

Aus der Medizinischen Klinik II
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. med. H. Schunkert

in Zusammenarbeit mit der
Curschmann Klinik
Rehabilitationskrankenhaus für Kardiologie und Angiologie
Timmendorfer Strand
Ärztlicher Leiter: Priv. Doz. Dr. med. B. Schwaab

Frequenzadaptative Vorhofstimulation (AAIR) versus
frequenzadaptative Zweikammerstimulation (DDDR) bei Patienten
mit Bradykardie-Tachykardie-Syndrom
und chronotroper Inkompetenz.

Eine prospektive, randomisierte, doppelblinde Cross-over Studie.

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- Aus der Medizinischen Fakultät -

vorgelegt von

Hendrik Franow
aus Plauen

Lübeck 2005

1. Berichterstatter/Berichterstatterin: Priv.-Doz. Dr. med. Bernhard Schwaab
2. Berichterstatter/Berichterstatterin: Prof. Dr. med. Ulrich Stierle

Tag der mündlichen Prüfung: 30.05.2006

zum Druck genehmigt. Lübeck, den 30.05.2006

gez. Prof. Dr. med. Wolfgang Jelkmann

- Dekan der Medizinischen Fakultät -

Inhaltsverzeichnis

1.	Zusammenfassung	S. 1
1.1.	Zusammenfassung	S. 1
1.2.	Summary	S. 4
2.	Einleitung	S. 6
3.	Patienten und Methodik	S. 12
3.1.	Patienten	S. 12
3.2.	Schrittmacher-Programmierung	S. 14
3.3.	Studienprotokoll	S. 18
3.4.	Follow-up Untersuchungen	S. 20
3.4.1	Interviews zur Lebensqualität	S. 20
3.4.2	Doppler-Echokardiographie	S. 22
3.4.3	Körperliche Belastbarkeit / Spiroergometrie	S. 23
3.4.4	Langzeit-EKG-Untersuchung	S. 27
3.5.	Statistik	S. 28
4.	Ergebnisse	S. 29
4.1	Lebensqualität	S. 30
4.2	Echo- und Dopplerechokardiographie	S. 31
4.3	Körperliche Belastbarkeit / Spiroergometrie	S. 31
4.4	AV-Überleitung während der Ergometrie	S. 32
4.5	24 h Langzeit EKG	S. 33
4.6	Von den Patienten bevorzugte Stimulationsart	S. 34
5.	Diskussion	S. 36
5.1	Lebensqualität	S. 45
5.2	Echo- und Dopplerechokardiographie	S. 47
5.3	Körperliche Belastbarkeit / Spiroergometrie	S. 49
5.4	Auftreten atrialer Tachyarrhythmien und AV-Blockierungen	S. 52
5.5	Schlußfolgerungen	S. 55
6.	Literaturverzeichnis	S. 57
7.	Tabellen	S. 72
8.	Danksagung	S. 78
9.	Lebenslauf	S. 79

1.1 Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurden 23 Patienten (70 ± 6 Jahre) untersucht, die wegen einer Absoluten Arrhythmie bei Vorhofflimmern medikamentös antiarrhythmisch behandelt wurden und wegen einer symptomatischen Sinusbradykardie einen Zweikammerschrittmacher implantiert bekamen. Wegen chronotroper Inkompetenz wurde der Schrittmacher bei allen Patienten frequenzadaptativ programmiert. Ziel der Studie war es, eine AAIR Stimulation mit einer DDDR Stimulation bezüglich Lebensqualität, echo- und dopplerechokardiographischer Parameter, kardiopulmonaler Belastbarkeit sowie der Inzidenz atrialer Tachyarrhythmien im 24-Stunden EKG zu vergleichen.

Die Einschlusskriterien waren chronotrope Inkompetenz, eine PQ-Zeit < 240 ms in Ruhe, kein AV-Block II oder III, kein kompletter Schenkelblock oder bifaszikulärer Block während Sinusrhythmus.

Im DDDR Modus wurde die programmierte atrioventrikuläre Überleitungszeit so kurz programmiert, dass immer eine ventrikuläre Stimulation erfolgte. Die AV-Zeit wurde darüberhinaus anhand des echokardiographisch bestimmten Geschwindigkeits-Zeit-Integrals über der Aortenklappe optimiert. Das Follow-up-Intervall dauerte im AAIR und DDDR Modus jeweils drei Monate. Am Ende dieser Intervalle wurden die Untersuchungen jeweils in der gleichen Reihenfolge durchgeführt. Weder der Patient noch die Untersucher wussten, welcher Stimulationsmodus in welchem Zeitraum programmiert war.

Die Parameter der Lebensqualität, die mit Hilfe von Fragebögen zum allgemeinen, körperlichen, emotionalen und kognitiven Befinden, zur alltäglichen Belastbarkeit sowie zu Symptomen des Schrittmacher-Syndroms erfasst wurden, zeigten tendenziell bessere, jedoch nicht signifikant bessere Werte im AAIR Modus. Signifikant seltener trat hingegen das Symptom Schwindel bei der alleinigen Vorhofstimulation auf.

Die echokardiographischen Parameter der systolischen Funktion (maximale Blutflussgeschwindigkeit über der Aortenklappe (PFV), Akzelerationszeit (tPFV), durchschnittliche Beschleunigung des Aortenflusses (aAcc), die Austreibungszeit (ET) und das Flussgeschwindigkeitsintegral (VTI)) zeigten tendenziell, jedoch nicht signifikant bessere Werte während der AAI Stimulation. Demgegenüber waren zwei der untersuchten diastolischen Parameter (Geschwindigkeit der frühdiastolischen Rückstellbewegung des vorderen Mitralsegels (EF Slope; 69 ± 23 vs. 54 ± 26 mm/sec; $p < 0.05$) und mittlere Dezelerationsrate (Dec E; 5.16 ± 1.35 vs. 3.56 ± 0.95 m/sec²; $p < 0.05$) signifikant höher im DDD Modus.

Die kardiopulmonale Belastbarkeit wurde mit Hilfe spiroergometrischer Parameter erfasst. Die maximale Belastungszeit (423 ± 127 sec vs. 402 ± 102 sec, $p < 0.05$) und die maximal erbrachte Leistung (103 ± 31 W vs. 96 ± 27 W, $p < 0.05$) waren im AAIR Modus signifikant höher als im DDDR Modus. Alle Stoffwechsel-Parameter, die die Sauerstoffaufnahme und die CO₂-Abgabe betrafen, zeigten weder an der anaeroben Schwelle noch bei maximaler Belastung signifikante Unterschiede zwischen beiden Stimulationsformen.

Die Häufigkeit der Episoden mit Vorhofflimmern zeigte in den 24h Langzeit-EKGs keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Schrittmachereinstellungen. Es traten jedoch während der DDDR Stimulation tendenziell häufiger atriale Tachyarrhythmien auf als unter AAIR Stimulation (22 registrierte Phasen bei 7 Patienten im DDDR Modus vs. 12 Phasen bei 2 Patienten im AAIR Modus, $p = 0.072$). Allerdings wurden im AAIR Modus bei 37 % der Patienten (7/19) ein AV-Block 2.- oder 3.-Grades mit Pausen bis zu maximal 4 Sekunden nachgewiesen.

Die subjektive Bewertung der Patienten, die ihren Ausdruck in der Wahl des bevorzugten Stimulationsmodus fand, zeigte ein ausgeglichenes Bild: 11 Patienten wählten den DDDR, 8 den AAIR Modus. Ein separater Vergleich der untersuchten Parameter bezüglich Lebensqualität, echokardiographischer Parameter, kardiopulmonaler Belastbarkeit und Inzidenz von Vorhofflimmern

zwischen dem favorisierten und dem nicht bevorzugtem Modus erbrachte keinen objektiv messbaren Vorteil für die persönliche Präferenz.

Da weder in den erfragten Parametern der Lebensqualität noch in den objektiv gemessenen, kardialen Funktionen ein relevanter Unterschied zwischen der atrialen- und der Zweikammer-Stimulation erhoben werden konnte, sollte auf Grund der beachtlichen Inzidenz von höhergradigen AV-Blockierungen im AAIR Modus bei Patienten mit dem Bradykardie-Tachykardie-Syndrom und antiarrhythmischer Medikation einer DDDR Stimulation der Vorzug gegeben werden.

1.2 SUMMARY

This study was designed to compare AAIR with DDDR stimulation in patients with the bradycardia-tachycardia-syndrom in regard to quality of life, exercise tolerance, left ventricular function, incidence of atrial tachyarrhythmias and AV-nodal conduction disturbances. 19 patients (70 ± 6 years) with dual chamber pacemakers and treatment with antiarrhythmic drugs were examined. All patients were chronotropic incompetent, proven by bicycle ergometry, they showed a PQ-interval < 240 ms during sinus rhythm at rest and did not exhibit a higher degree AV-block, bundle branch – or bifascicular block. The optimal AV-delay in DDDR mode was determined by the time velocity integral of the aortic flow. All patients were stimulated for three months with each pacing mode followed by the examinations after each interval. Neither the patient nor the examining doctors had knowledge about the actual pacing mode.

The quality of life questionnaire, divided up in questions concerning general, physical, emotional and cognitive well being, daily exercise tolerance and symptoms attributed to the pacemaker syndrome, showed a slight better result under AAIR stimulation without being significant. Only the symptom of dizziness appeared significantly less under the atrial stimulation.

Exercise tolerance assessed by a cardiopulmonary exercise testing exhibited significant higher exercise duration (423 ± 127 sec vs. 402 ± 102 sec, $p < 0.05$) and maximum work load (103 ± 31 W vs. 96 ± 27 W, $p < 0.05$) under AAIR stimulation. Parameters relating to oxygen uptake and oxygen pulse at the anaerobic threshold and at maximum performance did not show a significant difference in the two pacing modes.

The systolic left ventricular function approached by echocardiographic parameters (aortic peak flow velocity, time to peak flow velocity, time velocity integral, cardiac output) showed a trend toward a better performance under AAI stimulation, without reaching significance. On the other side two

of the diastolic parameters measured (early diastolic closure rate of the anterior mitral valve leaflet (EF-slope) and the deceleration of the early diastolic flow velocity) implied a better diastolic performance under DDD stimulation (69 ± 23 vs. 54 ± 26 mm/sec; $p < 0.05$ and 5.16 ± 1.35 vs. 3.56 ± 0.95 m/sec² ; $p < 0.05$).

The incidence of atrial fibrillation investigated by 24h Holter ECG recordings did not differ significantly between the two pacing modes. The trend however implied a higher risk for episodes of atrial fibrillation in patients paced in the DDDR mode (22 registered episodes of atrial fibrillation in 7 patients under DDDR vs. 12 episodes in 2 patients under AAIR, $p = 0.072$). In AAIR mode 7 (37%) patients exhibited a 2nd or 3rd degree AV-block with pauses up to 4 seconds.

Asked about their personal preference, 11 patients chose the DDDR mode while 8 favored the atrial stimulation by the end of the study. A separate evaluation of the collected data according to the choice of the patients did not show any new aspects.

Even though there was a trend toward better results using the AAIR stimulation mode in our group of patients we still recommend a DDDR stimulation of patients with bradycardia-tachycardia-syndrome due to the high incidence of higher degree AV-blocks found.

2. Einleitung

Während die elektrische Stimulierbarkeit des Herzens schon seit Jahrhunderten bekannt ist (Lüderitz, 1986), sind es vor allem die Konstruktionen moderner Herzschrittmacher Aggregate im 20. Jahrhundert gewesen, die dieses Wissen für die Klinik umsetzen ließen. Ein ganz entscheidendes Datum in der Geschichte der Herzschrittmachertherapie stellt das Jahr 1958 dar, als der Chirurg Elmquist und der Ingenieur Senning den ersten permanent implantierbaren Herzschrittmacher anwendeten, damals mit einem von außen aufladbaren Akkumulator (Senning, 1983; Lachmann et al., 1985). Die technische Entwicklung der Herzschrittmacher wurde rasant vorwärtsgetrieben, nicht zuletzt durch eine Erweiterung der Indikationsgebiete. Während die ersten Aggregate noch der reinen Lebenserhaltung dienten, wird heute angestrebt, auch die Lebensqualität der Patienten zu verbessern.

Neben AV-Überleitungsstörungen stellt vor allem das sogenannte Sick Sinus Syndrom (SSS) die Hauptindikation für die Implantation eines Herzschrittmachers dar. Dieses Krankheitsbild wird geprägt durch bradykarde und/oder tachykarde Herzrhythmusstörungen, ausgehend von dem Sinusknoten oder den Vorhöfen (Lown, 1967; Ferrer, 1968).

Patienten, die auf Grund eines Sick-Sinus-Syndroms (SSS) mit einem Schrittmacher behandelt werden, können entweder nur über eine atriale Elektrode (AAI), nur über eine ventrikuläre Elektrode (VVI) oder über zwei Sonden, eine im Vorhof und eine in der Kammer (DDD), stimuliert werden. Eine definitive Entscheidung, welche dieser drei Möglichkeiten (AAI, VVI, DDD) für Patienten mit SSS die beste Stimulationsform ist, kann anhand der aktuell vorliegenden Literatur nicht endgültig getroffen werden.

Die meisten retrospektiven Studien, die einen Vergleich der verschiedenen Programmierungen zum Inhalt hatten, favorisieren die AAI Einstellung gegenüber der VVI Einstellung (Sutton et al., 1986; Rosenquist et al., 1988; Santini et al., 1990; Stangl et al., 1990). Die wesentlichen Kriterien waren eine längere Überlebenszeit der Patienten, selteneres Auftreten von atrialen Tachyarrhythmien und Thrombembolien sowie eine geringe Progression zur Herzinsuffizienz bei einer ausschließlichen Vorhofstimulation des Schrittmachers.

Eine retrospektive, nicht randomisierte Studie (Sgarbossa et al., 1993), in der eine AAI, DDD und VVI Stimulation verglichen wurden, zeigte eine höhere Inzidenz atrialer Tachyarrhythmien bei Patienten mit früher aufgetretenen, intermittierenden atrialen Tachyarrhythmien (relatives Risiko, RR, = 1,69; p = 0,025) und eine höhere Inzidenz cerebraler Thrombembolien (RR = 1,98; p = 0,003) während ventrikulärer Stimulation.

In der Literatur finden sich auch mehrere prospektive Studien, die unter verschiedenen Gesichtspunkten eine VVI Stimulation mit einer AAI oder DDD Stimulation verglichen haben (Connolly et al., 1996; Andersen et al., 1997; Lamas et al., 2000 [Mode Selection Trial; MOST]; Kerr et al., 2004 [Canadian Trial Of Physiological Pacing; CTOPP]).

In der größten Studie mit über 2500 Patienten mit symptomatischer Bradykardie (CTOPP; Kerr et al., 2004) wird ein signifikant häufigeres Auftreten von atrialen Tachyarrhythmien bei Patienten mit einer alleinigen ventrikulären Stimulation (VVI) im Vergleich zu einer alleinigen Vorhof- (AAI) oder Zweikammerstimulation beschrieben (DDD; 5,7 % vs. 4,5 % pro Jahr; p = 0,009). Die primären Endpunkte cardiovaskuläre Mortalität oder Schlaganfall zeigten dabei jedoch keinen signifikanten Unterschied dieser beiden Gruppen.

Eine weitere Studie mit über 2000 Patienten mit Sick Sinus Syndrom (MOST) kam zu einem ähnlichen Ergebnis, wobei das Auftreten von Vorhofflimmern

signifikant häufiger bei Patienten mit VVIR Stimulation im Vergleich zur DDDR Stimulation auftrat (9,7 % vs. 7,6 % pro Jahr; $p = 0,008$; Lamas et al., 2002). In dieser Studie wurde auch ein signifikanter Unterschied bei dem Auftreten, beziehungsweise einer Verschlechterung einer Herzinsuffizienz zugunsten der Zweikammerstimulation (DDDR) nachgewiesen ($p = 0,001$ gegenüber VVIR Stimulation), wobei dieser signifikante Unterschied jedoch nur bei der Patientenbewertung durch ein Scoring-System zutage trat und sich nicht durch einen Unterschied bei der Anzahl der Krankenhausaufenthalte aufgrund von Herzinsuffizienz widerspiegelte (Lamas et al., 2002). Auch hier war kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der primären Endpunkte Mortalität oder Schlaganfall zwischen den beiden Stimulationsformen (DDDR und VVIR) nachzuweisen.

Eine weitere Studie (Andersen et al., 1997) untersuchte 225 Patienten mit Sinusknoten-Syndrom, wobei die Patienten entweder zu einer alleinigen atrialen (AAI) oder einer alleinigen ventrikulären (VVI) Stimulation randomisiert wurden. Diese Studie wies eine höhere Gesamtmortalität (6,4 % vs. 9,0 % pro Jahr; $p = 0,045$), ein häufigeres Auftreten von chronischem und intermittierendem Vorhofflimmern (4,0 % vs. 9,5 % pro Jahr; $p = 0,012$) sowie ein höheres Auftreten von Herzinsuffizienz (1,7 % vs. 5,6 % pro Jahr; $p < 0,001$) bei der VVI Stimulation auf (mittlere Follow-up-Zeit 40 Monate).

Eine Meta-Analyse (Connolly et al., 1996), bei der 10 Studien zum Vergleich einer rein ventrikulären (VVI) mit einer Zweikammer Stimulation (DDD) herangezogen wurden, zeigte ein signifikant selteneres Auftreten von Vorhofflimmern (6,8 % vs. 2,6 % pro Jahr; relative Risikoreduktion [RRR] 62%; p nicht angegeben) und eine niedrigere Gesamtmortalität (9,3 % vs. 5,9 % pro Jahr; RRR 36 %; p n.a.) bei den Patienten mit DDD Stimulation.

Dabei wird das Risiko des Auftretens einer höhergradigen AV-Blockierung (II° und III°) bei Patienten mit SSS im AAI Modus in Langzeitstudien als sehr gering angegeben (Sgarbossa et al., 1993; Andersen et al., 1998).

Nur zwei neuere Studien verglichen eine AAI mit einer DDD Stimulation in dieser Patientengruppe (Nielsen et al., 2003; Masumoto et al., 2004).

Die bisher zitierten Studien untersuchten Patienten, die unter dem Oberbegriff Sick-Sinus-Syndrom (SSS) zusammengefasst wurden. Ein Teil der Patienten mit SSS hat jedoch intermittierend auch Vorhofflimmern mit schneller ventrikulärer Überleitung und muss daher zusätzlich antiarrhythmisch behandelt werden. Unter der antiarrhythmischen Medikation kommt es häufig zu einem bradykarden Sinusrhythmus, der bei entsprechender Symptomatik die Indikation zur Schrittmacher Implantation darstellt. Dieser Wechsel von bradykardem SR und tachykardem Vorhofflimmern wird als Bradykardie-Tachykardie-Syndrom (BTS) bezeichnet (Short, 1954). Neben der Stabilisierung des SR verzögert die entsprechende antiarrhythmische Medikation auch die AV-Überleitung, damit schnelle Vorhoffrequenzen nicht 1:1 auf die Ventrikel übergeleitet werden. Daher besteht bei Patienten mit BTS und antiarrhythmischer Medikation besonders die Gefahr atrioventrikulärer Überleitungsstörungen bei ausschließlicher Vorhofstimulation (AAI).

Dieses Problem wurde in früheren Studien bereits bestätigt. Während ausschließlich atrialer Stimulation bei Patienten mit Bradykardie-Tachykardie-Syndrom wurde unter körperlicher Belastung nicht nur eine ungenügende Verkürzung sondern auch eine Verlängerung der intrinsischen AV-Überleitungszeit beschrieben (Brandt et al., 1991; Mabo et al., 1991; Linde et al., 1994; Sschwaab et al., 1999). Auch das Auftreten eines höhergradigen AV-Blocks während der Belastung, bzw. im Anschluss an eine Belastung wurde beschrieben (Schwaab et al., 1998; Schwaab et al., 1999).

Eine weitere Besonderheit der Patienten mit BTS unter antiarrhythmischer Medikation ist die chronotrope Inkompetenz, die in bis zu 76 % der Patienten

dieser Gruppe auftreten kann (Schwaab et al., 1998). Eine chronotrope Inkompetenz manifestiert sich klinisch häufig in einem fehlenden oder nur ungenügendem Anstieg der Sinusknotenfrequenz des Herzens in Relation zur Belastungsintensität des Patienten.

Mit modernen Herzschrittmachern kann heute eine adäquate Frequenzsteigerung während körperlicher Belastung durch eine sogenannte frequenzadaptive Programmierung dennoch erreicht werden (AAIR bzw. DDDR; R = rate response). In diesem Modus wird die Funktion des Sinusknotens überwacht und bei ungenügendem Frequenzanstieg wird über den SM ein künstlicher Frequenzanstieg generiert. Bei einer rein atrialen Stimulation wird jedoch die AV-Überleitung nicht beeinflusst. Im Falle eines Missmatches zwischen dem Sympathikotonus, der die atrioventrikuläre Überleitungszeit verkürzt, und der Frequenzanpassung durch den Schrittmacher kann dies zu einem AV Block führen.

Insbesondere unter dem Aspekt der antiarrhythmischen Medikation stellt sich daher die Frage, ob eine lange intrinsische AV-Überleitung mit Depolarisation des Ventrikels über das eigene Reizleitungssystem im AAIR Modus oder eine Stimulation des Ventrikels durch den Herzschrittmacher mit optimal programmierter AV-Zeit im DDDR Modus hämodynamisch vorteilhafter ist. In der Literatur wird diese Frage unterschiedlich beurteilt (Den Dulk et al., 1988; Rosenquist et al., 1991; Jutzy et al., 1992).

Die vorliegende Dissertation geht der Frage nach, ob für Herzschrittmacherpatienten mit einem Bradykardie-Tachykardie-Syndrom, die einer antiarrhythmischen Therapie bedürfen, eine AAIR oder eine DDDR Einstellung vorteilhafter ist. Das Studiendesign stellt einen intraindividuellen Vergleich dieser beiden Schrittmacher-Programmierungen dar, wobei als

Endpunkte Lebensqualität, echokardiographische Parameter der systolischen und diastolischen Funktion, kardiopulmonale Belastbarkeit sowie Häufigkeit atrialer Tachyarrhythmien gewählt wurden.

3. Patienten und Methodik

3.1 Patientendaten

Nach ausführlicher Aufklärung und schriftlichem Einverständnis wurden 23 Patienten in die vorliegende Studie eingeschlossen.

Einschlusskriterien

- mindestens zwei dokumentierte Phasen atrialer Tachyarrhythmien
- stabile medikamentöse antiarrhythmische Therapie
- Implantation eines Zweikammer-(DDD-)Schrittmachers wegen symptomatischer Bradykardie
- eine PQ-Zeit ≤ 240 ms im Ruhe EKG während Sinusrhythmus
- chronotrope Inkompetenz

Ausschlusskriterien

- ein hämodynamisch relevantes Herzvitium
- AV-Block II° oder III° während einer 24 h Langzeit-EKG Aufzeichnung vor der SM-Implantation
- kompletter Schenkelblock oder bifaszikulärer Block.

Kardiale Grunderkrankung

Während bei 17 Patienten keine kardiale Grunderkrankung bekannt war, wiesen 2 Patienten eine koronare Herzerkrankung auf.

Symptome vor der Implantation

Als Hauptsymptome vor der Implantation des Schrittmachers bestanden: Schwindel bei 14 Patienten, Synkopen bzw. Präsynkopen (n=7), Dyspnoe (n=3), Palpitationen (n=2), Müdigkeit (n=1) und rezidivierende Transitorische Ischämische Attacken bei einem Patienten.

Medikation der Patienten zum Zeitpunkt der Studie

Die zur Unterdrückung atrialer Tachyarrhythmien eingesetzten Medikamente bestanden aus den Klasse III Antiarrhythmika Sotalol (n=12) und Amiodaron (n=5). Ein Patient erhielt das Klasse I Antiarrhythmikum Flecainid und ein Patient nahm Sotalol und Flecainid in Kombination ein. Die Dosierungen sind in Tabelle 3 (Seite 72) als Tagesdosis angegeben.

Schrittmacher-Aggregate

Alle Patienten bekamen mindestens 4 Wochen vor Einschluss in die Studie ein frequenzadaptatives Zweikammeraggregat implantiert. Neun Patienten erhielten einen Schrittmacher der Firma Intermedics, Typ Relay, weitere neun Patienten das Modell Thera DR der Firma Medtronic, während bei einem Patienten das Modell Chorum von Ela Medical implantiert wurde.

3.2 Schrittmacher-Programmierung

Chronotrope Inkompetenz

Die Chronotrope Inkompetenz wurde mittels Fahrradergometrie nach dem Chronotropic Assessment Exercise Protocoll (CAEP) überprüft (Wilkoff et al., 1989; Löllgen et al., 1994; Schwaab et al., 1999).

	Fahrrad (modifiziertes CAEP)	
Zeit [min]	Belastung [Watt]	Chronotrope Inkompetenz [bpm]
1 (Warm Up)	10	70
2	15	75
4	25	80
6	40	85
8	60	90
10	85	100
12	115	115
14	160	125
16	220	145

Tabelle 1: CAEP (Chronotropic Assessment Exercise Protocoll)

Während der Ergometrie waren alle Schrittmacher im AAI Modus mit einer Grundfrequenz von 60 bpm programmiert. Das CAEP Protokoll sieht vor, die Belastungsintensität alle 2 Minuten bis zur maximalen Leistung nicht linear zu steigern.

Am Ende jeder Belastungsstufe wurden die Herzfrequenz und der Blutdruck gemessen und das EKG aufgezeichnet.

Da es keine allgemein anerkannten Kriterien der chronotropen Inkompetenz gibt, wurden die Patienten nur in die Studie aufgenommen, wenn die drei nachfolgend aufgeführten Definitionen gemeinsam erfüllt waren:

1. maximale Herzfrequenz < 100 bpm bei maximaler Belastung (Gregoratos et al., 1998)
2. maximale Herzfrequenz $< 75\%$ des altersbezogenen Maximums (220-Alter; Mabo et al., 1991)
3. Herzfrequenz bei halbmaximaler Belastung $< 60 + 2\text{bpm pro ml O}_2/\text{min/kg}$ (McElroy et al., 1988; Treese et al., 1993; Schwaab et al., 1998).

Bestimmung des Wenckebach-Punktes

Der Wenckebach-Punkt jedes einzelnen Patienten wurde in Ruhe und im Liegen durch schrittweise Steigerung der atrialen Stimulationsfrequenz im AAI Modus bis zum Auftreten eines AV Block 2° bestimmt.

Programmierung der Frequenzadaptation

Das Ziel der frequenzadaptativen Schrittmachereinstellung ist es, die Herzfrequenz des Patienten möglichst physiologisch an die absolvierte körperliche Belastung anzupassen (Fanapanazir et al., 1983). Das geschieht mit Hilfe eines Sensors, der das Bindeglied zwischen der Aktivität des Patienten und der Frequenzprogrammierung des Schrittmachers darstellt. Die Funktionsweise dieses Sensors kann auf unterschiedlichen Prinzipien basieren. Am häufigsten handelt es sich um einen Aktivitätssensor, der horizontale Bewegungen des Oberkörpers erfasst, quantifiziert und in elektrische Signale umwandelt. In dieser Studie wurden ausschließlich Schrittmacheraggregate verwendet, die über Aktivitätssensoren gesteuert wurden.

Dieser Sensor kann unterschiedlich empfindlich (Rate Response Factor, RRF) eingestellt werden. Der Schrittmacher zeichnet das erreichte Frequenzprofil bei verschiedenen Einstellungen des Aktivitätssensors auf, so dass durch eine Auswertung dieser Daten eine annähernd physiologische Frequenzsteigerung programmiert werden kann.

Um eine möglichst alltagsorientierte Frequenzanpassung des Schrittmachers zu erreichen, wurden die Patienten gebeten, auf ebener Fläche sowohl in ihrem individuellen normalem als auch mit ihrem individuellen maximalem Tempo zu gehen. Dabei wurde folgendes Protokoll verwendet: 3 Minuten sitzen, 3 Minuten in normalem Tempo gehen, 3 Minuten sitzen, 3 Minuten mit maximaler Geschwindigkeit gehen und zuletzt wieder 3 Minuten sitzen. Der Schrittmacher des Patienten registrierte während dieser 15 Minuten ein Frequenzprofil. Anschließend wurde dieses aufgezeichnete Frequenzprofil des Patienten ausgedruckt und wenn notwendig, die Untersuchung mit verändertem Rate Response Factor (RRF), also mit veränderter Empfindlichkeit des Sensors, wiederholt. Angestrebt wurden eine stimulierte Herzfrequenz von 90 bpm für das langsame Gehen und eine maximale Herzfrequenz für schnelles Gehen nach der Formel $(220 - \text{Alter}) \times 0,9$ (Dailey et al., 1994). Diese obere Herzfrequenz wurde bei einem niedrigen Wenckebach-Punkt entsprechend reduziert, so dass die programmierte maximale Frequenz mindestens 10 bpm unterhalb des Wenckebach-Punktes lag. Auch bei Auftreten klinischer Beschwerden, wie subjektives Herzrasen, Unwohlsein oder Angina Pectoris wurde die maximal programmierte Herzfrequenz nach unten korrigiert. Die chronisch programmierte Ruhfrequenz aller Patienten betrug im AAIR und DDDR Modus 70 oder 75 bpm (siehe Tabelle 3, S. 72).

AV-Zeit Optimierung

Die AV-Zeit wurde mit Hilfe des Doppler-echokardiographisch bestimmten Geschwindigkeits-Zeit-Integrals (VTI) des Aortenstromes optimiert (Linde-Edelstam, 1992; LINDE et al., 1995). Die Patienten befanden sich dazu in Linksseitenlage und das Herz wurde von apikal im 4- bzw. 5-Kammerblick dargestellt. Der linksventrikuläre Ausflusstrakt wurde mittels zweidimensionaler Echokardiographie (Lewis et al., 1982) dargestellt (Ultramark 9 HDI, ATL Inc., Bothel, WA, USA) und das Sample Volume des

PW Dopplers in der Mitte des Aortenringes direkt proximal der Aortenklappe positioniert. Dann wurde das Integral des Aortenflusses über die Zeit (Velocity-Time- Integral, VTI) gemessen.

Die Messung des VTI wurde mit dem kürzesten AV-Intervall begonnen, das der Schrittmacher zuließ. Dann wurde die AV-Überleitungszeit in Schritten von 10 ms verlängert und erneut das VTI mit jeder AV-Zeit als Mittelwert von 5 Einzelmessungen bestimmt. Ausgeführt wurden diese Messungen bis zum maximalen AV-Intervall, bei dem die ventrikuläre Schrittmacherstimulation noch eine vollständige Kammer-Depolarisation bewirkte. Bestimmt wurde dieser obere Grenzwert der AV-Zeit unter EKG Kontrolle, wobei sowohl die Breite als auch die Morphologie des QRS-Komplexes im DDD Modus einer VVI Stimulation entsprechen mussten. Das AV-Intervall mit dem höchsten VTI des Aortenstromes wurde als optimale Überleitungszeit für den DDDR-Modus programmiert. Alle Messungen im DDD Modus wurden mit dieser individuell optimierten AV Überleitungszeit vorgenommen.

Sämtliche echokardiographischen Untersuchungen wurden von dem selben Arzt durchgeführt.

3.3 Studienprotokoll

Nach Einschluss in die Studie wurden die Patienten bezüglich der Schrittmacher-Programmierung randomisiert in den AAIR oder den DDDR Modus. Bei den Patienten, die als erste Programmierung in den AAIR Modus randomisiert wurden, war der nächste Schritt die frequenzadaptive Einstellung, während bei den Patienten im DDDR Modus vor der Frequenzadaptation die Optimierung der AV-Zeit vorgenommen wurde.

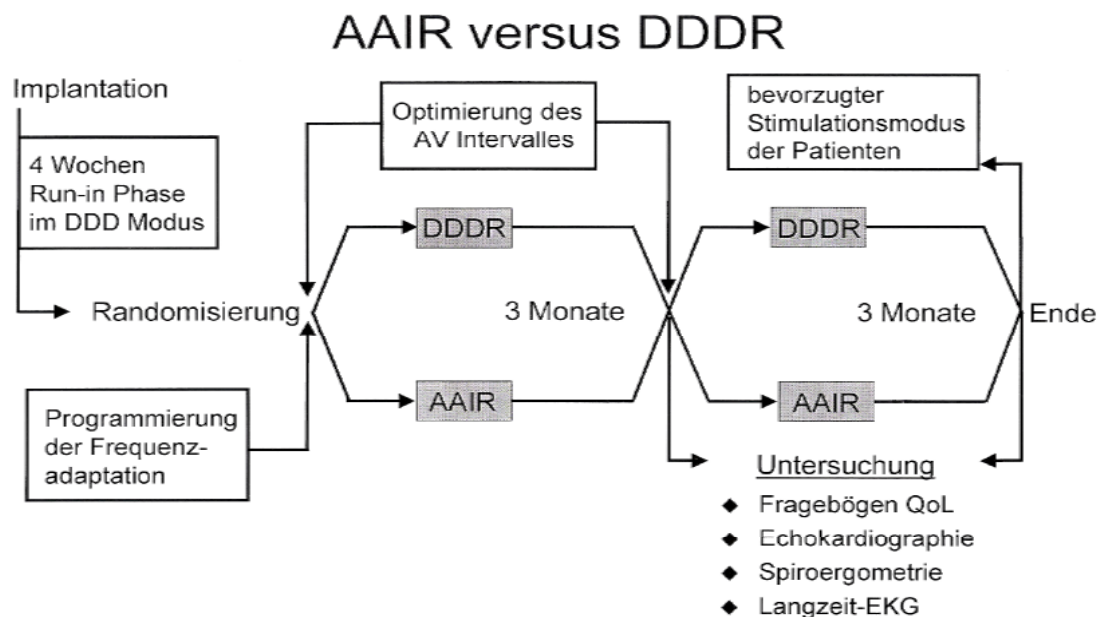


Abbildung 1: Studiendesign

Das Design der Studie basiert auf einem prospektiven, randomisierten, doppel-blinden intraindividuellen Vergleich der beiden Einstellungen AAIR und DDDR bei der oben angegebenen Patientengruppe.

Nach der AV-Zeit Optimierung und der frequenzadaptativen Einstellung wurde den Patienten ein Tagebuch mitgegeben, in dem sie detailliert alle

Ereignisse und Symptome aufschreiben sollten, die ihren Gesundheitszustand beeinträchtigten. Jeder Patient durchlief dabei für einen Zeitraum von drei Monaten in randomisierter Reihenfolge sowohl den Modus der atrialen Stimulation (AAIR) als auch den der Zweikammerstimulation (DDDR). Der Patient und die Untersucher waren für die jeweilige Einstellung verblindet. Der Patient sollte sich nach Ablauf beider Intervalle für eine der beiden Schrittmachereinstellungen (AAIR oder DDDR) als den bevorzugten Modus entscheiden.

3.4 Follow-up Untersuchungen

3.4.1 Interview

Am Ende jeder Follow-up-Periode begann die Nachuntersuchung des Patienten mit dem Interview. Allen Patienten wurde das Ausfüllen der Fragebögen erklärt, anschließend mussten sie die Fragen selbstständig bearbeiten.

Das Interview umfasste im ersten Teil einen Fragebogen, der mit Hilfe von Visuellen Analog Skalen (VAS) ausgefüllt wurde. Bei dieser Form der Befragung wird der Patient dazu angehalten, auf einer waagerechten Linie einen Punkt zu markieren, wobei der Anfang der Linie 0 % entspricht und das Ende der Linie 100 % repräsentiert. Ausgewertet wurden die Patientenangaben, indem man den Quotienten bildete zwischen der Strecke vom Anfang der Linie bis zur Markierung und der Gesamtlänge der Linie.

Den Anfang bildeten Fragen nach der Lebensqualität. Dabei wurde zunächst nach dem Allgemeinbefinden, anschließend nach den drei Hauptebenen, die die Lebensqualität ausmachen gefragt: die körperliche Belastbarkeit, das seelische Befinden sowie die Konzentrationsfähigkeit des Patienten während der letzten Schrittmachereinstellung (Shumaker et al., 1990).

Eine sehr gute Lebensqualität wurde als 100 %, also ganz rechts auf der Linie, markiert, eine sehr schlechte dementsprechend als 0 % und somit ganz links auf der Skala.

Darüberhinaus wurde der Karolinska-Fragebogen (Linde, 1996; Linde et al., 2003) eingesetzt, der vier Themengebiete abdeckt. Eruiert wurden mit Hilfe von 16 Einzelfragen die kardiovaskulären Symptome Brustschmerz, Palpitationen, Schwindel und Dyspnoe. Hier entsprach auf der Visuellen Analog Skala 100 % einer völligen Beschwerdefreiheit (ganz rechts auf der

Linie), während 0 % permanente Beschwerden ausdrückte (ganz links auf der VAS).

Als nächstes erfolgte die Klassifikation der allgemeinen körperlichen Aktivität anhand der Specific Activity Scale (SAS; Goldman et al., 1981). Dabei wurden die Patienten in vier Gruppen eingeteilt. Gruppe 1 repräsentierte eine noch sehr aktive Person mit einer uneingeschränkten Belastungskapazität, Gruppe 4 stand für eine stark eingeschränkte Belastungskapazität. Die Patienten wurden nach Tätigkeiten mit ansteigendem Belastungsgrad im Alltag befragt, um so ihre Belastungsgrenze zu bestimmen. Die Tätigkeiten reichten von „sich alleine anziehen“ (Klasse 4) über „ein leichtes Gepäckstück eine Etage hochtragen“ (Klasse 2) bis „ein Gewicht von 40 kg tragen“ oder „Dauerlaufen“ (Klasse 1).

Weitere Fragen hatten zum Ziel, Symptome des Schrittmacher-Syndroms (Ausubel und Furman, 1985) zu erfassen, wobei der Patient einzelnen Beschwerden eine bestimmte Häufigkeit zuordnen musste. Beim Schrittmacher-Syndrom handelt es sich um unspezifische Symptome, die durch eine für den Patienten hämodynamisch ungünstige Schrittmacherstimulation ausgelöst werden können. Die Symptome waren in sechs Kategorien unterteilt. Für jede Kategorie (Müdigkeit, Schwindel, Palpitationen, Brustschmerzen, Atemnot, Konzentrationsschwierigkeiten) mussten quantitative Angaben zur Häufigkeit gemacht werden, von ‚immer‘ (1) über ‚manchmal‘ (3) bis ‚nie‘ (5). Je häufiger das angegebene Symptom auftrat, desto niedriger war der Punktwert. In jeder Kategorie wurde der entsprechende Punktwert übernommen, anschließend wurden diese Punkte zusammengezählt und der Mittelwert gebildet.

3.4.2 Echo- und Dopplerechokardiographie

Im Anschluss an das Interview wurde bei allen Patienten eine echokardiographische und dopplerechokardiographische Untersuchung in Ruhe durchgeführt. Während dieser Untersuchungen war die Frequenzanpassung des Schrittmachers deaktiviert, um alle Messungen mit der chronisch programmierten Grundfrequenz durchzuführen.

Alle dopplerechokardiographischen Werte wurden als Mittelwert aus 5 Messungen angegeben.

Die dopplerechokardiographischen Messungen des Aortenstromes wurden mit derselben Technik durchgeführt, die auch zur Optimierung der AV-Zeit angewandt wurde (siehe 3.2, Seite 18).

Folgende Parameter des Aortenflusses wurden bestimmt:

- maximale Blutflussgeschwindigkeit (Peak Flow Velocity, PFV [m/s])
- Akzelerationszeit (Time to Peak Flow Velocity, tPFV [ms])
- durchschnittliche Beschleunigung des Aortenflusses (average Acceleration, aAcc[m/s²])
- Austreibungszeit (Ejection Time, ET [ms])
- Integral des Aortenflusses über die Zeit (Velocity Time Integral, VTI [cm])

Ebenfalls im apikalen 4-Kammerblick wurde der transmitrale Blutfluss in den linken Ventrikel dopplerechokardiographisch untersucht. Dabei wurde die Achse des Doppler-Strahls parallel zur Längsachse des linken Ventrikels positioniert, und das Sample volume des PW-Dopplers in der Mitralklappenöffnungsebene platziert (Rokey et al., 1985).

Gemessen wurden in dieser Einstellung:

- die maximale Geschwindigkeit während der frühdiastolischen schnellen Füllungsphase (Peak Flow Velocity E, PFVE [cm/s])
- die maximale Geschwindigkeit während der spätsystolischen Vorhofkontraktion (Peak Flow Velocity A, PFVA [cm/s])
- der Quotient dieser beiden Werte (PFVE/PFVA, E/A)
- die Dezelerationsrate der frühdiastolischen Füllungsphase (Deceleration of the E-wave, Dec E [m/sec²])
- die frühdiastolische Akzelerationszeit (time to Peak Flow Velocity E, tPFVE [ms]).)
- die durchschnittliche Beschleunigung der frühdiastolischen Füllungsphase (average Acceleration E, aAccE [m/s²])
- die diastolische Füllungszeit (Filling Time, FT [ms])
- und das Integral des transmitralen Flusses über die Zeit (Velocity Time Integral, VTI [cm])

Mittels M-Mode-Echokardiographie wurde die Geschwindigkeit der frühdiastolischen Rückstellbewegung des vorderen Mitralsegels (EF Slope [mm/s]) bestimmt. Gewählt wurde die linksparasternale Anlotungsebene, wobei die Patienten in 90° Linksseitenlage mit leicht erhöhtem Oberkörper positioniert waren (Sahn et al., 1978).

Alle Untersuchungen wurden durch den selben Arzt durchgeführt, der den aktuellen Stimulationsmodus nicht kannte.

3.4.3 Körperliche Belastbarkeit / Spiroergometrie

Zur Objektivierung der kardiopulmonalen Belastbarkeit wurde nach der Echokardiographie eine spiroergometrische Untersuchung (CPX) durchgeführt.

Die Spiroergometrie wurde auf einem Fahrrad durchgeführt. Auch für diese Untersuchung wurde die zuvor programmierte Frequenzadaptation des Schrittmachers ausgeschaltet. Alle Untersuchungen wurden zur selben Tageszeit und unter gleichen physikalischen Umgebungsbedingungen vorgenommen. Die Temperatur, der Luftdruck und die Luftfeuchtigkeit im Untersuchungsraum wurden per Klimaanlage konstant gehalten. Vor jeder Untersuchung wurden die O₂- und die CO₂-Messsonden und der Pneumotachograph kalibriert.

Die Auswertung des Gasaustausches erfolgte mit Hilfe eines MedGraphics Spiroergometrie Systems (Medical Graphics Corporation, St. Paul, MN, USA). Das angewandte System misst die Atemgase nach dem „Atemzug für Atemzug“ Prinzip, das heißt, die Sauerstoffaufnahme (VO₂) und die Kohlendioxidabgabe (VCO₂) wurden aus den Gaskonzentrationen für jeden einzelnen Atemzug und nicht als Mittelwert bestimmt.

Als Belastungsprotokoll wurde eine langsame kontinuierliche Steigerung der Leistung in Form einer Rampe gewählt (15 Watt/ min). Dieses rampenförmige Belastungsprotokoll gewährleistet eine genauere Auswertung der Atemgase im Vergleich zu einer stufenweise Steigerung der Belastungsintensität (Whipp et al., 1981; Davis et al., 1982; Zhang et al., 1991). Die Belastungsuntersuchung erfolgte in sitzender Position. Die anliegende Belastungsintensität musste von den Patienten mit 40 Umdrehungen pro Minute bis zur Erschöpfung gehalten werden. Um eine Nasenatmung zu verhindern, wurde dem Patient eine Nasenklemme aufgesetzt.

Zunächst wurde mit einer Ruhemessung begonnen. Nach 3-4 Minuten der Akklimation des Patienten an die Apparatur (Sitzposition, Mundstück) und nachdem alle Parameter (VO₂, VCO₂, Herzfrequenz, Atemfrequenz) des Patienten im „steady state“ waren, wurde die fahrradergometrische Belastung begonnen. Die Stimulationsfrequenz wurde bei allen Patienten gleichermaßen extern durch Programmierung des Schrittmachers mit einem Slope erhöht, der

einer Zunahme der Herzfrequenz von 3 bpm pro ml errechneter Sauerstoffaufnahme/min/kg Körpergewicht entspricht (siehe Tabelle 2, S. 27) Dieser Verlauf der Frequenzsteigung entspricht den Werten, die in der Normalbevölkerung gefunden wurden (McElroy et al., 1988; Treese et al., 1993).

Tabelle 2: Stimulationsprotokoll während der Spiroergometrie

<i>Zeit</i> [min]	<i>MET</i> [=3.5 ml/kg/min VO ₂]	<i>Leistung</i> [Watt]	Stim.-Freq. [bpm]
mind. 3	Ruhe (1.0)	0	60
1	2.5	15	75
1	3.1	30	80
1	3.8	45	85
1	4.4	60	90
1	5.0	75	95
1	5.6	90	100
1	6.2	105	105
1	6.8	120	110
1	7.5	135	120
1	8.3	150	130
1	9.2	165	140
1	10.0	180	150
5	Erholung (1.0)	0	AAI max. Freq.

Tabelle 2:

Dauer der Belastungsstufe [Minuten], der zugehörigen Metabolischen Äquivalente (MET), der Belastungsintensität [Watt] und der extern programmierten Stimulationsfrequenz [bpm]. Die Ruhephase vor Beginn der Ergometrie wird ausgedehnt bis die Atemgas (VO₂ und VCO₂) im steady state sind, sie beträgt jedoch mindestens 3 Minuten.

Während der gesamten Belastung wurden der Puls und der Blutdruck sowie ein EKG im Minutenabstand dokumentiert, in der Erholungsphase nach 1, 3 und 5 Minuten. Im AAI Modus wurde in jedem dieser EKGs der Abstand

zwischen atrialem Spike und der nachfolgende Q-Zacke (SQ-Intervall) manuell gemessen. Am Ende der Ergometrie wurde die maximal erreichte Stimulationsfrequenz im AAI Modus beibehalten und die Zeitdauer bis zum Auftreten einer AV-Überleitungsblockierung nach Beendigung der Ergometrie gemessen.

Die Sauerstoffaufnahme (VO_2) und die Kohlendioxidabgabe (VCO_2) wurden kontinuierlich registriert. Daneben wurden während der gesamten Untersuchung die Leistung (P [Watt]), das Atemminutenvolumen (VE [l/min]), die Atemäquivalente für O_2 (VE/VO_2) und CO_2 (VE/VCO_2), die Atemfrequenz (AF [1/min]), das Atemzugvolumen (VT [ml]) und der respiratorische Koeffizient (RQ) kontinuierlich bestimmt.

Zum Vergleich des AAI mit dem DDD Modus wurden die nachfolgenden Werte herangezogen:

Die Zeit (t [sec]) bis zum Erreichen der anaeroben Schwelle (AT), die Herzfrequenz (HF_{AT} [1/min]), die Sauerstoffaufnahme (VO_{2AT} [ml/min]) und das Atemäquivalent für CO_2 (VE/VCO_{2AT}) an der anaeroben Schwelle, die Zeit bis zum Belastungsabbruch (t_{max}), die maximale Leistung (P_{max}), der mittlere Blutdruck (RR_{mittel}) bei maximaler Belastung nach der Formel: $(RR_{sys} + 2 \times RR_{diast}) / 3$, die maximale Herzfrequenz (HF_{max}), die maximale Sauerstoffaufnahme (VO_{2max}), das maximale Atemäquivalent für CO_2 (VE/VCO_{2max}), der Sauerstoffpuls bei maximaler Sauerstoffaufnahme (VO_{2max} / HF_{max}), die maximale Atemfrequenz (AF_{max}), das maximale Atemzugvolumen (VT_{max}), das maximale Atemminutenvolumen (VE_{max}) und die aerobe Kapazität ($\Delta VO_2 / \Delta P$).

Die maximale Sauerstoffaufnahme (VO_{2max}) wurde auch in Bezug zum Gewicht des Patienten (in ml/min/kg) und im Vergleich zu Normwerten nach Alter und Geschlecht (in %) angegeben (Wassermann et al., 1994).

Die anaerobe Schwelle wurde nach der V-Slope Methode bestimmt (Beaver et al., 1986).

3.4.4 24 h Langzeit-EKG

Nachdem das Interview und alle nachfolgenden Untersuchungen abgeschlossen waren, wurde den Patienten ein 24-Stunden-Langzeit-Elektrokardiographie-Recorder (Reynolds Medical, Inc., USA) angelegt. Die Aufzeichnung der Daten erfolgte dann unter häuslichen Bedingungen während die Patienten angehalten waren, im Laufe des Tages ihren üblichen Beschäftigungen nachzugehen.

Die Häufigkeit atrialer und ventrikulärer Schrittmacherstimulationen während der 24h-EKG-Aufzeichnung wurde dem Speicher der Schrittmacher entnommen.

Ausgewertet wurden die Langzeit-EKGs im Hinblick auf die Häufigkeit atrialer Tachyarrhythmien während der AAIR und DDDR Programmierung sowie nach AV-Blockierungen 2.- oder 3. Grades im AAIR-Modus. Dabei wurden Anzahl, maximale Dauer und Gesamtdauer der atrialen Tachyarrhythmien sowie Anzahl der AV-Blockierungen und die daraus entstandenen maximalen Pausen ermittelt.

3.4 Statistik

Alle Werte werden als Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) angegeben. Zur Analyse verbundener Stichproben wurde der Wilcoxon-Paardifferenztest und für unverbundene der U-Test von Mann und Whitney gewählt. Der statistische Vergleich von Häufigkeiten erfolgte mit Hilfe des Chi-Quadrattests oder mit Fishers Exakttest. Ein P Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant erachtet.

4. Ergebnisse

Insgesamt wurden 23 Patienten in diese Studie eingeschlossen. Während des Follow-up mussten 4 Patienten ausgeschlossen werden. Zwei Patienten, die Beschwerden (Schwindel, Belastungsdyspnoe, Palpitationen und innere Unruhe) mit der verblindeten Schrittmacher Programmierung (jeweils 1 x AAIR und 1 x DDDR) angaben, lehnten deswegen eine weitere Teilnahme ab. Bei einer Patientin wurde am Ende des Follow-up Intervalles im AAIR Modus als Zufallsbefund ein asymptomatisches Vorhofflimmern im EKG festgestellt. Eine Patientin verstarb während DDDR Stimulation, ohne dass die genaue Todesursache geklärt werden konnte.

Die Follow-up Intervalle im AAIR und DDDR Modus wurden von 19 Patienten (11 Männer, 8 Frauen), Durchschnittsalter 70 (SD \pm 6,4) Jahre komplett absolviert. Der jüngste Patient war 59 Jahre, der älteste Patient 83 Jahre alt. Die wichtigsten demographischen Daten (Alter, Geschlecht), die elektrokardiographischen Parameter im Sinusrhythmus (Herzfrequenz, QRS Dauer und Morphologie sowie PQ Intervall) sowie unter AAI Schrittmacherstimulation (programmierte Stimulationsfrequenz, Intervall zwischen atrialem Schrittmacherspike und Q Zacke, programmierte maximale Frequenz) werden in Tabelle 3 (S. 72) dargestellt. Die elektrokardiographischen Parameter wurden im Sinusrhythmus am liegenden Patienten in Ruhe gemessen. Die Medikation der Patienten zu diesem Zeitpunkt geht ebenfalls aus der Tabelle 3 (S. 72) hervor. Mittelwerte wurden mit der einfachen Standardabweichung angegeben.

Während der Studienzeit wurde keiner der Patienten mit Schicksalsschlägen wie Tod eines nahen Verwandten, schwerer Krankheitsfall in der Familie, Scheidung, Unfall oder dem Verlust des Arbeitsplatzes konfrontiert, was eine Auswertung der Fragebögen zur Lebensqualität unmöglich gemacht hätte. Synkopen oder Präsynkopen traten während des gesamten Studienzeitraums ebenfalls bei keinem der Patienten auf.

4.1 Lebensqualität

Im ersten Teil des Interviews, in dem die Patienten ihr Allgemeinbefinden, ihre körperliche Belastbarkeit, ihr seelisches Befinden und ihre kognitiven Fähigkeiten einschätzen sollten, gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Schrittmachereinstellungen (siehe Tab. 4, Seite 73). Auch eine einheitliche Tendenz zum Vorteil einer der beiden Stimulationsmodi ließ sich nicht erkennen. Für das allgemeine Befinden und das seelische Befinden gaben die Patienten sogar exakt identische Werte für den AAIR und DDDR Modus an (67 ± 23 vs. 67 ± 20 bzw. 63 ± 27 vs. 63 ± 27 , siehe Tabelle 4, Seite 73).

Der Karolinska Fragebogen, der nach konkreten kardiovaskulären Symptomen fragt, zeigte in allen 4 Kriterien (Brustschmerz, Palpitationen, Schwindel und Dyspnoe) bessere Ergebnisse und damit ein selteneres Auftreten der Symptome im AAIR-Modus. Die Unterschiede waren allerdings nur bezüglich des Symptoms Schwindel signifikant besser (82 ± 11 vs. 71 ± 16 %, $p < 0,05$) zugunsten der alleinigen Vorhofstimulation.

Bei der Beurteilung der allgemeinen körperlichen Aktivität des Patienten anhand der Specific Activity Scale (SAS) ergab die Auswertung für beide Stimulationsformen den gleichen Wert (Klasse $1,6 \pm 0,67$ für AAIR bzw. $1,6 \pm 0,75$ für DDDR).

Auch bei Fragen nach den Symptomen des Schrittmacher-Syndroms (Müdigkeit, Schwindel, Palpitationen, Brustschmerzen, Luftnot und Konzentrationsschwierigkeiten) gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen dem AAIR und dem DDDR Modus. Die durchschnittliche Häufigkeit der Beschwerden war für beide Stimulationsformen nahezu gleich ($3,6 \pm 0,64$ für AAIR vs. $3,5 \pm 0,6$ für DDDR) und insgesamt sehr niedrig (siehe Tab. 4, Seite 73).

4.2 Echo- und Dopplerechokardiographie:

Die Parameter der linksventrikulären systolischen Funktion, bestimmt anhand des transaortalen Flusssignales, ergaben für beide Schrittmacher-Programmierungen sehr ähnliche Werte. Obwohl alle zur Bewertung herangezogenen Parameter im AAIR Modus diskret besser waren, ergab sich bei keinem der Werte eine statistische Signifikanz (siehe Tab. 5a, Seite 74).

Die Parameter der linksventrikulären diastolischen Funktion, bestimmt anhand des transmitralen Flusssignales, zeigten keine einheitliche Tendenz zugunsten einer der beiden Einstellungen. Während die maximale spätdiastolische Flussgeschwindigkeit der A-Welle (PFVA) und das Integral des transmitralen Flusses über die Zeit (VTI) im AAI Modus besser waren, schnitt die DDD Einstellung mit dem optimierten AV-Intervall bei der maximalen frühdiaastolischen Flussgeschwindigkeit der E-Welle (PFVE), der durchschnittlichen Beschleunigung der frühdiaastolischen Füllungsphase (aAccE), der diastolischen Füllungszeit (FT) und der Geschwindigkeit der frühdiaastolischen Rückstellbewegung des vorderen Mitralsegels (EF-Slope) besser ab. Dabei zeigte sich beim Quotienten E/A ($0,8 \pm 0,27$ vs. $1,1 \pm 0,55$; $p < 0,05$) und beim EF-Slope ($54,1 \pm 26$ vs. $69,2 \pm 23$; $p < 0,05$) ein signifikanter Vorteil zugunsten der Zweikammerstimulation (siehe Tab. 5b, Seite 75).

4.3 Körperliche Belastbarkeit / Spiroergometrie

Die maximale Belastungszeit (423 ± 127 vs. 402 ± 102 sec; $p < 0,05$), die maximale Leistung (103 ± 31 vs. 96 ± 27 Watt; $p < 0,05$) und die maximal erreichte stimulierte Herzfrequenz (107 ± 14 vs. 104 ± 12 1/min; $p < 0,05$) waren im AAIR Modus signifikant höher als im DDDR Modus (Tab. 6, Seite 76). Keine signifikanten Unterschiede fanden sich dagegen bei der Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle und der maximalen

Sauerstoffaufnahme, sowie beim Sauerstoffpuls zum Ende der Ergometrie. Die alleinige Vorhofstimulation erbrachte allerdings auch bei diesen Parametern tendenziell bessere Werte.

Demgegenüber zeigte das Atemäquivalent für CO₂ sowohl an der anaeroben Schwelle ($29,8 \pm 3,5$ vs. $31,0 \pm 3,6$; $p < 0,05$) als auch bei maximaler Belastung ($29,8 \pm 3,3$ vs. $31,2 \pm 3,7$; $p < 0,05$) im Durchschnitt signifikant bessere Werte im DDDR Modus.

4.4 AV-Überleitung während der Ergometrie

Während der Spiroergometrie wurde bei allen Patienten im AAI Stimmulationsmodus das Zeitintervall zwischen dem Vorhof-Spike und der nachfolgenden Q-Zacke gemessen (SQ-Intervall). Das durchschnittliche SQ-Intervall bei maximaler Frequenz (SQ_{max}) war im Vergleich zu dem durchschnittlichen SQ-Intervall in Ruhe (SQ_{SF}) nicht signifikant kürzer (225 ± 39 ms vs. 230 ± 37 ms).

Bei 6 Patienten (32 %) war das SQ-Intervall bei maximaler Frequenz (SQ_{max}) länger als in Ruhe (SQ_{SF}), bei 5 Patienten (26 %) zeigte sich keine Veränderung dieses Wertes, während nur 8 Patienten (42 %) eine Verkürzung des SQ-Intervalls bei maximaler atrialer Stimulationsfrequenz aufwiesen. Insgesamt 11 Patienten (58 %) zeigten damit im AAIR Modus keine physiologische Verkürzung der atrioventrikulären Überleitungszeit bei maximaler Belastung.

Im AAI Modus entwickelten 2 der 19 Patienten (11 %) während der maximalen kardiopulmonalen Belastung ein P auf T im abgeleiteten Oberflächen EKG als Zeichen der fehlenden Verkürzung der physiologischen AV-Überleitung.

Nach Beendigung der Belastung trat bei 3 Patienten (16 %) unter Beibehaltung der maximalen stimulierten Frequenz im AAI Modus ein AV-Block 2. Grades auf. Bei zwei dieser Patienten handelte es sich um einen atrioventrikulären Block vom Typ Wenckebach, der 25 Sekunden bzw. 2 Minuten nach Ende der Ergometrie auftrat. Ein Patient zeigte sofort nach Abbruch der Belastung einen AV-Block Typ Mobitz mit 2:1 Überleitung und einem Frequenzabfall von 150 auf 75 /min, begleitet von Palpitationen, Schwindel und thorakaler Enge.

4.5 24 h Langzeit-EKG:

Die durchschnittliche Bandlaufzeit der Langzeit-EKG Geräte betrug im AAIR Modus $23,6 \pm 1,6$ vs. $22,8 \pm 2,3$ Stunden im DDDR Modus und zeigte damit keinen signifikanten Unterschied. Die Anzahl der schrittmacherstimulierten Vorhof- und Ventrikelaktionen, die für den Zeitraum der Langzeit EKG Untersuchung aus dem im Schrittmacher gespeicherten Histogramm ausgelesen wurden, ergab, dass im AAIR Modus im Durchschnitt 96 ± 5 % der Vorhofaktionen schrittmacherstimuliert waren. Im DDDR Modus betrug dieser Wert im Vorhof 95 ± 5 % und im Ventrikel 99 ± 2 %. Die atriale Stimulationshäufigkeit im AAIR und DDDR Modus unterschieden sich nicht signifikant.

Bei der alleinigen Vorhofstimulation (AAIR) traten insgesamt 12 Episoden atrialer Tachyarrhythmien bei zwei Patienten (11 %) auf. Demgegenüber ereigneten sich während der Langzeit EKG Untersuchung im Zweikammer Modus (DDDR) 22 Episoden atrialer Tachyarrhythmien bei 7 Patienten (37 %). Dieser Unterschied war nicht signifikant ($p = 0,072$).

Lediglich 11 der 19 Patienten (58 %) zeigten weder im AAIR noch im DDDR Modus atriale Rhythmusstörungen (siehe Tab. 6, Seite 76). Ein Vergleich der Gesamtzeit der Episoden mit atrialen Tachyarrhythmien, die in den zwei

Stimulationsformen auftraten, ergab keinen signifikanten Unterschied aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen ($1,0 \pm 0,9$ min vs 85 ± 198 min, $p = 0,055$, AAIR vs DDDR). Die längste Einzelepisode mit Vorhofflimmern betrug 46 Sekunden während der AAIR Stimulation gegenüber 340 Minuten im DDDR Modus.

Bei der Auswertung der Aufzeichnungen im AAIR Modus traten bei 12 Patienten keine AV-Blockierungen auf, während sich bei 7 Patienten (37 %) mehr als 164 Episoden mit AV-Blockierungen fanden (Tab. 7, Seite 77). In den meisten Fällen handelte es sich um sehr kurze Pausen (1 sec) mit Ausfall nur einer ventrikulären Aktion, lediglich zwei Patienten zeigten längere Pausen von maximal 3 beziehungsweise 4 Sekunden. Drei der 7 Patienten (43 %) mit einem AV-Block zweiten Grades wiesen schon beim Einschluss in die Studie einen inkompletten Rechtsschenkelblock im Ruhe-EKG auf. Dagegen wies nur ein Patient (8 %) von den 12 Patienten ohne AV-Blockierungen einen inkompletten Rechtsschenkelblock auf ($p = 0,117$).

Ein Vergleich der PQ-Intervalle im Sinusrhythmus in Ruhe zwischen den Patienten mit AV-Blockierungen zweiten Grades und den übrigen Patienten zeigte keinen signifikanten Unterschied (194 ± 21 ms vs. 178 ± 27 ms; $p = 0,22$). Auch das SQ-Intervall, gemessen im AAI Modus bei der Grundfrequenz differierte nicht signifikant zwischen diesen beiden Gruppen mit und ohne AV-Block II° im AAIR Modus (236 ± 45 ms vs. 228 ± 32 ms, $p = 0,472$).

4.6 Von den Patienten bevorzugte Stimulationsart

Nach Abschluss der Studie und Vollendung des follow-up in beiden Stimulationsmodi entschieden sich 11 der 19 Patienten (58 %) für die DDDR Stimulation, während 8 Patienten den AAIR Modus bevorzugten. Zur Überprüfung, ob die Patienten im gewählten Modus auch bessere Parameter

in den einzelnen Untersuchungen aufwiesen, wurden die Daten noch einmal separat als Funktion der bevorzugten Stimulationsart ausgewertet.

Die getrennte Auswertung der Fragen nach der Lebensqualität ergab in allen Punkten eine durchschnittlich bessere Bewertung in dem später bevorzugten Stimulationsmodus, allerdings waren die Unterschiede gegenüber dem nicht favorisierten Stimulationsmodus nicht signifikant.

Bei der Echo- und Dopplerechokardiographischen Untersuchung ließ sich kein einheitlicher Trend ableiten, weder für noch gegen die bevorzugte Stimulationsform.

Die spiroergometrische Untersuchung dieser beiden Patientengruppen ergab bei allen Parametern ein leicht besseres Abschneiden der AAIR Einstellung, selbst bei den Patienten, die der DDDR Programmierung den Vorzug gaben. Signifikant waren die Unterschiede auch bei diesen Parametern nicht.

Die Patienten, die sich für den AAIR Modus als bevorzugte Programmierung entschieden, zeigten in diesem Modus keine atrialen Tachyarrhythmien im Langzeit EKG. Dagegen war bei 5 der 11 Patienten (45 %), die den DDDR Modus als permanente Stimulationsform gewählt hatten, eine atriale Tachyarrhythmie im Langzeit EKG nachzuweisen ($p < 0,05$).

5. Diskussion

Die Schrittmacher Implantation bei Sick-Sinus-Syndrom ist eine rein symptomatische Indikation und hat keine prognostische Bedeutung (Breivik et al., 1979; Sasaki et al., 1988; Gregoratos et al., 1998). Zur Verhinderung von Symptomen können prinzipiell sowohl eine alleinige atriale Stimulation (AAI), eine alleinige ventrikuläre Stimulation (VVI) als auch eine Zweikammerstimulation (DDD) gewählt werden. In mehreren Studien hat sich die ausschließlich ventrikuläre Stimulation (VVI) als ungünstiger erwiesen als eine Vorhofstimulation (AAI; Rosenquist et al., 1988; Andersen et al., 1997) oder eine Zweikammerstimulation (DDD; Mattioli et al., 1998; Kerr et al., 2002; Lamas et al., 2002). Verglichen wurden in diesen Langzeitstudien die Mortalität, das Auftreten von Vorhofflimmern und von arteriellen Thrombembolien sowie das Auftreten oder die Progression einer bestehenden Herzinsuffizienz. Die Überlegenheit der physiologischen Stimulationsformen (AAI und DDD) gegenüber der im Sinusrhythmus unphysiologischen VVI Stimulation beruhte im Wesentlichen auf einer Reduktion des Auftretens von Vorhofflimmern und dem verminderten Auftreten oder langsameren Voranschreiten einer Herzinsuffizienz.

Der randomisierte, kontrollierte Vergleich der beiden physiologischen Stimulationsformen (AAI versus DDD) bei Patienten mit Sick-Sinus-Syndrom steht jedoch noch aus, weil eine großangelegte dänische Studie (DANPACE, Andersen et al., 1998) noch nicht abgeschlossen ist. Demgegenüber wurde eine kleine Studie mit 177 Patienten bereits abgeschlossen (Nielsen et al., 2003), die einen signifikanten Vorteil zugunsten der AAI Einstellung fand. Das Ergebnis beruhte auf einem Vergleich der Größe des linken Vorhofes, der systolischen Funktion des linken Ventrikels sowie des Auftretens von Vorhofflimmern. Während man unter AAI Stimulation keinerlei echokardiographische Veränderungen beim

Durchmesser des linken Ventrikels (LVED) sowie der Verkürzungsfraction des linken Ventrikels (LVFS) nachweisen konnte, sah man eine signifikante Abnahme der LVFS in der DDDR Gruppe mit einer programmierten kurzen AV-Überleitungszeit ($p < 0,01$) nach einer mittleren Follow-up Zeit von 2,9 Jahren. Die Untersuchung der Größe des linken Vorhofes sowie des Auftretens von Vorhofflimmern zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Stimulationsformen.

In einer japanischen Studie (Masumoto et al., 2004) wurden 196 Patienten mit Sick-Sinus-Syndrom auf die Mortalität, das Auftreten von chronischem Vorhofflimmern, die Haltbarkeit der Schrittmachersonden und die Reoperationsrate untersucht. Der einzige signifikante Unterschied zwischen den Patienten mit einer AAI ($n=95$) und einer DDD Stimulation ($n=101$) lag in einem häufigeren Auftreten von Komplikationen bei den Schrittmachersonden in der DDD Gruppe (23 (22,8%) vs 14 (13,7%); $p=0,034$; DDD vs. AAI).

Größere und damit richtungsweisende Untersuchungen sind jedoch erforderlich, um den erwarteten geringeren Unterschied zwischen den beiden physiologischen Stimulationsformen (AAI versus DDD) überhaupt herauszuarbeiten. Ergebnisse, die eine atriale Stimulation dieser Patienten begünstigten oder zumindest nicht benachteiligten, hätten im Rahmen der ständig steigenden Gesundheitskosten eine nicht unwichtige ökonomische Bedeutung. Ein AAI Schrittmacher ist sowohl aufgrund der Kosten des Aggregates als auch der Implantation sowie der nachfolgenden Betreuung kostengünstiger als ein Zweikammer Schrittmacher (Eagle et al., 1986; Clarke et al., 1998).

Nach den geltenden Richtlinien der kardiologischen Fachgesellschaften ist bei einer rein atrialen Schrittmacherstimulation eine intakte AV-Überleitung jedoch zwingende Voraussetzung (British Pacing and Electrophysiologic Group, 1991; Lemke et al., 1996; Gregoratos et al., 1998) .

Daher favorisieren einige Studien der Vergangenheit den Einbau einer ventrikulären Elektrode bei Sick-Sinus-Syndrom aufgrund der Gefahr des Auftretens höhergradiger AV-Blockierungen (Bertholet et al., 1983; Sutton et al., 1986; Haywood et al., 1990). Allerdings liegen neuere Veröffentlichungen vor, die das Auftreten einer höhergradigen AV Blockierung bei Patienten mit SSS als sehr selten beschreiben (0,6 – 1,8 % pro Jahr; Rosenquist et al., 1989; Andersen et al., 1997; Marshall et al., 1998; Kristensen et al., 2001). Mehrere Parameter (PQ-Zeit, StimulusQ-Zeit, Wenckebach-Punkt) werden dabei als prädiktive Faktoren für das Auftreten eines AV-Blockes nach der Schrittmacherimplantation diskutiert. Der klinische Wert dieser Parameter ist allerdings umstritten (Schwaab et al., 1998; Andersen et al., 1998). Nur ein kompletter Schenkelblock oder ein bifaszikulärer Block im Ruhe-EKG scheinen diesbezüglich einen verlässlichen Vorhersagewert zu haben (Brandt et al., 1992; Andersen et al., 1998). Nach diesen Ergebnissen wäre bei Patienten mit Sick-Sinus-Syndrom, die weder einen kompletten Schenkelblock noch einen bifaszikulären Block im Ruhe-EKG aufweisen, eine AAI Stimulation als sicher anzusehen.

Allerdings ist es fraglich, ob diese Daten, die alle bei Patienten mit reinem Sick Sinus Syndrom gewonnen wurden, ohne Einschränkung auch auf die Patientengruppe mit einem Bradykardie-Tachykardie-Syndrom (BTS) übertragbar sind. Die AV-Überleitung wird bei diesen Patienten nicht nur durch eine mögliche Degeneration des AV-Überleitungssystems gestört, sondern vor allem auch durch die Wirkung antiarrhythmischer Medikamente (van Mechelen et al., 1984; Mabo et al., 1991). In einer Studie an Patienten mit Bradykardie-Tachykardie-Syndrom, die mit einer atrialen Schrittmacherstimulation (AAI) behandelt wurden, musste die antiarrhythmische Behandlung bei drei von 20 Patienten (15%) reduziert werden, wegen einer symptomatischen AV-Blockierung 3. Grades (Bohm et al., 1998).

Eine Studie mit 66 Patienten und einer mittleren Follow-up Zeit von 32 Monaten kam zu dem Ergebnis, dass für Patienten, die vor der Implantation ihres Schrittmachers Phasen atrialer Tachyarrhythmien aufwiesen, ein signifikant höheres Risiko für das Auftreten eines AV Blockes 2. Grades bestand als für Patienten mit einer isolierten Sinusbradykardie (Kallryd et al., 1989). Der mögliche Einfluß antiarrhythmischer Medikation auf die atrioventrikuläre Überleitung wurde auch hier beschrieben.

Eine weitere Studie zeigte ebenfalls eine höhere Inzidenz an höhergradigen AV-Überleitungsstörungen bei Patienten mit intermittierenden atrialen Tachyarrhythmien (3 von 22 Patienten; 13,6 %) im Gegensatz zu Patienten mit einem reinen Sick-Sinus-Syndrom (1 von 17 Patienten; 5,9 %), allerdings ohne eine Signifikanz zu erreichen während einer mittleren Follow-up Zeit von 35-53 Monaten (Mast et al., 1986).

Die meisten Studien, die die AV-Überleitung bei Patienten mit SSS untersuchten, hatten entweder nur einen geringeren Anteil an Patienten mit antiarrhythmischer Behandlung (29% in Andersen et al., 1998; 18% in Lamas et al., 2000) oder es wurden gar keine Aussagen zur medikamentösen Behandlung der Patienten gemacht (Brandt et al., 1992). Studien, die die AV-Überleitung selektiv bei Patienten mit BTS und antiarrhythmischer Therapie analysieren, liegen zur Zeit nicht vor.

Physiologischerweise kommt es während körperlicher Belastung zu einer Verkürzung der intrinsischen atrioventrikulären Überleitungszeit. Untersuchungen bei Patienten mit Bradykardie-Tachykardie-Syndrom und antiarrhythmischer Medikation zeigen jedoch eine Tendenz zur Verlängerung der AV-Überleitungszeit bei Belastung mit einer frequenzangepassten Vorhofstimulation (AAIR; Schwaab et al., 1998; Schwaab et al., 1999), welche ein Schrittmachersyndrom (Den Dulk et al., 1988; Schuller et al., 1991) oder sogar eine höhergradige AV-Blockierung (Schwaab et al., 1998; Schwaab et al., 1999) provozieren kann. Dabei zeigten im Verlauf einer

ergometrischen Belastung 21 von 41 Patienten (68 %; Schwaab et al., 1998) beziehungsweise 28 von 36 Patienten (78 %; Schwaab et al., 1999) eine Verlängerung der atrioventrikulären Überleitungszeit im Vergleich zum Ausgangswert in Ruhe. Bei bis zu 39 % der Patienten trat im Anschluss an die Belastung unter Beibehaltung der maximalen atrialen Stimulationsfrequenz ein AV-Block zweiten Grades auf. Alle Patienten waren in antiarrhythmischer Behandlung.

Zusammengefasst zeigen diese Ergebnisse, dass höhergradige AV-Blockierungen sowie eine unphysiologische Verlängerung der AV-Überleitungszeit unter Belastung bei einer AAIR Stimulation bei Patienten mit BTS und antiarrhythmischer Medikation sehr viel häufiger vorkommen als in der Gesamtgruppe der Patienten mit Sick Sinus Syndrom.

Um das Auftreten von symptomatischen Bradykardien durch einen höhergradigen AV-Block bei Patienten mit BTS und antiarrhythmischer Medikation zu vermeiden, könnte man den Einsatz einer zusätzlichen ventrikulären Sonde und damit einer DDDR Stimulation fordern.

Daneben bietet die Zweikammerstimulation auch einen Schutz vor einer Bradyarrhythmie bei plötzlich auftretendem bradykarden Vorhofflimmern. In zwei Studien (Sgarbossa et al., 1993; Andersen et al., 1999) wird das Auftreten von passagerem und chronischem Vorhofflimmern bei Patienten mit BTS-Syndrom als signifikant häufiger beschrieben als bei SSS Patienten. Dabei war die Tatsache einer antiarrhythmischen Behandlung in der ersten Studie (Sgarbossa et al., 1993) ein unabhängiger Prädiktor für das Auftreten von chronischem Vorhofflimmern. Die zweite Studie (Andersen et al., 1999) untersuchte 225 Patienten mit SSS, wovon insgesamt 94 mindestens eine dokumentierte Periode mit supraventrikulärer Tachykardie oder Vorhofflimmern vor der Schrittmacherimplantation aufwiesen. Bei dieser Subpopulation fand man unabhängig von der Schrittmacherstimulationsform

(AAIR oder VVIR) ein signifikant höheres Auftreten von passagerem und chronischem Vorhofflimmern (Relatives Risiko zwischen 2,14 –2,86).

Auch unter diesem Gesichtspunkt können die Ergebnisse der Studien über Patienten mit Sick-Sinus-Syndrom nur bedingt auf die Gruppe der Patienten mit Bradykardie-Tachykardie-Syndrom und antiarrhythmischer Medikation übertragen werden.

Allerdings sprechen neben dem höheren Kostenaufwand für ein Zweikammeraggregat noch zwei weitere Punkte gegen den Einsatz eines DDDR Schrittmachers bei dieser Indikation. Zunächst wird in der Literatur diskutiert, ob und inwieweit die chronische unphysiologische Stimulation der Kammer von einem beliebigen apikalen Punkt des rechten Ventrikels aus einen negativen Effekt auf die Pumpfunktion des linken Ventrikels hat (Bedotto et al., 1990; Betocchi et al., 1993; Tse und Lau, 1997).

Eine bereits zitierte randomisierte Studie (Nielsen et al., 2003) untersuchte 177 Patienten mit SSS, die entweder einen Schrittmacher mit AAIR (n = 54) oder DDDR (n = 123) Stimulationsmodus implantiert bekamen. Dabei wurden die Patienten mit einem DDDR Schrittmacher wiederum in zwei Gruppen unterteilt: die erste Gruppe (n = 60) mit einer programmierten kurzen (DDDR-s) und die zweite Gruppe (n = 63) mit einer fixierten langen (DDDR-l) AV-Überleitungszeit. Während man unter AAIR Stimulation keinerlei echokardiographische Veränderungen beim Durchmesser des linken Ventrikels (LVED) sowie der Verkürzungsfraction des linken Ventrikels (LVFS) nachweisen konnte, sah man eine signifikante Abnahme der LVFS in der DDDR-s Gruppe ($p < 0,01$) nach einer mittleren Follow-up Zeit von 2,9 Jahren. In der DDDR-l Gruppe konnte keine signifikante Änderung der LVFS nachgewiesen werden, und auch in Bezug auf die Mortalität, das Auftreten von Thromboembolien und das Auftreten oder die Zunahme einer bestehenden Herzinsuffizienz zeigten sich keine signifikanten Unterschiede

zwischen den einzelnen Stimulationsformen (AAIR vs. DDDR-s vs. DDDR-l).

Mehrere Studien an Hunden zeigten eine Beeinträchtigung der Myokardperfusion in Verbindung mit der unphysiologischen Wandbewegung bei chronischer Schrittmacherstimulation in der Spitze des rechten Ventrikels und sehen dieses als Ursache für eine Beeinträchtigung der linksventrikulären Kontraktion an (Lee et al., 1994; Van Oosterhout et al., 1998).

In der groß angelegten MOST (The Mode Selection Trial in Sinus Node Dysfunction)-Studie mit 2010 eingeschlossenen Patienten wurde ein Zusammenhang zwischen einer unphysiologischen Stimulation im rechten Ventrikel und häufigeren Krankenhausaufenthalten aufgrund von Herzinsuffizienz nachgewiesen (Sweeney et al., 2003). In der Gruppe der Patienten (n = 493), die über 90% der Zeit im rechten Ventrikel stimuliert wurden, betrug die Anzahl der Patienten mit Krankenhausaufenthalten aufgrund einer Herzinsuffizienz 44 (12 %) während einer DDDR Stimulation und 21 (16 %; p nicht signifikant) während einer VVIR Stimulation. Im Gegensatz dazu wurden von 310 Patienten, deren rechter Ventrikel zwischen 10 und 50 % der Observationszeit durch die Schrittmacherelektrode aktiviert wurde, nur 10 (9 %) während DDDR und 12 (6 %; p n.s.) während VVIR Stimulation stationär behandelt im Zusammenhang mit einer Herzinsuffizienz (Sweeney et al., 2003).

Aktuell wird diskutiert, ob und inwieweit die linksventrikuläre Pumpfunktion verbessert werden kann durch alternative rechtsventrikuläre Stimulationsorte (Cowell et al., 1994; Giudici et al., 1997; De Cock et al., 1998; Mera et al., 1999; Victor et al., 1999; Schwaab et al., 1999; De Cock et al., 2003; Fröhlig et al., 2004).

Ein zweiter Punkt muss bei der Frage nach dem optimalen Stimulationsmodus berücksichtigt werden. In der vorhandenen Literatur herrscht keine Übereinstimmung bei der Frage, ob eine intrinsische Erregung der Ventrikel

über das herzeigene Leitungssystem mit verlängerter Überleitungszeit (wie bei AAI Stimulation) oder eine schrittmacherstimulierte Ventrikeldepolarisation mit optimiert programmierter AV-Überleitung (wie bei DDD Stimulation) eine bessere linksventrikuläre Pumpfunktion in Ruhe gewährleisten.

Eine Studie mit 12 Patienten (Rosenquist et al., 1991) untersuchte die erwähnte Fragestellung mit dem Ergebnis, dass die intrinsische AV-Überleitung im AAI Modus ein signifikant besseres Schlagvolumen zur Folge hatte als eine ventrikuläre Stimulation mit individuell optimierter AV-Überleitungszeit im DDD-Modus (Herzminutenvolumen $6,2 \pm 1$ vs. $5,6 \pm 1$ l/min, $p < 0,05$). Die Ejektionsfraktion des linken Ventrikels war ebenfalls signifikant höher unter der alleinigen Vorhofstimulation (55 ± 11 vs. 49 ± 12 %, $p < 0,05$). Die mittlere PQ-Zeit lag in jeder Patientengruppe bei 200 ms.

Eine weitere Studie im selben Jahr (Harper et al., 1991) kam zu einem ähnlichen Resultat bei der Untersuchung von 8 Patienten, ohne allerdings Angaben über ihre atrioventrikuläre Überleitung im Ruhe-EKG zu machen.

Dagegen kommt eine spätere Studie (Jutzy et al., 1992) zu dem Ergebnis, dass bei Patienten mit leicht verlängerter AV-Überleitungszeit eine ventrikuläre Stimulation mit optimierter AV-Zeit zu einer besseren linksventrikulären Funktion führt. Dabei wurde eine PQ-Zeit von 220 ms im Sinusrhythmus in Ruhe als obere Grenze nachgewiesen, bis zu welcher eine intrinsische AV-Überleitung ein signifikant besseres Schlagvolumen und damit gesteigertes Herzminutenvolumen zur Folge hatte im Vergleich zu einer rechtsventrikulären Stimulation mit optimiert programmierter AV-Überleitungszeit (Jutzy et al., 1992).

Ebenso konnte eine weitere Studie (Vardas et al., 1997) nachweisen, dass das Herzschlagvolumen bei einer intrinsischen AV-Überleitungszeit, die länger

als 220 ms ist, signifikant abnimmt im Vergleich zu einer rechtsventrikulären Stimulation mit einer fest programmierten AV-Überleitung von 120 ms.

Eine japanische Studie untersuchte 15 Patienten mit atrioventrikulärem Block Grad 1 in Bezug auf die systolische und diastolische Herzfunktion bei intrinsischer Stimulation und rechtsventrikulärer Schrittmacherstimulation mit programmierter AV-Überleitungszeit (Iliev et al., 2000). Als Parameter für die Pumpfunktion wurde das Geschwindigkeits-Zeit-Integral des Aortenstromes (VTI) verwendet, die AV-Überleitungszeit wurde durch die Zeitdauer zwischen Vorhofspike und dem Auftreten der R-Zacke (SR-Zeit) definiert. Ab einer SR-Zeit von über 270 ms zeigte sich ein signifikanter Unterschied des VTI zugunsten der rechtsventrikulären Stimulation mit angepasst programmierter AV-Zeit (0.192 vs 0.166 m; $P < 0.01$ bei einer Stimulationsfrequenz von 70 Schlägen pro Minute).

Es muss erwähnt werden, dass alle drei Studien (Jutzy et al., 1992; Vardas et al., 1997; Iliev et al., 2000) ein relativ kleines Patientenkollektiv untersucht hatten (maximal 15 Patienten) und dass alle Untersuchungen ausschließlich am ruhenden Patienten durchgeführt wurden.

Diese Ergebnisse sind insbesondere deshalb beachtenswert, da die in der vorliegenden Arbeit untersuchte Patientengruppe mit Bradykardie-Tachykardie-Syndrom und antiarhythmischer Medikation zur Verlängerung der AV-Überleitungszeiten in Ruhe und unter Belastung neigt.

Zusammenfassend zeigen die vorliegenden Untersuchungsergebnisse, dass eine intrinsische AV-Überleitung immer dann zu bevorzugen ist, wenn die atrioventrikuläre Überleitung intakt oder nur leicht verlängert ist. Wenn allerdings die elektrische Überleitung bedeutend verzögert sein sollte, verbessert eine rechtsventrikuläre Stimulation mit individuell optimierter AV-Überleitungszeit die linksventrikuläre Funktion und damit das Herzschlagvolumen im Vergleich zu der intrinsischen Erregung. Einen

verbindlichen Grenzwert der intrinsischen AV-Überleitung anzugeben ist aufgrund der wenigen Studien und der kleinen Patientenpopulationen allerdings nicht möglich.

Der Vollständigkeit wegen darf man nicht außer Acht lassen, dass die Optimierung der AV-Überleitungszeit in den angeführten Untersuchungen ausschließlich in Ruhe vorgenommen wurde. Unter Belastung konnte eine Studie aus der Schweiz keinen Vorteil durch eine in Ruhe optimierte atrioventrikuläre Überleitung nachweisen (Frielingsdorf et al., 1994). Obwohl zur Zeit verschiedene Methoden zur individuellen Anpassung der AV-Überleitungszeit bei DDDR Stimulation diskutiert werden, beschränken sich die durchgeführten Studien immer auf Messungen in Ruhe. Dabei werden echokardiographische Parameter (Dupuis et al., 2003; Porciani et al., 2004) oder spezielle elektrokardiographische Parameter (Ishikawa et al., 2001) diskutiert.

Falls eine DDD Stimulation der Patienten mit Sick Sinus- oder Bradykardie Tachykardie Syndrom vorgenommen wird, ist es jedoch zwingend, eine individuelle Optimierung der programmierten atrioventrikulären Überleitungszeit für jeden Patienten vorzunehmen (Ovsyshcher et al., 1993; Modena et al., 1996; Kindermann et al., 1997).

5.1 Lebensqualität

Diese Studie war nicht konzipiert worden, um Unterschiede der Morbidität und Mortalität zwischen den beiden verglichenen Schrittmacherprogrammierungen (AAIR versus DDDR) vorzunehmen, da sowohl die Patientenpopulation zu gering als auch die follow-up Zeit zu kurz war. Vielmehr hatte sie es sich zum Ziel gesetzt, das Befinden der Patienten nach einer gewissen Adaptationszeit an die jeweilige Einstellung zu beurteilen.

Da die Indikation zur Implantation eines Herzschrittmachers bei einem Bradykardie-Tachykardie-Syndrom rein symptomatisch gestellt wird (British Pacing and Electrophysiologic Group, 1991; Lemke et al., 1996; Gregoratos et al., 1998), kommt der Verbesserung der Beschwerdesymptomatik die entscheidende Bedeutung bei der Auswahl des geeigneten Stimulationsmodus zu.

Während sich vor der Schrittmacherimplantation bei 7 Patienten dieser Studie anamnestisch eine Synkope bzw. Präsynkope eruieren ließen, traten diese Symptome im Laufe der Studie nicht mehr auf. Sowohl der AAIR als auch der DDDR Modus konnten diese stark beeinträchtigenden Symptome der zugrundeliegenden Rhythmusstörung gleichermaßen unterdrücken.

Um die Effektivität der jeweiligen Einstellung im Alltag beurteilen zu können, wurde die Lebensqualität der Patienten anhand verschiedener Ansätze erfragt (Shumaker et al., 1990).

Die Patienten beurteilten ihren subjektiven Gesundheitszustand (siehe Tab. 4, Seite 73) während der beiden Beobachtungsintervalle annähernd gleich. Es wurde sichergestellt, dass keine schwerwiegenden Ereignisse im Privatleben des Patienten in diesem Zeitraum auftraten, um die krankheitsbezogenen Angaben zur Lebensqualität nicht zu verfälschen. Ein ähnliches Ergebnis zeigte die Auswertung der Fragen nach der körperlichen Leistungsfähigkeit der Patienten anhand ihrer Aktivitäten im Alltag (siehe Tab. 4, Seite 73). Im Durchschnitt zeigte sich keine der Stimulationsformen der anderen überlegen. Die Abfrage von Symptomen, die auf ein Schrittmacher-Syndrom hindeuten könnten (Tab. 4, Seite 73), ergab bei beiden Einstellungen ebenfalls ein ähnliches Ergebnis.

Das bestätigt die Annahme, dass die Unterschiede zwischen den physiologischen Stimulationsformen im AAIR und im DDDR Modus weitaus geringer ausfallen als der Vergleich zwischen dem unphysiologischen VVIR Modus und der AAIR bzw. DDDR Stimulation (Andersen et al., 1998). Die

einzigsten bisher vorliegende Studien, die einen direkten Vergleich des AAI versus DDD Modus untersuchten (Nielsen et al., 2003; Masumoto et al., 2004), hatten keine Fragen zur Lebensqualität eingeschlossen, mit denen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit verglichen werden könnten.

Der Karolinska Fragebogen (Tab. 4, Seite 73) ergab ein tendenziell besseres Ergebnis der Patienten im AAIR Modus. Diese Fragen behandelten die Häufigkeit von konkreten krankheitsspezifischen Symptomen der Patienten (Müdigkeit, Brustschmerz, Palpitationen, Schwindel, Dyspnoe). Eine statistische Signifikanz zeigte sich allerdings nur bei dem Symptom 'Schwindel', welches während der DDDR Stimulation häufiger auftrat. Dieser signifikante Unterschied lässt sich mit den erhobenen Daten nicht erklären. Interessant wäre dabei die Unterscheidung des Auftretens von Schwindel in Ruhe oder bei Belastung, was in den verwendeten Fragebögen jedoch nicht differenziert wurde.

Dennoch wurde von den einzelnen Patienten ein subjektiver Unterschied zwischen den untersuchten Schrittmacherprogrammierungen wahrgenommen. Als die Ergebnisse separat entsprechend der bevorzugten Stimulationsart der Patienten ausgewertet wurden, zeigten sich durchgehend bessere Parameter für die bevorzugte Schrittmacher Einstellung, ohne allerdings statistische Signifikanz zu erreichen. Die verwendeten Fragebögen waren demnach in der Lage, Unterschiede zwischen den beiden Einstellungen aufzudecken. Wahrscheinlich war die Anzahl der untersuchten Patienten zu gering, um ein statistisch signifikantes Niveau zu erreichen.

5.2 Echo- und Dopplerechokardiographie

Die dopplerechokardiographisch gemessenen Parameter der systolischen Funktion (siehe Tab. 5a, Seite 74) weisen in die gleiche Richtung wie die spiroergometrischen Daten zur Belastbarkeit der Patienten. Es zeigte sich kein

signifikanter Unterschied in allen Parametern der linksventrikulären systolischen Funktion zwischen dem AAIR und DDDR Modus. Allerdings fand sich auch hier ein Trend zu einer besseren systolischen Funktion während der AAIR Stimulation. Alle gemessenen Werte (PFV, tPFV, aAcc, ET, VTI; Erklärung siehe Tab. 5a, Seite 74) zeigten tendenziell bessere Werte im atrialen Stimulationsmodus. Die Gründe für diesen Trend liegen in der bei diesem Kollektiv erhaltenen intrinsischen AV-Überleitung in Ruhe mit einer PQ-Zeit ≤ 220 ms und wurden bereits in der Diskussion auf der Seite 43 ff ausführlich besprochen. In Kapitel 5.3 (Seite 52 f) erfolgt eine weitere Diskussion diese Aspektes.

Im Gegensatz dazu stellten sich die meisten diastolischen Funktionsparameter etwas günstiger bei der Zweikammerstimulation dar, wobei nur die Dezelerationsrate und der EF-Slope einen signifikanten Vorteil im Vergleich zur AAI Stimulation aufwiesen (siehe Tab. 5b, Seite 75). Das deutet darauf hin, dass ein DDD Schrittmacher mit apikaler Stimulation des rechten Ventrikels die diastolische Hämodynamik nicht notwendigerweise beeinträchtigt, wenn eine individuell optimierte AV-Überleitungszeit programmiert wird. Insgesamt stellten sich die diastolischen Vergleichswerte jedoch uneinheitlich dar, so dass keine sicheren Schlussfolgerungen aus diesen Ergebnissen gezogen werden können.

Eine getrennte Auswertung der Patienten anhand des SQ-Intervalles in Ruhe (≤ 220 ms bzw. > 220 ms), was nach der Literatur ratsam erscheint (Rosenquist et al., 1991; Jutzy et al., 1992; Vardas et al., 1997), ergab in der Echokardiographie in dieser Untersuchung weder bei den systolischen noch bei den diastolischen Parametern einen signifikanten Vorteil für einen der beiden untersuchten Stimulationsarten. Es muss dabei erneut darauf hingewiesen werden, dass alle bisherigen Vergleichsstudien auch mit einer

relativ geringen Anzahl von Patienten durchgeführt wurden, und somit die Ergebnisse nur bedingt verlässlich sein können.

5.3 Körperliche Belastbarkeit / Spiroergometrie

Während körperlicher Belastung laufen metabolische Vorgänge in der Regel beschleunigt ab. Die Muskelzellen haben einen erhöhten Bedarf an Sauerstoff (O₂), während gleichzeitig der Abtransport von Kohlendioxid (CO₂) forciert werden muss, um eine Azidose des Gewebes zu vermeiden. Bei dieser Anpassung wirken viele physiologische Systeme des Körpers mit, die präzise aufeinander abgestimmt sein müssen, um dem Gewebe sowohl ausreichend Sauerstoff anzubieten als es auch vor einer CO₂ bedingten Azidose zu bewahren. Eine spiroergometrische Untersuchung bietet die Möglichkeit, die einzelnen Komponenten dieses Systems unter kontrollierten klinischen Bedingungen zu beurteilen (Wassermann et al., 1994; Crapo et al., 2000).

Neben der diagnostischen Anwendung eignet sich die Spiroergometrie auch zur genauen Quantifizierung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit. Als präoperative Bestandsaufnahme kann diese Untersuchung dazu beitragen, das Risiko eines Eingriffs abzuschätzen. Aber auch bei der Beurteilung verschiedener Therapie- und Behandlungsverfahren kardiopulmonaler Erkrankungen kann die Spiroergometrie eingesetzt werden, da durch die Spiroergometrie die Effizienz der gewählten Therapie evaluiert werden kann.

Um eine möglichst vollständige Adaptation an die programmierte Schrittmachereinstellung zu gewährleisten, wurde ein 3-monatiges Follow-up Intervall mit jedem Stimulationsmodus eingehalten. Zur Objektivierung der Belastbarkeit der Patienten mit der jeweiligen Stimulationsart, wurde ein standardisierter spiroergometrischer Test durchgeführt. Um den Einfluss des Frequenzverhaltens auf die Höhe der Belastbarkeit auszuschalten, wurde bei allen Patienten die Herzfrequenz während der Ergometrie einheitlich mit 3

bpm pro mlO₂/kg/min durch externe Programmierung erhöht (McElroy et al., 1988, Treese et al., 1993).

Unsere Ergebnisse zeigen eine signifikant höhere maximale Leistung [Watt] und eine längere Belastungszeit während der AAI Stimulation im Vergleich zur DDD Stimulation. Die Patienten erreichten während der AAI Stimulation im Durchschnitt ein um 7 Watt höheres Belastungsniveau und eine um 21 Sekunden längere Belastungszeit (P_{\max} 103 vs. 95.8 W; $p < 0.05$ und t_{\max} 423 vs. 402 s; $p < 0.05$; siehe Tabelle 6, Seite 76). Dieses Ergebnis entspricht den Resultaten einer weiteren Studie (Leclercq et al., 1995), in der während einer Ergometrie ein höheres Herzminutenvolumen ($13,5 \pm 2$ vs. $12,1 \pm 2,2$ l/min, $p < 0,01$) und eine bessere linksventrikuläre Ejektionsfraktion (65 vs. 60 %, $p < 0,05$) im AAI Modus im Vergleich zur DDD Stimulation gefunden wurden.

Betrachtet man jedoch die objektiven metabolischen Parameter, wie z.B. die Sauerstoffaufnahme und die Kohlendioxidabgabe, so ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen dem AAI und DDD Modus, weder an der anaeroben Schwelle noch bei maximaler Belastung (siehe Tab. 6, Seite 76). Zu dem gleichen Ergebnis kam eine Studie mit 15 Patienten (Vardas et al., 1997), die ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen AAI und DDD Stimulation bezüglich der Sauerstoffaufnahme (VO_2) und dem Sauerstoffpuls (VO_2/ HF) an der anaeroben Schwelle zeigte. Auch in einer amerikanischen Studie mit 12 Patienten (Gallik et al., 1994) konnte kein Unterschied zwischen beiden Schrittmacherprogrammierungen (AAI und DDD) bezüglich der nuklearmedizinisch bestimmten linksventrikulären Funktion unter Belastung gefunden werden.

Tendenziell zeigten die spiroergometrischen Messparameter einen leichten Vorteil zugunsten der AAIR Stimulation.

Dieses Ergebnis könnte durch folgende Punkte erklärt werden. In der Literatur wird beschrieben, dass eine Verlängerung der AV-Überleitungszeit auf über 220 ms in Ruhe den Vorteil der intrinsischen Erregungsüberleitung auf die Ventrikel im Vergleich zur rechtsventrikulären Stimulation aufhebt (Jutzy et al., 1992; Vardas et al., 1997). In der vorliegenden Studie zeigten alle Patienten eine PQ-Zeit ≤ 220 ms in Ruhe sowie eine durchschnittliche SQ-Zeit von 230 ms bei programmierter Grundfrequenz (siehe Tab. 3, Seite 72).

Unsere Ergebnisse stimmen in diesem Punkt mit einer bereits erwähnten älteren Studie überein, die ebenfalls eine bessere linksventrikuläre systolische Funktion bei intakter intrinsischer AV-Überleitung zeigte (Rosenquist et al., 1991). Von 12 untersuchten Patienten in dieser Studie hatten 10 Patienten ebenfalls eine PQ-Zeit ≤ 220 ms sowie eine nur unwesentlich verlängerte mittlere SQ-Zeit von 248 ms. Man muss allerdings in Betracht ziehen, dass die AV-Zeit in Ruhe in der Patientengruppe mit Brady-Tachy-Syndrom und antiarrhythmischer Medikation keine prädiktiven Aussagen über die atrioventrikuläre Überleitung im AAIR Modus bei Belastung zulässt (Schwaab et al., 1998; Schwaab et al., 1999). In diesen beiden Studien wurde gezeigt, dass eine große Anzahl der Patienten mit BTS (bis 78%) eine paradoxe Verlängerung der AV-Überleitungszeit unter Belastung im AAIR Modus aufwiesen.

Eine zweite Erklärung für die reduzierte linksventrikuläre Funktion und eine mögliche Reduktion der kardiopulmonalen Belastbarkeit während DDD Stimulation könnte die unphysiologische rechtsventrikuläre Stimulation bieten. Alle Patienten wurden von einem apikalen Punkt des rechten Ventrikels aus stimuliert, was zur asynchronen Ventrikelkontraktion mit verminderter Pumpfunktion führen kann (Bedotto et al., 1990; Rosenquist et al., 1991; Betocchi et al., 1993; Lee et al., 1994; Tse et al., 1997; Nielsen et al., 2000). In Anlehnung an eine deutsche Studie (Schwaab et al., 1999) ist

insbesondere eine Verlängerung der stimulierten QRS-Dauer bei rechtsventrikulärer apikaler Stimulation korreliert mit einer inhomogenen linksventrikulären Kontraktion und einer somit reduzierten systolischen Funktion.

5.4 Auftreten atrialer Tachyarrhythmien und AV-Blockierungen

In einer Studie bei Patienten mit Sick Sinus Syndrom zeigte sich ein signifikant höheres Risiko für das Auftreten atrialer Tachyarrhythmien, wenn sie der Gruppe der Patienten mit Bradykardie-Tachykardie-Syndrom angehörten (Andersen et al., 1999). In dieser Studie, die unter diesem Gesichtspunkt eine atriale (AAI) mit einer ventrikulärer (VVI) Stimulation verglich, galten die Zugehörigkeit zur BTS Gruppe sowie eine chronische ventrikuläre Stimulation als begünstigende Faktoren für das Auftreten atrialer Tachyarrhythmien sowohl für die intermittierend auftretende als auch für die persistierende Form. Dies ist insoweit bedeutend für die untersuchte Patientengruppe, als Vorhofflimmern das Auftreten arterieller Thrombembolien begünstigt (Sgarbossa et al., 1993; Atrial Fibrillation Investigators, 1994; Andersen et al., 1999).

Neuere Literatur mit größeren Patientenpopulationen erbrachte einen signifikanten Vorteil für die AAI oder DDD Stimulation gegenüber der VVI Stimulation bezüglich des Auftretens atrialer Tachyarrhythmier (Sgarbossa et al., 1993; Andersen et al., 1997; Lamas et al., 2002 [MOST]; Kerr et al., 2004 [CTOPP]).

Der Vergleich einer atrialen mit einer AV sequentiellen DDD Stimulation wurde bislang nur in zwei Studien (Nielsen et al., 2003; Masumoto et al. 2004) untersucht. In der erstgenannten Studie an 177 Patienten mit Sick-Sinus-Syndrom fand man ein signifikant höheres Auftreten von atrialen Tachyarrhythmien bei den Patienten mit DDD Stimulation, unabhängig von

der gewählten AV-Überleitungszeit im Vergleich zum AAI Modus (23,3 und 17,5 vs. 7,4 %, $p=0,03$). Nach der Korrektur der Berechnungen für die Patienten mit Bradykardie-Tachykardie-Syndrom (BTS) war der Unterschied weiterhin signifikant (Relatives Risiko AAI vs. DDD 0,27; $p=0,02$). Die Gruppe der Patienten mit BTS hatte eine deutliche Assoziation zu atrialen Tachyarrhythmien, unabhängig von der Schrittmacherstimulation (RR 3,3; $p=0,01$; Nielsen et al. 2003).

Die japanische Studie, die 196 Patienten mit SSS untersuchte, fand demgegenüber keinen signifikanten Unterschied im Auftreten von atrialen Tachyarrhythmien bei Patienten mit AAI (6,4 %; $n=95$) oder DDD (9,4 %; $n=101$) Stimulation, obwohl die mittlere Follow-up Zeit verhältnismäßig lange währte (8,7 bei AAI und 7,6 Jahre bei DDD Stimulation; Masumoto et al., 2004).

In unserer Studie zeigte sowohl die Anzahl der aufgetretenen Episoden (12 bei 2 Patienten unter AAIR vs. 22 bei 6 Personen unter DDDR; $p=0.072$) als auch die durchschnittliche Gesamtlänge der atrialen Rhythmusstörungen (1 min vs. 85 min; $p=0.055$) ein besseres Ergebnis zugunsten der reinen atrialen Stimulation, ohne jedoch signifikant zu werden (siehe Tab 7, Seite 77). Unsere Ergebnisse bestätigen somit den Trend der zwei zuvor erwähnten Untersuchungen (Nielsen et al., 2003; Masumoto et al., 2004), wobei jedoch nur die erste Studie eine Subanalyse der Patienten mit Bradykardie-Tachykardie-Syndrom durchführte (Nielsen et al., 2003).

Es muss andererseits erwähnt werden, dass die einzige Patientin, bei der ein chronisches Vorhofflimmern während der Studie auftrat, zu dieser Zeit im AAIR Modus stimuliert wurde. Um allgemeingültige Aussagen über das Auftreten atrialer Tachyarrhythmien während den beiden untersuchten Schrittmachereinstellungen zu machen, sollte ein größeres Patientenkollektiv untersucht und ein längerer Beobachtungszeitraum eingeplant werden als dies

in dieser Studie möglich war. Obwohl eine beachtliche Anzahl atrialer Rhythmusstörungen (bei 37 % der Patienten) erfasst wurde, kann eine 24-Stunden Langzeit-EKG Untersuchung nicht als repräsentativ für einen längeren Zeitraum angesehen werden.

Während der 24 Stunden EKG Aufzeichnung trat bei 7 der 19 Patienten (37%) im AAIR Modus ein passagerer AV-Block zweiten Grades auf (siehe Tab 7, Seite 77). Allerdings reagierte keiner der betroffenen Patienten symptomatisch auf die bis zu 4 Sekunden langen Pausen. Das könnte bei anderen Patienten jedoch zum Auftreten von Schwindel bis hin zur Synkope führen. Bei einem Patienten trat direkt im Anschluss an die Fahrradergometrie im AAIR-Modus ein AV-Block 2. Grades mit 2:1 Überleitung auf, was neben der Halbierung seiner Herzfrequenz von initial 150 /min auf 75 /min auch zu Beschwerden im Sinne von Schwindel und Übelkeit führte. Zwei weitere Patienten boten einen asymptomatischen AV-Block 2. Grades, Typ Wenckebach, im Anschluss an den Belastungstest, was eine inadäquate Anpassung der atrioventrikulären Überleitungszeit an die Frequenzsteigerung bestätigt (Schwaab et al., 1998; Schwaab et al., 1999).

Verglichen mit anderen Studien ist das Auftreten höhergradiger AV-Blockierungen in der vorliegenden Untersuchung relativ hoch. Andere Studien (Rosenquist et al., 1989; Brandt et al., 1992; Andersen et al., 1998; Masumoto et al., 2004) fanden eine durchschnittliche Inzidenz höhergradiger AV-Blockierungen von 0.6 - 1.8% jährlich, die höchste jährliche Inzidenz findet sich bei einer weiteren Studie (Kallryd et al., 1989) mit 6%. Der Grund für diese deutlichen Unterschiede könnte in der Zusammensetzung der verschiedenen Patientenkollektive liegen. Während die angeführten Studien Patienten einschlossen, die die Kriterien eines Sick-Sinus-Syndroms erfüllten, wurden in der vorliegenden Untersuchung nur Patienten mit dem Bradykardie-Tachykardie-Syndrom und mit antiarrhythmischer Medikation

eingeschlossen. Darüberhinaus wurden die Patienten in den angeführten Studien ausschließlich in Ruhe und nicht unter Belastung auf AV-Überleitungsstörungen untersucht. In der vorliegenden Studie nahmen alle Patienten eine antiarrhythmische Medikation ein. Die angeführten Vergleichsstudien machen teilweise keine Angaben darüber. Die antiarrhythmische Medikation der untersuchten Patienten wurde entweder gar nicht erwähnt (Rosenquist et al., 1989; Brandt et al., 1992; Masumoto et al., 2004) oder es wurde nur eine geringe Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit antiarrhythmischer Medikation behandelt ($< 30\%$; Andersen et al., 1998). In der Studie mit der höchsten Inzidenz von höhergradigen AV-Blockierungen (Kallryd et al., 1989) traten AV-Überleitungsstörungen nur bei Patienten auf, die zuvor bereits Episoden atrialer Tachyarrhythmien geboten hatten. In dieser Gruppe wurde bei vier von 22 (18%) Patienten das Auftreten von Überleitungsstörungen beobachtet, während in der Gruppe der Patienten mit reiner Sinusbradykardie keine diesbezüglichen Ereignisse auftraten (18% vs. 0%; $p < 0,05$).

5.5 Schlussfolgerungen

Zusammenfassend kann man feststellen, dass die Ergebnisse von Studien mit Sick Sinus Syndrom Patienten nicht ohne weiteres auf die Patienten mit atrialen Tachyarrhythmien in der Vorgeschichte und aktueller antiarrhythmischer Medikation übertragen werden können. In zukünftigen Studien sollten Patienten mit Bradykardie-Tachykardie-Syndrom als eigenständige Beobachtungsgruppe innerhalb der Patienten mit Sick Sinus Syndrom ausgewertet werden, vor allem in Hinblick auf atrioventrikuläre Überleitungsstörungen während atrialer Stimulation. Die Bedeutung der antiarrhythmischen Medikation in dieser Patientengruppe muss im Hinblick auf Auswirkungen auf die AV-Überleitung stärker berücksichtigt werden als dies bisher der Fall ist. Um die tendenziellen Ergebnisse dieser Studie zu

überprüfen, müssen prospektive Studien über längere Beobachtungszeiträume mit größeren Patientenzahlen durchgeführt werden.

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt sollten Patienten mit Bradykardie-Tachykardie-Syndrom und chronotroper Inkompetenz, die medikamentös antiarrhythmisch behandelt werden, wegen der Gefahr höhergradiger AV-Überleitungsstörungen unter frequenzadaptiver Vorhofstimulation (AAIR), aus Sicherheitsgründen mit einem Zweikammerschrittmacher (DDDR) und individuell optimierter AV-Überleitungszeit versorgt werden.

6. Literaturverzeichnis:

1. Andersen HR, Thuesen L, Bagger JP, Vesterlund T, Thomsen PE: Prospective randomized trial of atrial versus ventricular pacing in sick sinus syndrome. *Lancet* 344, 1523-1528 (1994)
2. Andersen HR, Nielsen JC, Thomsen PE, Thuesen L, Mortensen PT, Vesterlund T, Pedersen AK: Long-term follow-up of patients from a randomized trial of atrial versus ventricular pacing in sick sinus syndrome. *Lancet* 350, 1210-1216 (1997)
3. Andersen HR, Nielsen JC: Pacing in sick sinus syndrome-Need for a prospective randomized trial comparing atrial with dual chamber pacing. *PACE* 21, 1175-1179 (1998)
4. Andersen HR, Nielsen JC, Thomsen PE, Thuesen L, Vesterlund T, Pedersen AK, Mortensen PT: Atrioventricular conduction during long-term follow-up of patients with sick sinus syndrome. *Circulation* 98, 1315-1321 (1998)
5. Ausubel K, Furman S: The pacemaker syndrome. *Ann Intern Med* 103, 420-429 (1985)
6. Beaver W, Wasserman K, Whipp B: A new method for detecting the anaerobic threshold by gas exchange. *J Appl Physiol* 60, 2020-2027 (1986)
7. Bedotto JB, Grayburn PA, Black WH, Raya TE, McBride W, Hsia HH, Eichhorn EJ: Alterations in left ventricular relaxation during atrioventricular pacing in humans. *J Am Coll Cardiol* 15, 658-664 (1990)

8. Bertholet M, Demoulin JC, Fourny J, Kulbertus H: Natural evolution of atrioventricular conduction in patients with sick sinus syndrome treated by atrial demand pacing. A study of 26 cases. *Acta Cardiol* 38: 227-32 (1983)
9. Betocchi S, Piscione F, Villari B, Pace L, Ciarmiello A, Perrone-Filardi P, Salvatore C, Salvatore M, Chiariello M: Effects of induced asynchrony on left ventricular diastolic function in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 21, 1124-31 (1993)
10. Bohm A, Pinter A, Szekely A, Preda I: Clinical observations with long-term atrial pacing. *Pacing Clin Electrophysiol* 21, 246-249 (1998)
11. Brandt J, Fahraeus T, Ogawa T, Schüller H: Practical aspects of rate adaptive atrial (AAIR) pacing: Clinical experiences in 44 patients. *PACE* 14, 1258-1264 (1991)
12. Brandt J, Anderson H, Fahraeus T et al.: Natural history of sinus node disease treated with atrial pacing in 213 patients: Implications for selection of stimulation mode. *J Am Coll Cardiol* 20, 633-639 (1992)
13. Breivik K, Ohm OJ, Segadal L: Sick Sinus Syndrome treated with permanent pacemaker in 109 patients. A follow up study. *Acta Med Scand* 206, 153-9 (1979)
14. British Pacing and Electrophysiologic Group Working Party Report. Recommendations for pacemaker prescription for symptomatic bradycardia. *Br Heart J* 66, 185-191 (1991)

15. Charles RG, McComb JM: Systematic trial of pacing to prevent atrial fibrillation (STOP-AF). *Heart* 78, 224-225 (1997)
16. Clarke KW, Connelly DT, Charles RG: Single chamber atrial pacing: An underused and cost-effective pacing modality in sinus node disease. *Heart* 80, 315-6 (1998)
17. Connolly SJ, Kerr C, Gent M et al.: Dual-chamber versus ventricular pacing. Critical appraisal of current data. *Circulation* 94, 578-583 (1996)
18. Cowell R, Morris-Thurgood J, Ilsley C, Paul V: Septal short atrioventricular delay pacing: Additional hemodynamic improvements in heart failure. *PACE* 17, 1980-1983 (1994)
19. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, Hankinson JL, Irvin CG, MacIntyre NR, McKay RT, Wanger JS, Anderson SD, Cockcroft DW, Fish JE, Sterk PJ: Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. *Am J Respir Crit Care Med.* 163, 292-293 (2000)
20. Dailey S, Bubien R, Kay N: Effect of chronotropic response on oxygen kinetics. *PACE* 17, 2307-2314 (1994)
21. Davis JA, Whipp BJ, Lamarra M, Huntsman DJ, Frank MH, Wassermann K: Effect of ramp slope on measurement of aerobic parameters from the ramp exercise test. *Med. Sci. Sports Exerc.* 14, 339-343 (1982)

22. De Cock CC, Giudici MC, Twisk JW: Comparison of the haemodynamic effects of right ventricular outflow-tract pacing with right ventricular apex pacing: a quantitative review. *Europace* 5, 275-8 (2003)
23. De Cock CC, Meyer A, Kamp O, Visser C: Hemodynamic benefits of right ventricular outflow tract pacing: Comparison with right ventricular apex pacing. *PACE* 21, 536-541 (1998)
24. Den Dulk K, Lindemans FW, Brugada P, Smeets J, Wellens H: Pacemaker syndrome with AAI rate variable pacing: Importance of atrioventricular conduction properties, medication and pacemaker programmability. *PACE* 11, 1226-1233 (1988)
25. Dupuis JM, Kobeissi A, Vitali L, Gaggini G, Merheb M, Rouleau F, Leftheriotis G, Ritter P, Victor J: Programming optimal atrioventricular delay in dual chamber pacing using endocardial acceleration: comparison with a standard echocardiographic procedure. *PACE* 26, 210-213 (2003)
26. Eagle KA, Mulley AG, Singer DE, Schoenfeld D, Harthorne JW, Thibault GE: Single chamber and dual chamber cardiac pacemakers: a formal cost comparison. *Ann Intern Med* 105, 264-71 (1986)
27. Fananapazir L, Bennett DH, Monks P: Atrial synchronized ventricular pacing: Contribution of the chronotropic response to improved exercise performance. *PACE* 6, 601-607 (1983)
28. Ferrer MI: The sick sinus syndrome in atrial disease. *JAMA*. 206, 645-646 (1968)

29. Frielingsdorf J, Gerber AE, Dur P, Vuilliomenet A, Bertel O: Importance of an individually programmed atrioventricular delay at rest and on work capacity in patients with dual chamber pacemakers. *PACE* 17, 37-45 (1994)
30. Fröhlig G, Schwaab B, Kindermann M: Selective site pacing: the right ventricular approach. *PACE* 27, 855-61 (2004)
31. Gallik DM, Gerald WG, Mahmarian JJ, Verani MS, Spencer WH 3rd: Comparison of ventricular function in atrial rate adaptive versus dual chamber rate adaptive pacing during exercise. *PACE* 17, 179-185 (1994)
32. Giudici MC, Thornburg GA, Buck DL, Coyne EP, Walton MC, Paul DL, Sutton J: Comparison of right ventricular outflow tract and apical lead permanent pacing on cardiac output. *Am J Cardiol* 79, 209-12 (1997)
33. Goldman L, Hashimoto B, Cook F et al.: Comparative reproducibility and validity of systems for assessing cardiovascular functional class: Advantages of a new specific activity scale. *Circulation* 64, 1227-1234 (1981)
34. Gregoratos G, Cheitlin M, Conil A et al.: ACC/AHA guidelines for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices: a report of the ACC/AHA Task Force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 31, 1175-1206 (1998)
35. Giudici M, Thornburg G, Buck D, Coyne E, Walton M, Paul D, Sutton J: Comparison of right ventricular outflow tract and apical lead permanent pacing on cardiac output. *Am J Cardiol* 79, 209-212 (1997)

36. Haywood GA, Ward J, Ward DE, Camm AJ: Atrioventricular Wenckebach point and progression to atrioventricular block in sinoatrial disease. *PACE* 13, 2054-8 (1990)
37. Harper GR, Pina IL, Kutalek SP: Intrinsic conduction maximizes cardiopulmonary performance in patients with dual chamber pacemakers. *PACE* 14, 1787-1791 (1991)
38. Iliev I, Yamachika S, Muta K, Hayano M, Ishimatsu T, Nakao K, Komiya N, Hirata T, Ueyama C, Yano K: Preserving normal ventricular activation versus atrioventricular delay optimization during pacing: the role of intrinsic atrioventricular conduction and pacing rate. *PACE* 23, 74-83 (2000)
39. Ishikawa T, Sugano T, Sumita S, Nakagawa T, Hanada K, Kosuge M, Kobayashi I, Kimur K, Tochikubo O, Usui T, Umemura S: Optimal atrioventricular delay setting determined by evoked QT interval in patients with implanted stimulus-T-driven DDDR pacemakers. *Europace* 3, 46-51 (2001)
40. Jutzy RJ, Feenstra L, Pai R, Florio J, Bansal R, Aybar R et al.: Comparison of intrinsic versus paced ventricular function. *PACE* 15, 1919-1922 (1992)
41. Kerr CR, Conolly SJ, Abdollah H, Roberts RS, Gent M, Yusuf S, Gillis AM, Tang AS, Talajic M, Klein GJ, Newman DM: Canadian Trial of Physiological Pacing: Effects of physiological pacing during long-term follow-up. *Circulation* 109, 357-62 (2004)

42. Kindermann M, Frohlig G, Doerr T, Schieffer H: Optimizing the AV delay in DDD pacemaker patients with high degree AV block: mitral valve Doppler versus impedance cardiography. *PACE* 20, 2453-62 (1997)
43. Kristensen L, Nielsen JC, Pedersen AK, Mortensen PT, Andersen HR: AV block and changes in pacing mode during long-term follow-up of 399 consecutive patients with sick sinus syndrome treated with an AAI/AAIR pacemaker. *PACE* 24, 358-365 (2001)
44. Lachmann W, Eschemann B, Dechter E, Bredel P: Development of pacemaker implantation. *Z Gesamte Inn Med.* 40, 702-4 (1985)
45. Lamas GA: Pacemaker mode selection and survival: A plea to apply the principle of evidence based medicine to cardiac pacing practice. *Heart* 78, 218-220 (1997)
46. Lamas GA, Lee KL, Sweeney M, Silverman R: Ventricular pacing or dual-chamber pacing for sinus node dysfunction. *N Engl J Med* 346, 1854-1862 (2002)
47. Leclercq C, Gras D, Heloco LA et al.: Hemodynamic importance of preserving the normal sequence of ventricular activation in permanent cardiac pacing. *Am Heart J* 129, 1133-1141 (1995)
48. Lee MA, Dae MW, Langberg JJ, Griffin JC, Chin MC, Finkbeiner WE, O'Connell JW, Botvinick E, Scheinman MM, Rosenqvist M: Effects of long-term right ventricular apical pacing on left ventricular perfusion, innervation, function and histology. *J Am Coll Cardiol* 24, 225-32 (1994)

49. Lemke B, Fischer W, Schulten HK: Richtlinien zur Herzschrittmachertherapie – Indikationen, Systemwahl, Nachsorge. *Z Kardiol* 85, 611-628 (1996)
50. Lewis J, Kuo L, Nelson J et al.: Pulsed Doppler echocardiographic determination of stroke volume and cardiac output: clinical validation of two new methods using the apical window. *Circulation* 70, 425-431 (1984)
51. Linde-Edelstam C: Quality of life in patients treated with atrioventricular synchronous pacing compared to rate modulated ventricular pacing. *PACE* 15, 1467-1476 (1992)
52. Linde C, Nordlander R, Rosenquist M: Atrial rate adaptive pacing: What happens to AV conduction? *PACE* 17, 1581-1589 (1994)
53. Linde C, Gadler F, Edner M, Nordlander R, Rosenquist M, Ryden L: Results of atrioventricular synchronous pacing with optimized delay in patients with severe congestive heart failure. *Am J Cardiol* 75, 919-23 (1995)
54. Linde C: How to evaluate quality of life in pacemaker patients: problems and pitfalls. *PACE* 19, 391-397 (1996)
55. Linde C, Braunschweig F, Gadler F, Bailleul C, Daubert JC: Long time improvements in quality of life by biventricular pacing in patients with chronic heart failure: results from the Multisite Stimulation in Cardiomyopathy study (MUSTIC). *Am J Cardiol* 91, 1090-5 (2003)

56. Löllgen H, Dirschedl P, Fahrenkrog U: Exercise tests in spirometry. *Z Kardiol.* 83 Suppl 3, 43-50 (1994)
57. Lown B: Electrical reversion of cardiac arrhythmias. *Brit. Heart J.* 29, 469-489 (1967)
58. Lüderitz B: Historical development of the cardiac pacemaker. *Z Kardiol.* 75, 57-65 (1986)
59. Mabo P, Pouillot C, Kermarrec A, Lelong B, Lebreton H, Daubert C: Lack of physiological adaptation of the atrioventricular interval to heart rate in patients chronically paced in the AAIR mode. *PACE* 14, 2133-2142 (1991)
60. Marshall HJ, Gammage MG, Griffith MJ: AAI pacing for sick sinus syndrome: first choice on all counts. *Heart* 80, 315-6 (1998)
61. Mast G, Van Heimel N, Bakema L, Derksen B, Defauw J: Is chronical atrial stimulation a reliable method for single chamber pacing in sick sinus syndrome? *PACE* 9, 1127-1130 (1986)
62. Masumoto H, Ueda Y, Kato R, Usui A, Maseki T, Takagi Y, Usui M: Long-term clinical performance of AAI pacing in patients with sick sinus syndrome: a comparison with dual chamber pacing. *Europace* 6, 444-450 (2004)
63. Mattioli AV, Vivoli D, Mattioli G: Influence of pacing modalities on the incidence of atrial fibrillation in patients without prior atrial fibrillation. A prospective study. *Eur Heart J* 19, 282-286 (1998)

64. McElroy PA, Janicky JS, Weber KT: Physiologic correlates of the heart rate response to upright isotonic exercise. *J Am Coll Cardiol* 11, 94-99 (1988)
65. van Mechelen R, Segers A, Hagemeyer F: Serial electrophysiologic studies after single chamber atrial pacemaker implantation in patients with symptomatic sinus node dysfunction. *Eur Heart J* 5, 628-36 (1984)
66. Mera F, De Lurgio D, Patterson R, Merlino J, Wade M, Leon A: A comparison of ventricular function during high right ventricular septal and apical pacing after His-bundle ablation for refractory atrial fibrillation. *PACE* 22, 1234-1239 (1999)
67. Modena MG, Rossi R, Carcagni A, Molinari R, Mattioli G: The importance of different atrioventricular delay for left ventricular filling in sequential pacing: clinical implications. *PACE* 19, 1595-604 (1996)
68. Nielsen JC, Bottcher M, Nielsen TT, Pedersen AK, Andersen HR: Regional myocardial blood flow in patients with sick sinus syndrome randomized to long term single chamber atrial or dual chamber pacing – effect of pacing mode and rate. *J Am Coll Cardiol*. 36, 1453-61 (2000)
69. Nielsen JC, Kristensen L, Andersen HR, Mortensen PT, Pedersen OL, Pedersen AK: A randomized comparison of atrial and dual chamber pacing in 177 consecutive patients with sick sinus syndrome: Echocardiographic and clinical outcome. *J Am Coll Cardiol* 42, 614-623 (2003)
70. Ovsyshcher I, Zimlichman R, Katz A, Bondy C, Furman S: Measurements of cardiac output by impedance cardiography in pacemaker patients at

- rest: effects of various atrioventricular delays. *J Am Coll Cardiol* 21, 761-7 (1993)
71. van Oosterhout MF, Prinzen FW, Arts T, Schreuder JJ, Vanagt WY, Cleutjens JP, Reneman RS: Asynchronous electrical activation induces asymmetrical hypertrophy of the left ventricular wall. *Circulation* 98, 588-95 (1998)
72. Porciani CM, Fantini F, Musilli N, Sabini A, Michelucci A, Colella A, Pieragnoli P, Demarchi G, Padeletti L: A perspective on atrioventricular optimization in patients with a dual chamber pacemaker. *PACE* 27, 333-338 (2004)
73. Rokey R, Kuo LC, Zoghbi WA, Limacher MC, Quinones MA: Determination of parameters of left ventricular diastolic filling with pulsed Doppler echocardiography: comparison with cineangiography. *Circulation* 71, 543-50 (1985)
74. Rosenquist M, Brandt J, Schuller H: Long-term pacing in sinus node disease: Effects of stimulation mode on cardiovascular morbidity and mortality. *Am Heart J* 116, 16-22 (1988)
75. Rosenquist M, Obel IW: Atrial pacing and the risk for AV block: Is there a time for change in attitude? *PACE* 12, 97-101 (1989)
76. Rosenquist M, Isaaz K, Botvinick E, Dae MW, Cockrell J, Abbott JA et al.: Relative importance of activation sequence compared to atrioventricular synchrony in left ventricular function. *Am J Cardiol* 667, 148-156 (1991)

77. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A: Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 58, 1072-83 (1978)
78. Sasaki Y, Shimotori M, Akahane K, Jonekura H, Hirano K et al.: Long term follow up of patients with sick sinus syndrome: a comparison of clinical aspects among unpaced, ventricular inhibited paced and physiologically paced groups. *PACE* 11, 1575-83 (1988)
79. Schwaab B, Fröhlig G, Schwerdt H, Lindenberger I, Schieffer H: Rate adaptive atrial pacing in the bradycardia tachycardia syndrome. *PACE* 21, 2571-2579 (1998)
80. Schwaab B, Fröhlig G, Pistorius C, Schwerdt H, Schieffer H: AV conduction with atrial rate adaptive pacing in the bradycardia tachycardia syndrome. *PACE* 22, 1502-9 (1999)
81. Schwaab B, Fröhlig G, Alexander C, Kindermann M, Hellwig N, Schwerdt H, Kirsch CM, Schieffer H: Influence of right ventricular stimulation site on left ventricular function in atrial synchronous ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol.* 33, 324-26 (1999)
82. Schwaab B, Kindermann M, Schatzer-Klotz D, Berg M, Franow H, Fröhlig G, Schieffer H: AAIR versus DDDR pacing in the bradycardia tachycardia syndrome: a prospective, randomized, double-blind, crossover trial. *PACE* 24, 1585-95 (2001)
83. Schuller H, Brandt J: The pacemaker syndrome: old and new causes. *Clin Cardiol* 14, 336-40 (1991)

