

# **DDD- und VDD-Schrittmacher-Therapie : Einfluß der oberen Grenzfrequenz auf die kardiale Leistungsfähigkeit**

**Von der Medizinischen Fakultät  
der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen  
zur Erlangung des akademischen Grades  
eines Doktors der Medizin  
genehmigte Dissertation**

vorgelegt von

Elvira Maria Hermanns

aus

Erkelenz

Berichter: Herr Professor  
Dr. med. M. Sigmund

Herr Universitätsprofessor  
Dr. med. P. Hanrath

Tag der mündlichen Prüfung: 9. Februar 2001

Diese Dissertation ist auf den Internetseiten der Hochschulbibliothek  
online verfügbar.

## **Eidesstattliche Erklärung**

Ich versichere an Eides statt, daß ich die vorliegende Doktorschrift ohne unerlaubte Hilfe angefertigt und das benutzte Schrifttum vollständig erwähnt habe. Die Doktorschrift ist von keiner anderen Fakultät abgelehnt worden.

Köln, den 9. Februar 2001

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>1. Einleitung und Fragestellung</b>	1
<b>2. Methodik</b>	2
<b>2.1. Derzeitiger Stand der Schrittmacher-Therapie</b>	2
2.1.1. Stimulationsformen und ihre hämodynamischen Auswirkungen	2
2.1.1.1. Festfrequente Einkammer-Stimulation	3
2.1.1.2. "Physiologische Stimulation"	5
2.1.1.3. "Biologische Stimulation"	7
<b>2.2. Ziel der Untersuchung und ihre Durchführung</b>	9
<b>2.3. Patienten und untersuchte Schrittmachersysteme</b>	12
<b>2.4. Kardiopulmonaler Belastungstest (CPX)</b>	14
2.4.1. Grundlagen	14
2.4.2. Durchführung	16
<b>2.5. Transthorakale Echokardiographie (TTE)</b>	17
2.5.1. Grundlagen	17
2.5.2. Durchführung	18
<b>2.6. Statistik</b>	19
<b>3. Ergebnisse</b>	21
<b>3.1. Spiroergometrische Untersuchungen</b>	22
3.1.1. Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle (VO <sub>2AT</sub> /kg)	23
3.1.1.1. Patienten ohne Einschränkung der myokardialen Funktion	23
3.1.1.2. Patienten mit Einschränkung der myokardialen Funktion	24
3.1.1.3. Vergleich der beiden Patientengruppen I und II	25

3.1.2. Maximale Sauerstoffaufnahme (VO <sub>2</sub> max/kg)	26
3.1.2.1. Patienten ohne Einschränkung der myokardialen Funktion	26
3.1.2.2. Patienten mit Einschränkung der myokardialen Funktion	27
3.1.2.3. Vergleich der beiden Patientengruppen I und II	28
3.1.3. Belastbarkeit an der anaeroben Schwelle (Leistung AT)	29
3.1.3.1. Patienten ohne Einschränkung der myokardialen Funktion	29
3.1.3.2. