rechtsventrikulärer Stimulation. Zeitlich zusammenfallend wurde eine synchrone Fluktuation des invasiv gemessenen intraarteriellen Blutdruckes gemessen. Diese Blutdruckvariationen waren nicht abhängig von der Atmung und blieben auch dann noch zu beobachten, wenn der Patient in Inspirations- bzw. Expirationsstellung seinen Atem anhielt. Die Blutdruckveränderungen wurden eindeutig der phasischen Aktivität des Schrittmacher zugeordnet. Darüber hinaus wurde der Abfall des systemischen Blutdruckes in unmittelbarem zeitlichen Zusammenhang mit dem Auftreten von intravenös registrierten Cannon-A-waves beobachtet. Die durch das Einsetzen der ventrikulären Stimulation auftretende Hypotension war verbunden mit einer 14,9%-igen Reduktion des Cardiac Output und einem Fehlen des Anstieges des peripheren Widerstandes. Die beobachteten Fluktuationen des arteriellen Blutdruckes verschwanden, wenn die Stimulation des Schrittmachers inhibiert wurde durch eine schnellere Aktivität des Sinusknotens (durch Atropingabe bzw. körperliche Belastung)(2).

Alicandri stellt somit eine eindeutige Beziehung zwischen dem Auftreten von sich abwechselnder Stimulation und Eigenaktion (und den damit verbundenen Blutdruckfluktuationen) mit dem Schrittmachersyndrom her. An dieser Stelle sei noch einmal darauf hingewiesen, dass 24% aller untersuchter Patienten einen derartigen Wechsel zwischen Stimulation und Eigenaktion bei einer Stimulationsfrequenz von 70/min aufweisen. Möglicherweise trägt der Wechsel von Stimulation und Eigenaktion zu einer Verschlechterung des Wohlbefindens der Schrittmacherträger bei, wenn man bedenkt, dass es vor allem diese Situationen sind, die subjektiv von vielen Patienten wahrgenommen werden. Wiederholt sich dieser Vorgang mehrmals während einer Minute mitsamt den oben besprochenen hämodynamischen Umstellungen zwischen Stimulation und Eigenaktion, so mag hier ein weiterer Faktor des Schrittmachersyndromes begründet liegen.

Ernsthafte Symptome des Schrittmachersyndromes wie ein synkopales Ereignis dürften jedoch weniger durch das bloße Wechseln von Stimulation und Eigenaktion bedingt sein. Vielmehr dürften die schon eingehend diskutierten hämodynamischen Oszillationen diesem Phänomen und der auftretenden Symptomatik zugrunde liegen. Allerdings stellt die Auswertung von Langzeit-EKGs mit der gezielten Suche nach einer solchen Periodik ein geeignetes Verfahren dar, um zumindest einen Teil der vom Schrittmachersyndrom bedrohten Patienten zu erfassen. Nicht vergessen werden sollte jedoch der Umstand, dass auch ausgeprägte periodische Schwingungen des arteriellen Blutdruckes keineswegs zu einem Wechsel von Stimulation und Eigenaktion führen müssen. Es kann auch durchgehend ventrikuläre Stimulation bestehen.

Wenn vor allem Patienten mit reagiblem Sinusknoten und intakter AV-Überleitung von diesem Phänomen betroffen sind, so sind dies zumeist Patienten, die ihren Schrittmacher nur wegen intermittierender Rhythmusstörungen implantiert bekamen und deren Schrittmacher in der Regel inhibiert bleibt. Trotzdem mutet die Tatsache etwas paradox an, dass ausgerechnet relativ herzgesunde Patienten, zumindest in diesem Zusammenhang, vom Auftreten eines Schrittmachersyndromes bedroht sind.

An dieser Stelle muss der schon vielfach aus anderem Grunde erteilte Rat wiederholt werden, dass bei einem Patienten mit konstanten oder intermittierenden Erkrankungen des Sinusknoten einem Schrittmacher mit atrialer Stimulation (AAI oder DDD) der Vorzug gegeben werden sollte

(58). Bei einem Patienten mit AV-Blockierungen sollte immer ein Zweikammersystem den Vorrang erhalten (47).
Eine Möglichkeit zur Reduzierung des Auftretens des Schrittmachersyndromes stellt die adäquate Programmierung des Hysterese im VVI-Modus dar. Diese Option gewährleistet das Einsetzen einer rein ventrikulären Stimulation erst ab einem deutlich längerem Intervall (bezogen auf ein Stimulationsintervall). Somit könnte die Konkurrenzsituation zwischen Stimulationsfrequenz und Eigenfrequenz vermieden werden. Ob allerdings deren eigentliche Ursache, die hämodynamischen Oszillationen, damit entscheidend beeinflusst werden, bleibt allerdings fraglich und unwahrscheinlich.

4.) Diskussion der gemittelten Blutdruckdaten

4.1.) Blutdruck und Pulsamplitude im Vergleich VVI vs. DDD

Die Parameter systolischer bzw. mittlerer arterieller Blutdruck sind in einigen vorhergehenden Studien untersucht worden, um ein unterschiedliches hämodynamisches Verhalten bei Patienten mit Ein- bzw. Zweikammerschrittmacher herausstellen zu können. In der hier vorliegenden Untersuchung finden sich im Modus DDD verglichen mit dem Modus VVI für alle betrachteten Fälle signifikant höhere Blutdruckwerte. Diese Aussage gilt für alle drei Blutdruckqualitäten, also für den systolischen, diastolischen bzw. mittleren Blutdruck, sowie für alle drei Kammerstimulationsfrequenzen 70, 90 und 110/min.
Die Aussage, dass arterielle Blutdruckdaten in einem Zweikammermodus höhere Werte erreichen als in einem Einkammermodus, deckt sich mit Ergebnissen früherer Studien. Fananapazir et al. verglichen den Blutdruck eines Patientenkollektives mit kompletten av-Block (unter Ruhebedingungen) während asynchroner ventrikulärer Stimulation im VOO-Modus (Basisfrequenz 70/min) und während der atrial synchronisierten Stimulation im VAT-Modus. Die beiden erwähnten Stimulationsarten unterscheiden sich wie die Modi VVI und DDD in ihrer zeitlichen Koordination zum Vorhof. Der Modus VOO ist ein Einkammermodus, der die Vorhofaktion nicht berücksichtigt. Der Modus VAT ist wie der Modus DDD atrial synchronisiert. Im Einkammermodus VOO lag der mittlere arterielle Blutdruck bei 105 mm Hg, signifikant höher war der mittlere arterielle Blutdruck im Zweikammermodus mit 115 mm Hg (22). Wir ermittelten für alle untersuchten Patienten bei einer Stimulationsfrequenz von 70/min einen durchschnittlichen mittleren arteriellen Blutdruck von 92,2 mmHg für den VVI-Modus sowie von 103,0 mmHg für den DDD-Modus. Werden ausschließlich die Patienten herangezogen, die wie bei Fananapazir einen av-Block III. Grades aufweisen, erhalten wir einen durchschnittlichen mittleren arteriellen Blutdruck von 104,2 mmHg für den VVI-Modus sowie von 112,0 mmHg für den DDD-Modus. Diese Blutdruckwerte sind fast identisch mit den Ergebnissen der Fananapazir-Studie, und sind ein Beleg dafür, dass die peripher und nicht-invasiv gemessenen Werte für den mittleren Blutdruck den invasiv gemessenen relativ nahe kommen.

Boon et al. führten bei Patienten mit AV-Blockierungen bzw. SSS einen Langzeitvergleich des systolischen Blutdruckes zwischen dem DDD-Modus und dem VVI-Modus mittels 24-stündiger intraarterieller Blutdruckmessung durch. Wiederum zeigte der systolische Blutdruck der Patienten signifikant niedrigere Werte im Einkammermodus. (132,4 mm Hg (VVI) vs. 140,4 mm Hg (DDD)) Außerdem findet sich in der entsprechenden Studie auch ein Hinweis auf die größere Variabilität des Blutdruckes im VVI-Modus, auch werden Episoden der Hypotension beschrieben (10). Die entsprechenden Werte für den systolischen Blutdruck betrugen in unserer Studie 145,3 mmHg (VVI) bzw. 163,1 mmHg (DDD). Hier liegen die in dieser Studie registrierten Werte für den systolischen Blutdruck höher, entsprechend der Tatsache, dass bei der Ausbreitung der Pulswelle vom Zentrum in die Peripherie die Pulsamplitude zunimmt, also niedrigere diastolische und höhere systolische Blutdruckwerte registriert werden.

4.2.) Blutdruck und Pulsamplitude in Abhängigkeit einer retrograden Leitung

Das Vorhandensein einer ventriculoatrialen Überleitung (= retrograde Leitung) ist als wichtiger Einflussfaktor für das hämodynamische Verhalten während einer rein ventrikulären Stimulation im VVI-Modus anzusehen. Im Trend finden sich in unserer Untersuchung für alle genannten Blutdruckqualitäten niedrigere Werte bei Vorhandensein einer retrograden Leitung. Patienten ohne retrograde Leitung zeigen vergleichsweise höhere Blutdruckwerte.
Unter Berücksichtigung der Variable "retrograde Leitung" ergeben sich bei einem von Nishimura durchgeführten Vergleich des Blutdruckverhaltens zwischen dem Einkammermodus VVI und dem in der Untersuchung zuvor eingestellten Zweikammermodus DVI folgende Ergebnisse: Im Falle einer VVI-Stimulation weisen Patienten mit einer intakten ventrikuloatrialen Leitung einen wesentlich größeren Abfall des mittleren wie auch des systolischen Blutdruckes auf als diejenigen mit ventrikuloatrialer Dissoziation, also ohne retrograder Leitung. Sowohl systolischer Blutdruck als auch mittlerer arterieller Blutdruck waren während einer rein ventrikulären Stimulation geringer, wobei der Unterschied zum DVI-Modus zwar für Patienten mit ventrikuloatrialer Überleitung besonders deutlich, für Patienten ohne solche retrograde Leitung aber immerhin noch erkennbar war. Diese Ergebnisse gelten sowohl für Patienten in liegenden wie auch im stehenden Zustand (61).
Bei Patienten mit Sick-Sinus-Syndrom als Implantationsindikation zeigten unter rein ventrikulärer Stimulation diejenigen mit retrograder Leitung einen signifikant geringeren Cardiac Index als solche ohne retrograde Leitung (44).
Diese Aussagen decken sich im wesentlichen mit den Ergebnissen unserer Studie, die in Tabelle 15 noch einmal zusammengestellt werden.

Stimulations-frequenz		gemittelter Blutdruck im Modus DDD	gemittelter Blutdruck im Modus VVI bei keiner retrograden Leitung	gemittelter Blutdruck im Modus VVI bei vorhandener retrograden Leitung
	Sys	163,1	152,4	135,4
70/min	Dia	79,5	74,3	72,2
	Mit	103,0	94,8	88,6
	Sys	165,3	157,2	145,2
90/min	Dia	83,9	80,4	76,5
	Mit	106,2	99,7	93,3
	Sys	170,1	169,2	135,8
110/min	Dia	88,7	90,0	75,3
	Mit	111,1	110,3	90,7

Tab. 15 Übersicht Blutdrucke

Sys Systolischer Blutdruck in mmHg
Dia Diastolischer Blutdruck in mmHg
Mit Mittlerer Blutdruck in mmHg

4.3.) Aspekte zum Schrittmachersyndrom

Ein wichtiger kardialer Parameter ist in diesem Zusammenhang der Cardiac Output, dessen Verringerung am Zustandekommen des Schrittmachersyndroms im VVI-Modus möglicherweise beteiligt ist. Symptome, welche auf eine schrittmacherinduzierte fehlerhafte Hämodynamik zurückzuführen sind, lassen sich zwei großen Kategorien zuordnen. Entweder man beobachtet Zeichen eines verminderten Cardiac Output, wie Schwäche oder Schwindel, oder man trifft auf Symptome der Herzinsuffizienz, wie Dyspnoe, Orthopnoe oder praetibiale Oedeme. Tierversuche bestätigen, dass die Vorhofsystole einen Beitrag zur ventrikulären Füllung leistet und damit auch an einem ordnungsgemäßen Schluss der AV-Klappen beteiligt ist. Es wurden eine Reihe von Studien durchgeführt, welche den Cardiac Output zwischen normal synchronisierten atrioventrikulären Rhythmus (z.B. Sinusrhythmus, atriale Stimulation) und av-dissoziiertem Rhythmus vergleichen. (ideoventrikulärer Rhythmus, Vorhofflimmern, ventrikulärer Stimu-

lation). Die Verbesserung des Cardiac Output durch korrekten av-sequentielle Kontraktionsablauf lag, jeweils unter Ruhebedingungen, zwischen 10 und 35%. Optimal waren diese Ergebnisse bei einer av-Zeit von 100 ms bis 250 ms. Auch beim Vergleich zwischen atrialer und ventrikulärer Stimulation finden sich entsprechende Ergebnisse.
Bei einer Umprogrammierung ihres Schrittmachers von einem physiologischen auf einen ventrikulären Stimulationsmodus zeigen Patienten mit Schrittmachersyndrom neben einer Verminderung ihres Cardiac Output über einen ungenügenden Anstieg des peripheren Widerstandes einen signifikanten Abfall des peripheren Blutdruckes. Patienten ohne Schrittmachersyndrom zeigen in derselben Studie bei auch vermindertem Cardiac Output und jetzt signifikantem Anstieg des peripheren Widerstandes einen immerhin noch erkennbaren Abfall des peripheren Blutdruckes (91).
Bei der Diskussion um Fallbeispiele von Patienten, die im VVI-Modus Beinahe Synkopen und Blutdruckabfälle zeigten, wird die Bedeutung eines verringerten Cardiac Output relativiert. Zwar wird der Rückgang des Cardiac Output um 15% unter ventrikulären Stimulationsbedingungen nicht angezweifelt; auch wird die Erklärung dieses Defizits akzeptiert, dass durch den Verlust der AV-Synchronizität derjenige atriale Anteile verloren geht, welcher physiologischerweise zur Füllung der Ventrikel beiträgt. Allerdings muss man bedenken, dass der Abfall des Cardiac Output allein nicht ausreicht, um auch einen Abfall des systemischen Blutdruckes zu erklären. Auch beinhaltet der atriale Beitrag zum Cardiac Output keine konstante Größe, sie ist vielmehr abhängig von Herzfrequenz, myokardialer Funktion oder von Klappenfunktionsstörungen. Wichtig ist die Feststellung, dass eine Variation des Cardiac Output in solch verhältnismäßig kleinem Ausmaß, wie man sie der Vorhofsystole zuschreiben könnte, keine Auswirkungen auf den arteriellen Blutdruck haben dürfte. Selbst eine Reduktion des Cardiac Output von 25 bis 30% wird normalerweise von kompensatorischen kardiovaskulären Reflexen ausgeglichen. Die Hypotonie nach Einsetzen der ventrikulären Stimulation wird weniger auf eine Reduktion des Cardiac Output, als vielmehr auf das Fehlen der physiologischen kompensatorischen Regulation des peripheren Widerstandes zurückgeführt (2).
Es geht also im folgenden darum, das beschriebene Verhalten des peripheren Widerstandes zu erklären. Das Fehlen eines kompensatorischen Anstieges des peripheren Widerstandes beruht eventuell auf einem Reflex, der durch atriale Dehnung entsteht. Hierbei wird von der (vereinfachten) Hypothese ausgegangen, dass der periphere Widerstand bzw. der Blutdruck durch das Gegenspiel zweier Reflexe reguliert wird: Zum einen durch den Barorezeptorenreflex, welcher einer Reduktion des Cardiac Output bzw. des Blutdruckes durch Vasokonstriktion und damit Erhöhung des peripheren Widerstandes entgegen zu steuern versucht. Zum andern durch einen vasodilativen Reflex, welcher aus einer Stimulation atrialer A-Rezeptoren resultiert und den peripheren Widerstand reduziert. Für das Entstehen eines Blutdruckabfalles unter rein ventrikulärer Stimulation werden fehlgesteuerte kardiovaskuläre Reflexe verantwortlich gemacht. Der symptomatische Blutdruckabfall beruht auf einem paradoxem Abfall bzw. auf dem Unverändertbleiben des peripherem Widerstandes, obwohl dieser sinnvollerweise zum Ausgleich eines verminderten Cardiac Output eigentlich gesteigert werden müsste, um den Blutdruck stabil zu halten. Dabei sind die von den atrialen Dehnungsrezeptoren ausgehenden

Reflexe verantwortlich für eine im Blutdruckverhalten unsinnige Reduktion des peripheren Widerstandes, wo eigentlich eine durch den Barorezeptorenreflex vermittelte Vasokonstriktion als Antwort auf ein vermindertes Cardiac-Output unter ventrikulärer Stimulation stattfinden müsste. Das Fehlen eines kompensatorischen Anstieges des peripheren Widerstandes wird von Alicandri durch das Dominieren eines vasodilativen Reflex über den Barorezeptorenreflex erklärt, wobei der vasodilative Reflex mit der Erregung von atrialen Dehnungsrezeptoren durch plötzliche Vorhofdehnung begründet wird.
Wesentlich ist die Feststellung, dass das paradoxe Fehlen der Erhöhung des peripheren Widerstandes nicht mit einem pathologischen Ausfall des Barorezeptorenreflexes erklärt werden kann. Eigens bei betreffenden Patienten durchgeführte Valsavamanöver zeigten eine physiologische Reaktion ihres Blutdruckes und damit einen intakten Barorezeptorenreflex. Damit richtet sich das Augenmerk vermehrt auf den atrial vermittelten Reflex und die Annahme, dass dieser für das Verhalten des peripheren Widerstandes verantwortlich zu machen ist.
Eine besondere Bedeutung gewinnen die bis jetzt angestellten Überlegungen insbesondere bei Patienten unter rein ventrikulärer Stimulation, welche eine retrograde Leitung aufweisen. Bei Patienten mit ventrikuloatrialer Überleitung ist die Situation denkbar, dass der Vorhof, welche normalerweise seinen Beitrag zur Füllung der Ventrikel während der Enddiastole leistet, gegen geschlossene AV-Klappen schlägt. Er entleert sich also eventuell retrograd in pulmonale bzw. systemische Venen, wo eine entsprechende Blutdruckerhöhung messbar sein kann (2). Die atrialen Druckverhältnisse führen nun mit sich, dass in einem Vorhof, welcher sich gegen geschlossene Klappen kontrahiert, bestimmte atriale Rezeptoren stimuliert werden, welche einen vorübergehenden oder dauerhaften vasodilativen Reflex auslösen.
Alicandri beobachtete den Abfall des systemischen arteriellen Blutdruckes in unmittelbarem zeitlichen Zusammenhang mit dem Auftreten von Cannon-A-waves beobachtet (2). Auch auf die Studie von Erlebacher wurde bereits hingewiesen, welche das Auftreten von Cannon-A-waves vor allem bei Patienten mit retrograder Leitung beschreibt. Das Stroke Volumen fällt sowohl bei Patienten mit als auch ohne Cannon-A-waves immer dann ab, wenn von einem atrialen auf einen ventrikulären Modus umgestellt wurde. Jedoch findet sich ein Abfall des mittleren arteriellen Blutdruckes nur bei den Patienten mit Cannon-A-waves. Dieser Blutdruckabfall bei Patienten mit Cannon-A-waves war also verursacht durch eine Inhibition des normalerweise auftretenden baroreflexvermittelten Anstieges des peripheren Widerstandes. Neben dem Verlust des atrialen Beitrages zum Cardiac Output ist auch ein atrial vermittelter vasodepressiver Reflex beteiligt am Zustandekommen des Blutdruckabfalls im rein ventrikulärem Stimulationsmodus VVI. In der Gruppe der Patienten mit Cannon-A-waves stieg der systemische, periphere Widerstand nur um 5%, wohingegen in der Gruppe der Patenten ohne Cannon-A-waves dieser um 23% anstieg. Somit ist die Schlussfolgerung erlaubt, dass die Hypotension bei ventrikulären Schrittmachermodi auf einen vasodepressiven Reflex zurückgeführt werden kann, welche seinerseits an das Auftretens von Cannon-A-waves gebunden ist. Obwohl ein ventrikulärer Stimulationsmodus an sich einen Abfall des Stroke-Volumes bewirkt, tritt ein Blutdruckabfall erst bei der Anwesenheit von Cannon-A-waves auf, welche normale vaskuläre Reflexe inhibieren (19).

Auf die Bedeutung der retrograden Leitung weist auch eine Fallstudie von Johnson hin: Bei einem Patienten kam es auf Grund der bei ihm vorhandenen retrograden Leitung zu einer ständigen Überlagerung von atrialer und ventrikulärer Systole. Somit fehlte in jedem Herzzyklus auch der atriale Beitrag zum linksventrikulären enddiastolischen Volumen. Auch das Auftreten von Cannon-A-waves im linken Vorhof verbunden mit einem Anstieg des mittleren pulmonalen venösen Blutdruckes wurde gezeigt. Im Zusammenhang mit der Entstehung des Schrittmachersyndromes wird auf die Möglichkeit hingewiesen, dass bedingt durch den Vorgang der retrograden Leitung der Sinusrhythmus vollständig unterdrückt werden kann. Dies geschieht durch die rückwärtige Erregung, so dass der Vorhof jeweils in seinen Refraktärzustand zurück versetzt wird. Die Konsequenz einer rein ventrikulären Stimulation besteht im ungünstigen Fall nicht nur aus einer Verminderung des Cardiac-Output, sondern auch in einer ventrikulären Dauerstimulation (5,6,36).

Als wesentlichen Aussagen zum Schrittmachersyndrom lassen sich zusammenfassen: Die Symptomatik des Schrittmachersyndroms wird auf einen intermediären Blutdruckabfall zurückgeführt. Dieser wird ausgelöst durch eine Fehlreaktion des autonomen Nervensystems, die ihrerseits von verschiedenen Faktoren abhängig ist. Im Mittelpunkt steht eine zeitlich nicht koordinierte Kontraktion von Vorhof und Ventrikel. Treffen atriale und ventrikuläre Kontraktion zusammen und sind währenddessen die AV-Kappen geschlossen, so kommt es zu einem im physiologischen Kontraktionsablauf nicht vorhandenen atrialen Druckanstieg. Dieser Druck-anstieg ist als sogenannte Cannon-A-waves in den pulmonalen und systemischen Venen messbar. Ein plötzliches Ansteigen des intraatrialen Druckes durch dieses Zusammentreffen von atrialer und ventrikulärer Kontraktion kann eine systemische hypotensive Reaktion auslösen. Besonders häufig wird dieses hämodynamische Verhalten bei 1:1-retrograder Überleitung beobachtet An dieser Stelle sei auf die Häufigkeit des Schrittmachersyndromes hingewiesen, das bei Patienten mit VVI-Schrittmacher und retrograder Leitung in bis zu 40% der Fälle beobachtet wird. Die Häufigkeit der retrograden Leitung wird in Abhängigkeit von der bestehenden Rhythmusstörung angegeben: AV-Block III: 15% , AV-Block II: 20-36%, SSS: 70% (77).

Mehrfach wird darauf hingewiesen, dass bei Sinusknotenerkrankungen ein Schrittmacher mit atrialer Stimulation verwendet werden sollte (AAI oder DDD). Patienten mit AV-Block als Schrittmacherindikation sollte immer einem Zweikammerschrittmacher der Vorzug gegeben werden (72).

Bei Patienten mit Sick-Sinus-Syndrom als Implantationsindikation führte die Umstellung ihres Schrittmachers auf rein ventrikuläre Stimulation neben klinischen Symptomen wie Übelkeit oder Schwindel zu einem Abfall des Blutdruckes. Dabei ist das Auftreten der Symptome gleichermaßen wie die Kompensation des Blutdruckabfalles abhängig vom Ausmaß einer baroreflexvermittelten Antwort des vegetativen Nervensystems (37).

5.) Ausblick

Die physiologische (=av-sequentielle) Stimulation passt die Herzfrequenz den metabolischen Erfordernissen des Organismus an und gewährleistet eine normale Synchronisation der atrialen mit der ventrikulären Kontraktion. Gegenwärtig wird dies am ehesten erreicht durch die av-sequentiellen Zweikammersysteme, welche eine kardiale Anpassung an die physiologischen Bedürfnisse, eine regelrechte Funktion des Sinusknotens vorausgesetzt, ermöglichen können (7). Der Vorteil "physiologischer" Schrittmacher liegt in der Gewährleistung eines physiologischen Kontraktionsablaufes mit koordinierter atrialer und ventrikulärer Systole. Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens des Schrittmachersyndromes mit z.B. Atemnot, Schwindel oder Synkope wird hierdurch reduziert. Ihr Nachteil besteht zum einem in den höheren Kosten, zum anderen in der möglichen Auslösung schrittmacherinduzierter Tachykardien (72). Weitere Nachteile sind atriale Sensing-Probleme und zeitaufwendigere Schrittmacherkontrollen (25). Steht keines dieser Kriterien gegen die Auswahl eines Zweikammersystems, sollte angesichts der hier vorliegenden Erkenntnisse der Blutdruckinstabilität im VVI-Modus und der Häufigkeit ihres Auftretens die Anwendung des VVI-Modus (außer bei der Bradyarrhythmia absoluta) eigentlich obsolet sein, insbesondere für die Indikationen SSS und AV-Blockierungen.
In Anbetracht der technischen Schwierigkeiten, welche bei der Implantation von Zweikammer-systemen, zumeist wegen Stabilitätsproblemen der atrialen Sonde auftreten, bietet sich der Gebrauch von frequenzadaptiven Einkammersystemen an. Diese Systeme scheinen den hämodynamischen Effekten der Zweikammersysteme näher zu kommen als einfache VVI-Systeme (7). Für Träger eines VVIR-Schrittmacher gelten wohl im Ruhezustand dieselben Aussagen zum Schrittmachersyndrom wie beim VVI-Modus. Bei Patienten mit SSS, für die der Modus VVIR häufig gewählt wird, erfolgt die Einstellung ihres Schrittmachers oft derart, dass die ventrikuläre Stimulation in Ruhe inhibiert ist und bei Belastung frequenzadaptiert stimuliert wird. Dies führt möglicherweise zum Auftreten des Schrittmachersyndromes, wenn es beim Einsetzen der ventrikulären Stimulation zum Auftreten einer retrograden Leitung kommt (50). Aber es wurden auch Synkopen von VVIR-stimulierten Patienten ohne retrograder Leitung berichtet (90).
Aus unserer Sicht bestehen gegen frequenzadaptive Systeme zusätzlich zumindest theoretische Einwände, da sie im Falle einer nicht vorhandenen retrograden Leitung mit Interferenzproblemen zwischen intrinsischer Vorhoffrequenz und stimulierter Kammerfrequenz verbunden wären (sofern sie nicht bei Bradyarrhythmia absoluta eingesetzt werden.) Es könnte theoretisch passieren, dass das Ziel solcher Systeme nicht erreicht wird, nämlich das Herz möglichst mit einer Frequenz schlagen zu lassen, welche der Körper physiologischerweise selbst wählen würde, wenn er dazu in der Lage wäre. Eventuell ergibt sich die Situation, dass sich bei relativ guter, aber eben nicht exakter Annäherung von atrialer und ventrikulärer Frequenz eine sehr niedrige Schwebungsfrequenz mit ausgeprägten und langsamer Blutdruckschwingungen

resultiert. Auch bei vorhandener retrograder Leitung bleibt bei VVIR-Systemen das Problem des Verlustes des atrialen Beitrages und eventueller atrial bedingter systemischer Reflexe bestehen.
Grundsätzlich sollte für alle Träger eines Einkammerschrittmacher zumindest theoretisch die Nachrüstung auf ein physiologisches Zweikammersystem erwogen werden, insbesondere dann, wenn die Patienten im Sinne eines Schrittmachersyndromes symptomatisch werden. Da die Symptome eines Schrittmachersyndromes zum Teil denen einer Schrittmacherfehlfunktion ähneln, sollte deren Ausschluss einer weiterführenden Untersuchung vorangehen. Neben der korrekten Indikationsstellung müssen dabei sowohl die Kosten einer solchen Aufrüstung als auch die operationstechnischen Aspekte berücksichtigt werden. Ein Zweiteingriff wäre verbunden mit einem erhöhten Infektionsrisiko, des weiteren kann das Passieren der liegenden ventrikulären Sonde mit einer neuen atrialen Sonde Schwierigkeiten bereiten (86).
Vor der Implantation eines Schrittmachers sind kaum charakteristische Kriterien auszumachen, welche für einen bestimmten Patienten die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Schrittmachersyndromes vorhersagen ließen. Es ist unabhängig von Geschlecht und tritt bei Patienten mit morphologisch gesundem Herzen ebenso wie bei kardialen Grunderkrankungen auf (82). Es tritt bei vorhandener wie bei fehlender retrograder Leitung auf und es kann jederzeit auftreten (2,5,6,61,73). Das Auftreten einer retrograden Leitung kann nur mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Art der Rhythmusstörung angegeben werden (s.o.). Nach den Ergebnissen dieser Studie kann jede Form einer intakten Vorhoftätigkeit die Implantation eines VVI-Systems wegen der Gefahr der resultierenden Blutdruckinstabilität und des Schrittmachersyndromes nur bedenklich erscheinen lassen. Trotz zahlreicher Bedenken, die in vielerlei Hinsicht gegen den VVI-Modus bestehen, stellt er den weltweit am meisten implantierten Modus überhaupt dar (82).

VII Literatur

1.) Akselrod S, Gordon D, Maywed JB et al. Hemodynamic regulation: Investigation by spectral analysis. Am J Physiol (1985) 249:H867-75

2.) Alicandri C, Fouad FM, Tarazi RC et al. Three cases of hypotension and syncope with ventricular pacing: possible role of atrial reflexes. Am J Cardiol 1978 Jul;42(1):137-42

3.) Andreas S, Sold G, Werner GS et al. [Doppler echocardiography determination of systolic and diastolic function in sequential and ventricular stimulation] Dopplerechokardiographische Bestimmung der systolischen und diastolischen Funktion bei sequentieller und ventrikularer Stimulation. Z Kardiol (1990 Dec) 79(12):858-64 (Published in German)

4.) Arakawa M, Goto F. Power spectral analysis of heart rate and blood pressure variability in lumbar epidural anaesthesia. Can J Anaesth (1994 Aug) 41(8):480-7

5.) Ausubel K, Boal BH, Furman S. Pacemaker syndrome: definition and evaluation. Cardiol Clin 1985 Nov;3(4):587-94

6.) Ausubel K, Furman S. The pacemaker syndrome. Ann Intern Med (1985 Sep) 103(3):420-9

7.) Baig MW, Perrins EJ. The hemodynamic of cardiac pacing: clinical and physiological aspekts. Progress in Cardiovascular Diseases (Mar/Apr 1991) XXXIII 5:283-98

8.) Bendat JS, Piersol AG. Random Data: Analysis and Measurement Procedures, John Wiley and Sons, New York (1986)

9.) Bergbauer M, Sabin G. [Long-term hemodynamic results of bifocal pacemaker stimulation] Hamodynamische Langzeitresultate der bifokalen Schrittmacherstimulation. Dtsch Med Wochenschr 1983 Apr 8;108(14):545-9

10.) Boon NA, Frew AJ, Johnston JA et al. A comparison of symptoms and intra-arterial ambulatory blood pressure during long term dual chamber atrioventricular synchronous (DDD) and ventricular demand (VVI) pacing. Br Heart J 1987 Jul;58(1):34-9

11.) van de Borne P, Schintgen M, Niset G et al. Does cardiac denervation affect the short-term blood pressure variability in humans? J Hypertens (1994 Dec) 12(12):1395-403

12.) Camilo V, Correia-Cunha J, Rosario E et al. Pacemaker sysndrome. Alternativ therapeutic options. Pace (1987) 10:655

13.) Cohen SI, Frank HA. Preservation of active atrial transport: An important clinical consideration in cardiac pacing. Chest (1982) 81:51-54