84. Senning A: Cardiac pacing in retrospect. *Am J Surg* 145, 733-9 (1983)
85. Sgarbossa EB, Pinski SL, Maloney JD: The role of pacing modality in determining long-term survival in the sick sinus syndrome. *Ann Intern Med* 119, 359-365 (1993)
86. Sgarbossa EB, Pinski SL, Maloney JD et al.: Chronic atrial fibrillation and stroke in paced patients with sick sinus syndrome. Relevance of clinical characteristics and pacing modalities. *Circulation* 88, 1045-1053 (1993)
87. Short DS: The syndrome of alternating bradycardia and tachycardia. *Br Heart J* 16, 208-214 (1954)
88. Shumaker S, Anderson R, Czajkowski S: Psychological tests and scales. In Spilker B: *Quality of life assessments in clinical trials*. 95-113, New York, Raven Press, 1990
89. Stangl K, Seitz K, Wirtzfeld A et al.: Differences between atrial single chamber pacing (AAI) and ventricular single chamber pacing (VVI) with respect of prognosis and antiarrhythmic effect in patients with sick sinus syndrome. *PACE* 13, 2080-2085 (1990)
90. Sutton R, Kenny RA: The natural history of sick sinus syndrome. *PACE* 9, 1110-1114 (1986)
91. Sweeney MO, Hellkamp AS, Ellenbogen KA, Greenspon AJ, Freedman RA, Lee KL, Lamas GA: Adverse effect of ventricular pacing on heart failure and atrial fibrillation among patients with normal baseline QRS duration in a clinical trial of pacemaker therapy for sinus node dysfunction. *Circulation* 107, 2932-2937 (2003)

92. Treese N, Maccarter D, Akbulut O, Coutinho M, Baez M, Liebrich A et al.: Ventilation and heart rate response during exercise in normals: Relevance for rate variable pacing. *PACE* 16, 1693-1700 (1993)
93. Tse HF, Lau CP, FACC: Long-term effect of right ventricular pacing on myocardial perfusion and function. *J Am Coll Cardiol* 29, 744-749 (1997)
94. Vardas P, Simantirakis E, Parthenakis F, Chrysostomakis S, Skolidis E, Zuridakis E: AAIR versus DDDR pacing in patients with impaired sinus node chronotropy: An echocardiographic and cardiopulmonary study. *PACE* 20, 1762-1768 (1997)
95. Victor F, Leclercq C, Mabo P, Pavin D, Deviller A, de Place C, Pezard P, Victor J, Daubert C: Optimal right ventricular pacing site in chronically implanted patients. A prospective randomized crossover comparison of apical and outflow tract pacing. *J Am Coll Cardiol* 33, 311-316 (1999)
96. Wassermann K, Hansen JE, Sue DY, Whipp BJ, Casaburi R: Principles of exercise testing and interpretation. 2nd ed., Williams & Wilkins, Philadelphia, 1994
97. Wassermann K, Stringer WW, Casaburi R, Koike A, Cooper CB: Determination of the anaerobic threshold by gas exchange: biochemical considerations, methodology and physiological effects. *Z Kardiol.* 83, 1-12 (1994)
98. Whipp BJ, Davis JA, Torres F, Wassermann K: A test to determine parameters of aerobic function during exercise. *J. Appl. Physiol.* 50, 217-221 (1981)

99. Wilkoff BL, Corey J, Blackburn GA: Mathematical model of the cardiac chronotropic response to exercise. *J Electrophysiol* 3, 176-180 (1989)

100. Zhang YY, Johnson MC, II, Chow N, Wassermann K: Effect of exercise testing protocol on parameters of aerobic function. *Med. Sci. Sports Exerc.* 23, 625-630 (1991)

6. Tabellen

Tabelle 3: Patientendaten

Nr.	Sex	Alter [Jahre]	Medikation [tägliche Dosis]	HF [min ⁻¹]	QRS [ms]	QRS Morph	PQ [ms]	SF [bpm]	SQSF [ms]	F max [bpm]
1	m	60	Sotalol 320 mg, Flecainid 75 mg	58	80	---	220	75	280	140
2	m	68	Sotalol 200 mg	58	80	---	180	70	240	130
3	m	79	Sotalol 240 mg	62	80	---	200	70	250	110
4	m	69	Amiodaron 200 mg	58	90	---	200	70	250	110
5	w	83	Sotalol 320 mg	45	80	iRSB	200	70	260	120
6	m	67	Sotalol 160 mg	48	80	iRSB	220	70	260	120
7	m	75	Flecainid 100 mg	48	100	---	210	70	260	130
8	m	59	Sotalol 160 mg	50	100	iRSB	160	75	260	110
9	w	69	Amiodaron 200 mg	65	80	---	180	75	220	110
10	w	61	Sotalol 160 mg	51	80	---	180	70	200	120
11	w	71	Sotalol 160 mg	51	70	---	180	70	220	130
12	w	72	Sotalol 120 mg	48	80	---	140	70	190	130
13	m	80	Sotalol 80 mg	54	100	---	180	75	260	100
14	m	72	Amiodaron 200 mg	54	80	iRSB	210	75	150	120
15	w	75	Sotalol 240 mg	62	60	---	180	70	220	110
16	w	65	Sotalol 80 mg	65	90	---	130	75	160	120
17	w	73	Sotalol 240 mg	54	80	---	180	70	220	130
18	m	68	Amiodaron 150 mg	52	100	---	200	70	270	110
19	m	66	Amiodaron 200 mg	62	80	---	150	70	210	120
\bar{x} SD	11m 8 w	70 ± 7		55 ± 6	84 ± 11		185 ± 27		230 ± 37	119 ± 10

Tabelle 3:

Nr = Patienten Nr.; Sex = Geschlecht; m = männlich; w = weiblich; HF = intrinsische Herzfrequenz; QRS = QRS Dauer; QRS Morph = QRS Morphologie; iRSB = inkompletter Rechtsschenkelblock; PQ = PQ Intervall; SF = Stimulationsfrequenz in Ruhe; SQSF = Zeitintervall zwischen dem atrialen Schrittmacherspike und der nachfolgenden Q-Zacke bei programmierter SF; F max = programmierte obere Grenzfrequenz.

Die elektrokardiographischen Werte wurden im Sinusrhythmus am liegenden Patienten in Ruhe gemessen. Die Medikation der Patienten zu diesem Zeitpunkt zeigt diese Tabelle.

Mittelwerte werden mit der einfachen Standardabweichung angegeben ($\bar{x} \pm SD$).

Tabelle 4: Lebensqualität

	Subjektive Einschätzung der Lebensqualität [%]								Karolinska Fragebogen [%]								Skala d. Aktivität		SM-Syindr.	
	Allgemeinbefinden		Körperl. Belastbarkeit		Seel. Befinden		Konz.-fähigkeit		Brustschmerz		Palpitationen		Schwindel		Dyspnoe		SAS			
	AR	DR	AR	DR	AR	DR	AR	DR	AR	DR	AR	DR	AR	DR	AR	DR	AR	DR	AR	DR
\bar{x}	67	67	56	59	63	63	51	56	76	73	79	78	82	71	71	67	1.6	1.6	3.6	3.5
SD	23	20	25	25	27	27	27	23	19	20	20	17	11	16	20	24	.67	.74	.64	.60
	n s		n s		n s		n s		n s		n s		p<0.05		n s		n s		n s	

Tabelle 4:

1. Subjektive Einschätzung der eigenen Lebensqualität anhand von Fragen nach dem Allgemeinbefinden und den drei Hauptebenen der Lebensqualität: der körperlichen Belastbarkeit, dem seelischen Befinden und der Konzentrationsfähigkeit. Die Parameter entsprechen Prozentpunkten, wobei 100 % einer sehr guten Lebensqualität entspricht.

2. Karolinska Fragebogen zur Eruiierung der Häufigkeit von kardiovaskulären Symptomen: Auch diese Werte wurden in Prozent aufgeführt, wobei 100 % einer kompletten Beschwerdefreiheit entspricht (kein Auftreten von Ermüdung, Brustschmerz, Palpitationen, Schwindel und Dyspnoe im Beobachtungszeitraum).

3. Aktivitätsskala (Specific Activity Scale): Einteilung in eine von vier Klassen; Klasse 1 steht für eine uneingeschränkte Belastbarkeit, Klasse 4 für eine sehr geringe Belastungstoleranz.

4. Schrittmacher (SM-)Syndrom als Mittelwert aus dem Vorliegen von Müdigkeit, Schwindel, Palpitationen, Brustschmerzen, Luftnot und Konzentrationsschwierigkeiten: 1 = starke andauernde Beschwerden; 5 = Beschwerdefreiheit.

Mittelwerte wurden mit der einfachen Standardabweichung angegeben ($\bar{x} \pm SD$).

AR = AAIR, DR = DDDR, ns = nicht signifikant.

Tabelle 5a: Systolische linksventrikuläre Funktion

	PFV [m/s]		t PFV [ms]		a Acc [m/s ²]		ET [ms]		VTI [cm]	
	AAI	DDD	AAI	DDD	AAI	DDD	AAI	DDD	AAI	DDD
\bar{x}	1.05	1.03	92	102	13.1	11.1	301	291	19.8	19.3
SD	.27	.21	18	21	6.2	4.2	29	28	4.8	3.7
	n s		n s		n s		n s		n s	

Tabelle 5a:

Dopplerechokardiographisch bestimmte Parameter der systolischen Funktion (abgeleitet aus dem transaortalen Blutfluß) werden als Durchschnitt aus 5 Messungen angegeben: PFV= maximale Flußgeschwindigkeit, t PFV= Zeit bis zur PFV, aAcc= durchschnittliche Beschleunigung des Aortenflusses, ET= Ejektionszeit, VTI= Geschwindigkeits-Zeit-Integral des aortalen Flusses.

(Detaillierte Erklärung im Teil Follow-up Untersuchungen, siehe 3.4.2, Seite 24).

Mittelwerte werden mit der einfachen Standardabweichung angegeben ($\bar{x} \pm SD$).

ns = nicht signifikant.

Tabelle 5b: Diastolische linksventrikuläre Funktion

	PFVE [cm/s]		t PFVE [ms]		E/A		Dec E [m/s ²]		a AccE [m/s ²]		FT [ms]		VTI [cm]		EF-slope [mm/s]	
	AR	DR	AR	DR	AR	DR	AR	DR	AR	DR	AR	DR	AR	DR	AR	DR
\bar{x}	50.6	57.6	301	291	0.8	1.1	3.56	5.16	7.53	8.09	403	418	14.3	14.1	54.1	69.2
SD	20	16	29	28	.27	.55	0.95	1.35	3.5	2.9	77	45	5.1	4.7	26	23
	n s		n s		p<0.05		p<0.05		n s		n s		n s		p<0.05	

Tabelle 5b:

Dopplerechokardiographisch und echokardiographisch bestimmte Parameter der linksventrikulären diastolischen Funktion (gemessen über den transmitralen Fluß) werden als Mittelwerte aus 5 Messungen angegeben: AR = AAIR; DR = DDDR, PFVE = maximale Geschwindigkeit während der frühdiastolischen, schnellen Füllungsphase, PFVA = maximale Geschwindigkeit während der spätdiastolischen Vorhofkontraktion, t PFVE = Zeit bis PFVE, E/A = Quotient aus PFVE und PFVA, Dec E = Dezelerationsrate der frühdiastolischen Füllungsphase, aAccE = die durchschnittliche Beschleunigung der frühdiastolischen Füllungsphase, FT= Füllungszeit, VTI = Geschwindigkeits-Zeit-Integral des diastolischen Flusses, EF-slope = Geschwindigkeit der frühdiastolischen Rückstellbewegung des vorderen Mitralsegels (Detaillierte Ausführung im Teil Follow-up Untersuchungen, 3.4.2, Seite 25).

Mittelwerte werden mit der einfachen Standardabweichung angegeben ($\bar{x} \pm SD$).

ns = nicht signifikant.

Tabelle 6: Körperliche Belastbarkeit / Spiroergometrische Untersuchung

	t _{max} [sec]		P _{max} [Watt]		SF _{max} [bpm]		VO _{2 AT} [ml/min]		VO _{2max} [ml/min]		VO _{2max} [ml/min/kg]		VO _{2max} [%]		VO ₂ /Hf [ml/beat]		VE/VCO ₂ [peak]	
	AR	DR	AR	DR	AR	DR	AR	DR	AR	DR	AR	DR	AR	DR	AR	DR	AR	DR
\bar{x}	423	402	103	96	107	104	1049	977	1266	1175	16.9	15.9	67	64	12	11	30	31
SD	127	102	31	27	13	12	316	209	387	283	2.9	11.1	11	9	2	2	3	4
	p<0.05		p<0.05		p<0.05		n s		n s		n s		n s		n s		p<0.05	

Tabelle 6:

AR = AAIR; DR = DDDR; t_{max} = maximale Belastungszeit; P_{max} = maximal erbrachte Leistung; SF_{max} = maximale Stimulationsfrequenz des Schrittmachers; VO_{2 AT} = Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle; VO_{2max} = maximale Sauerstoffaufnahme am Ende der Belastung als absoluter Wert (ml/min), in Bezug auf das Körpergewicht (ml/min/kg) und im Vergleich zu Normwerten nach Alter und Geschlecht (%); VO₂/HFmax = Sauerstoffpuls, Quotient aus maximaler Sauerstoffaufnahme (VO_{2 max}) und maximaler Herzfrequenz (HFmax); VE/VCO₂ = Atemäquivalent von CO₂ bei maximaler Belastung. Mittelwerte werden mit der einfachen Standardabweichung angegeben ($\bar{x} \pm SD$).

ns = nicht signifikant.

Tabelle 7: 24h Langzeit-EKG Untersuchung

Nr	Atriale Tachyarrhythmien						AV-Block 2. und 3. Grades im AAIR Modus		Vom Patient bevorzugter Stimulations- modus
	Episoden		max. Dauer		Gesamtdauer		Anzahl	max. Pause	
	[n]		[min`sec]		[min`sec]		[n]	[sec]	
	AAIR	DDDR	AAIR	DDDR	AAIR	DDDR	AAIR	AAIR	
1	---	1	---	1`16	---	1`16	34	4	DDDR
2	---	---	---	---	---	---	2	1	AAIR
3	---	---	---	---	---	---	---	---	AAIR
4	---	1	---	0`04	---	0`04	---	---	DDDR
5	7	---	0`46	---	1`54	---	2	1	DDDR
6	---	11	---	1`30	---	2`33	---	---	DDDR
7	---	2	---	340`00	---	532`00	1	1	DDDR
8	---	2	---	31`00	---	60`00	>100	3	AAIR
9	5	2	0`05	0`16	0`17	0`19	---	---	DDDR
10	---	3	---	1`30	---	3`14	24	1	AAIR
11	---	---	---	---	---	---	---	---	AAIR
12	---	---	---	---	---	---	---	---	DDDR
13	---	---	---	---	---	---	---	---	DDDR
14	---	---	---	---	---	---	1	1	AAIR
15	---	---	---	---	---	---	---	---	AAIR
16	---	---	---	---	---	---	---	---	DDDR
17	---	---	---	---	---	---	---	---	DDDR
18	---	---	---	---	---	---	---	---	DDDR
19	---	---	---	---	---	---	---	---	AAIR
	ns		ns		ns		ns		AAIR, n=8 DDDR, n=11

Tabelle 7:

Das Auftreten atrialer Tachyarrhythmien wird beschrieben als die Anzahl der Episoden [n], die maximale Dauer der längsten Phase [min`sec] und als Gesamtdauer [min`sec] alle Phasen mit Tachyarrhythmie in diesem Stimulationsmodus. AV-Blockierungen 2. und 3. Grades im atrialen Stimulationsmodus werden aufgeführt als Anzahl [n] der aufgetretenen Blockierungen und als maximale Dauer [sec] der längsten Pause. Angegeben wird weiterhin die von dem Patienten bevorzugte Schrittmacher Programmierung am Ende der Studie.

ns = nicht signifikant.

8. Danksagung

Mein Dank gilt zunächst einmal Herrn Univ. Prof. Dr. med. H. Schieffer, Direktor der Medizinischen Universitäts- und Poliklinik, Innere Medizin III der Universität des Saarlandes für die Erlaubnis, unsere klinische Studie in seiner Klinik durchführen zu können. Bei seinem Nachfolger im Amt, Herrn Univ. Prof. Dr. med. M. Böhm, bedanke ich mich für die Möglichkeit, die Studie zum Abschluss zu bringen.

Im besonderen möchte ich Herrn Prof. Dr. med. G. Fröhlig meinen Dank aussprechen für die Vermittlung der Teilnahme an dieser klinischen Studie.

Ebenfalls meinen Dank aussprechen möchte ich allen übrigen Mitautoren unseres Artikels (Dr. med. D. Schaezter-Klotz , Dr. med. M. Berg, Dr. med. M. Kindermann) sowie allen beteiligten Pflegekräften, die durch ihren Beitrag die Durchführung dieser Studie erst möglich gemacht haben.

Mit tiefster Dankbarkeit muss ich Priv. Doz. Dr. med. Bernhard Schwaab erwähnen, der mir während der gesamten Studienzeit und darüberhinaus ein äusserst kompetenter und überaus geduldiger Doktorvater war. Vielen Dank für die professionelle Einstellung, die mit viel Verständnis vermittelt wurde, für die aufmunternden und wegweisenden Worte und für das Engagement für seinen Doktoranden, welches bei weitem die Zusammenarbeit im Rahmen der Studie überstieg.

9. Lebenslauf

Name: Hendrik Klaus Bela Franow
Geburtsdatum: 15. Juli 1971
Geburtsort: Plauen / Vogtland
Eltern: Elisabeth Franow
Dr. med. Klaus Franow
Familienstand: verheiratet seit 1995 mit
Anna Franow, geb. Muhlig
Kinder
Simeon, geb. 16.01.2000
Michelle, geb. 07.06.2001

Aufenthalte, Ausbildung und Abschlüsse

1977-1978 Grundschole in Gyömrö, Ungarn
1978-1981 Grundschole in St. Georgen im Schwarzwald
1981-1990 Gymnasium in St. Georgen, Abitur
1990-1991 Zivildienst bei Jugend-Missions- und Sozialwerk Schramberg
1992-1993 Studienaufenthalt bei Rhema Bible School, Tulsa, Oklahoma, USA
1993-2000 Studium der Humanmedizin an der Universitaät des Saarlandes
28.04.2000 Staatsexamen
seit 2000 Assistenzarzt, Kardiologische Abteilung, Zentralkrankenhaus
Vejle, Dänemark
2001 Approbation