14.) Curtis JJ, Madigan NP, Whiting RB et al. Clinical experience with permanent atrioventricular sequential pacing. Ann Thorac Surg (1981 Aug) 32(2):179-87

15.) Dimier-David L, Billon N, Costagliola D et al. Reproducibility of non-invasive measurement and of short-term variability of blood pressure and heart rate in healthy volunteers. Br J Clin Pharmacol (1994 Aug) 38(2):109-15

16.) Duprez DA, deSutter JH, deBuyzere et al. Renin-angiotensin-aldosteron system, RR intervall, and blood pressure variability during postural changes in borderline arterial hypertension. Am J Hypertens (1995 Jul) 8(7):683-8

17.) Ellenbogen KA, Thames MD, Mohanty PK. New insights into pacemaker syndrome gained from hemodynamic, humoral and vascular responses during ventriculo-atrial pacing. Am J Cardiol (1990 Jan 1) 65(1):53-9

18.) Erbel R: Pacemaker syndrome. Am J Cardiol (1979) 44:771-2

19.) Erlebacher JA, Danner RL, Stelzer PE. Hypotension with ventricular pacing: An atrial vasodepressor reflex in human beings. JACC (1984 Sep) Vol 4(3) 550-5

20.) Erne P, Raine AE, Burgisser E et al. Paradoxical inhibition of atrial natriuretic peptide release during pacing-induced hypotension. Clin Sci 1987 Nov;73(5):459-62

21.) Faerstrand S, Breivik K, Ohm O-J. Assessment of work capacity and the relationship between rate response and exercise tolerance associated with activity-sensing rate-responsive ventricular pacing. Pace (1987) 10:1277-90

22.) Fananapazir L, Srinivas V, Bennett DH. Comparison of resting hemodynamic indicis and exercise performance during atrial synchronized and asynchronous ventricular pacing. Pace (1983 Apr) 6(1):202-209

23.) Frey AW. Die Spektralanalyse der Schlag zu Schlag Variation von Blutdruck und Herzfrequenz und ihre klinische Anwendung zur nichtinvasiven Untersuchung der autonomen Kreislaufregulation. Habilitationsschrift, LMU München (1993)

24.) Frey AW, Haufe MC, Lehr AK, Eichinger W, Dieterich HA, Theisen K. Continuous noninvasive measurement of finger artery pressure versus invasive blood pressure measurement - Discussion of changes in simultaneously registered pressure curves after Nitroglycerin sublingual. In: Rüddel H., Curio I. eds., Noninvasive continuous blood pressure measurement, Peter Lang, Frankfurt (1991)

25.) Frielingsdorf J, Gerber AE, Hess OM. Importance of maintained atrio-ventricular synchrony in patients with pacemakers. Eur Heart J (1994 Oct) 15(10):1431-40

26.) Gesell RA: Auricular systole and its relation to ventricular output. Am J Physiol (1911) 29:32-63

27.) Ghio S, Marinoni G, Broglia P et al. [Hemodynamic benefits of sequential atrioventricular pacing] Beneficio emodinamico della stimolazione sequenziale atrio-ventricolare. G Ital Cardiol (1991 Sep) 21(9):957-64 (Published in Italian)

28.) Girard A, Laude D, Elghozi JL. [Reproducibility of short-term variability indicators of blood pressure]. Reproductibilite des indices de variabilite tensionelle a court time. Arch Mal Coeur Vaiss (1994 Aug) 87(8):1079-82

29.) Girard A, Meilhac B, Mounier-Vehier C et al. Effects of beta-adrenergic blockade on short-term variability of blood pressure and heart rate in essential hypertension. Clin Exp Hypertens (1995 Jan-Feb) 17(1-2):15-27

30.) Haas JM, Strait GB. Pacemaker-induced cardiovascular failure. Am J Cardiology (1974) 33:295-299

31.) Hayes DL, Furman S. Atrio-ventricular and venriculoatrial conduction times in patients undergoing pacemaker implant. Pace (1983) 6:38-46

32.) Hedman AE, Hartikainen JE, Tahvanainen KU et al. Power spectral analysis of heart rate and blood pressure variability in unaesthesized dogs. Acta Physiol Scand (1992) 146(2):155-64

33.) Imholz BPM, van Montfrans GA, Settels JJ, van der Hoeven GMA, Karemaker JM, Wieling W. Continuous noninvasive blood pressre monitoring: Reliability of Finapres device during the Valsalva manoevre. Cardiovasc. Res. (1988) 22:390-397

34.) Inoue K, Mikaye S, Kumashiro M et al. Power spectral analysis of blood pressure variability in traumatic quadriplegic humans. Am J Physiol (1991 Mar) 260(3Pt2):H842-7

35.) Japundzic N, Grichois ML, Zitoun P et al. Spectral analysis of blood pressure and heart rate in conscious rats: effects of autonomic blockers. J Auton Nerv Syst (1990 Jun) 30(2):91-100

36.) Johnson AD, Laiken SL, Engler RL. Hemodynamic compromise associated with ventriculoatrial conduction following transvenous pacemaker placement. Am J Med (1978 Jul) 65(1):75-9

37.) Jones RI, Cashman PM , Hornung RS et al. Ambulatory blood pressure and assessment of pacemaker function. Br Heart J 1986 May;55(5):462-8

38.) Jordaens L, de Backer G, Clement DL. Physiologic pacing in the elderly. Effects on exercise capacity and exercise-induced arrhythmias. Jpn Heart J (1988 Jan) 29(1):35-44

39.) Kappenberger L, Gloor HO, Babotai I et al. Hemodynamic effects of atrial synchronization in acute and long-term ventricular pacing. Pace (1982 Sep) 5 5: 639-645

40.) Kardos A, Rudas L, Gingl Z et al. The mechanism of blood pressure variability. Study in patients with fixed ventricular pacemaker rhythm. Eur Heart J 1995 Apr;16(4):545-52

41.) Kenny RA, Sutton R. Pacemaker syndrome. Br Medical J (1986 Oct) 293: 902-3.

42.) Kikis D, Esser H. [Hemodynamics in ventricular and atrioventricular sequential stimulation in patients with bradycardia arrhythmias. Is differentiated stimulation meaningful?] - Hamodynamik bei ventrikularer und atrioventrikularer sequentieller Stimulation bei Patienten mit bradykarden Rhythmusstorungen. Ist eine differenzierte Stimulation sinnvoll? Dtsch Med Wochenschr 1983 Apr 8;108(14):532-7

43.) Klementowicz P, Ausubel K, Furman S. The dynamic nature of ventriculoatrial conduction. Pace (1986) 9:1050-4

44.) Kolk R, Samarutel J, Vali J. Atrial versus ventricular pacing in sick sinus syndrome: the role of retrograde ventriculoatrial conduction. Ann Chir Gynaecol (1994) 83(3):220-4

45.) Kristensson BE, Arnman K, Ryden L. The haemodynamic importance of atrioventricular synchrony and rate increase at rest and during exercise. Eur Heart J 1985 Sep;6(9):773-8

46.) Kristensson BE, Arnman K, Smedgard P. Physiological versus single-rate ventricular pacing: A double blind cross-over studie. Pace 1985 Feb;8:73-84

47.) Kruse I, Arnman K, Conradson et al. A comparison of the acute and long-term hemodynamic effekts of ventricular inhibited and atrial synchronous ventricular inhibited pacing. Circulation (1982) 65(5):846-55

48.) Langewouters G, de Wit B, van der Hoeven G Feasibility of continuous noninvasive 24h ambulatory measurement of finger arterial blood pressure with Portapres. J Hypertension. (1990) 8 (S3): 87

49.) Leman RB, Kratz JM. Radionuclide evaluation of dual chamber pacing: comparison between variable AV intervals and ventricular pacing. Pacing Clin Electrophysiol (1985 May) 8(3 Pt 1):408-14

50.) Liebert HP, O'Donoghue S, Tullner WF et al. Pacemaker syndome in aktivity-response VVI pacing. Am J Cardiol (1989) 64:124-6

51.) Macor F, Fagard R, Vanhaecke J et al. Respiratory-related blood pressure variability in patients after heart transplantation. L Appl Physiol (1994 May) 76(5):1961-2

52.) Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular Neural Regulation Explored in the Frequency Domain. Circulation (1991) 84, 482-492

53.) Markewitz A, Schad N, Hemmer W et al. What is the most appropriate stimulation mode in patients with sinus node dysfunction? Pacing Clin Electrophysiol (1986 Nov) 9(6 Pt 2):1115-20

54.) van Mechelen R, Hagemeijer F: Atrio-ventricular and ventriculo-atrial conduction in patients with symptomatic sinus node dysfunction. Cardiac Pacing (Eds. Steinbach K et al) Steinkopff Verlag, Darmstadt (1983) 121

55.) McMeekin JD, Lautner D, Hanson S et al. Importance of heart rate response during exercise in patients using atrioventricular synchronous and ventricular pacemakers. Pacing Clin Electrophysiol 1990 Jan;13(1):59-68

56.) Minarik T, Stipal R. Noninvasive evaluation of hemodynamics in changes in the atrioventricular intervall in patients with dual-chamber pacemakers. Vnitr Lek (1992 Jan) 38(1):14-20

57.) Mitsui T, Hori M, Suma K et al: The "pacemaking syndrome" (abstract). Proceedings of the Eighth Annual International Conference on Medical and Biological Engineering (Ed. Jakobs JE). Association for the Advancement of Medical Instrumentation, Chicago (1969) 29:3

58.) Mitsuoka T, Kenny RA, Yeung TA et al. Benefits of dual chamber pacing in sick sinus syndrome. Br Heart J (1988) 60:338-47.

59.) Mohan JC, Sethi KK, Arora R et al. Comparative evaluation of left ventricular funktion in sick sinus syndrome on different long-term modes. Indian Heart J (1994 Nov/Dec) 46(6):303-6

60.) Naito M, Dreifus LS, David D et al. Reevaluationof the role of atrial systole to cardiac haemodynamics: Evidence for pulmonary venous regurgitation during abnormal atrioventricular sequencing. Am Heart J (1983) 105:295-302

61.) Nishimura RA, Gersh BJ, Vlietstra RE et al. Hemodynamic and symtomatic consequences of ventricular pacing. Pace (1982 Dec) 5:903-10

62.) Nordlander R, Hedman A. Hemodynamics and exercise capacity during pacemaker stimulation. Herz (1991 Jun) 16(3):149-57

63.) Omboni S, Parati G, Frattola A et al. Spectral and sequence analysis of finger blood pressure variability. Comparison with analysis of intra-arterial recordings. Hypertension (1993 Jul) 22(1):26-33

64.) Parati G, Casadei R, Gropelli A, Di Rienzo M, Mancia G. Comparison of finger and intraarterial blood pressure monitoring in rest and during laboratory tests. Hypertension (1989) 13: 647-655

65.) Pavlovic SU, Kocovic D, Djordjevic M et al.The etiology of syncope in pacemaker patients. PACE Pacing Clin Electrophysiol 1991 Dec;14(12):2086-91

66.) Pearson AC, Janosik DL, Redd RM et al. Hemodynamic benefit of atrioventricular synchrony: prediction from baseline Doppler-echocardiographic variables. J Am Coll Cardiol (1989 Jun) 13(7):1613-21

67.) Pehrson SK, Hjemdhal P, Nordlander R et al. A comparison of sympathoadrenal activity and cardiac performance at rest and during exercise in patients with ventricular demand or atrial synchronous pacing. Br Heart J (1988) 60:212-21

68.) Perrins EJ, Morley CA, Chan SL et al. Randomized controlled trial of physiological and ventricular pacing. Br Heart J (1983) 50:112-7

69.) Reiter MJ, Hindman MC. Hemodynamic effects of acute atrioventricular sequential pacing in patients with left ventricular dysfunction. Am J Cardiol (1982 Mar) 49(4):687-92

70.) Rediker DE, Eagle KA, Homma S et al. Clinical and hemodynamic comparison of VVI versus DDD pacing in patients with DDD pacemakers. Am J Cardiol 1988 Feb 1;61(4):323-9

71.) Rimoldi O, Pierini S, Ferrari A et al. Analysis of the short-term oscillations of R-R and arterial pressure in conscious dogs. Am J Physiol (1990a) 258:H967-76

72.) Rosengarten MD, Chiu RC. Artificial cardiac stimulation: a current view of physiologic pacemakers. Can Med Assoc J 1983 Jun 15;128(12):1377-81

73.) Rosenquist M, Brandt J ,Schüller H. Atrial versus ventricular pacing in sinus node disease. A treatment comparison studie. Am Heart J (1986) 111:292-97

74.) Saul JP, Albrecht P, Berger RD et al. Analysis of long term heart rate variability: methods, 1/F scaling and implications. Computers in Cardiology. IEEE Computer Society, Silver Spring, (1987) 419-422

75.) Sayers B. Analysis of heart rate variability. Ergonomics (1973) 16:17-32

76.) Scheffer GJ, TenVoorde BJ, Karemaker JM et al. Effects of epidural analgesia and atropin on heart rate and blood pressure variability: implications for the interpretation of beat-to-beat fluctuations. Eur J Anaesthesiol (1994 Mar) 11(2):75-80

77.) Schüller H, Brandt J. The pacemaker syndrome: Old and new cases. Clin Cardiol (1991) 14:336-40.

78.) Schuilenburg RM. Patterns of V-A conduction in the human heart in the presence of normal and abnormal A-V conduction. The Conduction System of the Heart (Eds. Wellens HJJ et al). Lea & Febiger, Philadephia (1976) 485

79.) Siche JP, Longere P, Tremel F et al. [Blood pressure variability during rest and left ventricular hypertrophy in the hypertensive patients. A spectrum analytic approach]. Variabilite de la pression arterielle au repos et hypertrophie ventriculaire gauche chez l'hypertendu. Approche par analyse spectrale. Arch Mal Coeur Vaiss (1994 Aug) 87(8):1023-7

80.) Sleight P, la Rovere MT, Mortara A et al. Physiology and pathophysiology of heart rate and blood pressure variability in humans: is power spectral analysis an index of baroreflex gain? Clin Sci Colch (1995 Jan) 88(1):103-9

81.) Sulke N, Chambers J, Sowton E. Variability of left atrial bloodflow predicts intolerance of ventricular demand pacing and may cause pacemaker syndrome. Pacing Clin Electrophysiol (1994 Jun) 17(6):1149-59

82.) Sulke N, Dritsas A, Bostock J et al. "Subclinical" pacemaker syndrome: a randomized study of symptom free patients with ventricular demand (VVI) pacemakers upgraded to dual chamber devices. Br Heart J (1992) 67:57-64.

83.) Sutton R, Morley C, Chan SL et al. Physiological benefits of arterial synchrony in paced patients. Pace (1983 Apr) 6(2): 327-9

84.) Sutton R, Perrins EJ, Morley C. Sustained improvement in exercise tolerance following physiological cardiac pacing. Eur Heart J (1983 Nov) 4(11):781-5

85.) Torresani J, Ebagosti A, Allard-Latour G. Pacemaker syndrome with DDD pacing. Pace (1984) 7:1148-51

86.) Travill CM, Sutton R. Pacemaker syndrome: an iatrogenic condition. Br Heart J (1992) 68: 163-6

87.) Veerman DP, Imholz BP, Wieling et al. Effects of aging on blood pressure variability in resting conditions. Hypertension (1994 Jul) 24(1): 120-30

88.) Wagner CD, Mrowka R, Nafz B et al. Complexity and "chaos" in blood pressure after baroreceptor denervation of conscious dogs. Am J Physiol (1995 Nov) 269(5Pt2): H1760-6

89.) Werres R, Parsonnet V, Gilbert L. Symptomatic unitateral cannon "a" waves in a patient with ventricular pacemaker. Chest (1978) 73:539-43

90.) Wish M, Cohen A, Swartz J et al. Pacemaker syndome due to a rate responsiv ventricular pacemaker. J Electrophysiol (1988) 2:504-7

91.) Witte J, Bondke H, Muller S. The pacemaker syndrome: a haemodynamic complication of ventricular pacing. Cor Vasa (1988) 30(6):393-9

Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde an der Kardiologischen Abteilung der Medizinischen Klinik Innenstadt der Universität München angefertigt. Die hier untersuchten 25 Patienten waren Patienten des Knappschaftskrankenhauses Peißenberg, wo die praktische Durchführung der Studie erfolgte.
Herrn Prof. Dr. K. Theisen danke ich für die Überlassung des Themas.
Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. Dr. A. Frey sowie Herrn Dr. W. Fischer, deren Unterstützung bei der Durchführung der Studie und beim Abfassen dieser Arbeit entscheidend zu deren Gelingen beigetragen haben.
Ebenfalls bedanken möchte ich mich bei den Kommilitonen und Kollegen, die mir gelegentlich hilfreich zur Seite standen, und selbstverständlich bei den Patienten, die ein wenig Zeit und Mühe investieren mussten.
Nicht zuletzt möchte ich an dieser Stelle auch ganz herzlich meinen Eltern danken, die mir mit ihrer großzügigen Unterstützung das Studium und damit auch das Erstellen dieser Arbeit sehr erleichtert haben.

Lebenslauf

Angaben zur Person

Name:	Jochen Kellerer
Wohnort:	Uhdestr. 18, 85221 Dachau
Telefon:	08131/350185
Geburtstag und -ort:	06.01.1966 in München
Familienstand:	verheiratet
Nationalität:	deutsch
Konfession:	evangelisch

Schulbildung

Sept. 72 bis Juli 76:	Grundschule Dachau, Eduard Ziegler Strasse
Sept. 76 bis Juni 85:	Ignaz-Taschner-Gymnasium Dachau, mathemat. naturwissenschaftl. Zweig
28. Juni 85:	Abitur

Wehr- und Zivildienst

Okt. 85 bis Feb.86:	Sanitätsdienst Bundeswehr
Feb. 86 bis Mai 87:	Zivildienst Kreisklinik Dachau (Stations- bzw. OP-Pflegedienst)

Berufausbildung

Apr. 87 bis März 89:	Vorklinisches Studium an der LMU München
14. März 89:	Ärztliche Vorprüfung
Apr. 89 bis März 90:	Erster klinischer Abschnitt, LMU München
22. März 90:	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Apr. 90 bis Sept. 92:	Zweiter klinischer Abschnitt, LMU München
15. Sept. 92:	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Okt. 92 bis Sept. 93:	Praktisches Jahr
19. Okt. 93:	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Studienbegleitende Tätigkeiten

Aug./Sept. 89:	Famulatur Innere Medizin, Kreisklinik Dachau
April 90:	Famulatur Innere Medizin, Kreisklinik Dachau
März 91:	Famulatur Dermatologie, Städt. KH München Schwabing
März/Apr. 92:	Famulatur bei Dr. Dietz, praktischer Arzt in Bad Wörishofen

Assistenzzeit

Juni 94 bis Nov. 95:	Arzt im Praktikum Kreiskrankenhaus München-Perlach Medizinische Abteilung Chefarzt: Dr. med. Borck
Aug. 96 bis Dez. 97	Elisabeth Krankenhaus Staubing II. Medizinische Klinik (Kardiologie/Pulmonologie/Nephrologie) Chefarzt Prof. Dr. med. Jehle
Seit Apr. 98	Amperkliniken Dachau I. und II. Medizinische Abteilung Chefärzte PD Dr. med. Weber und Dr. med. Kachel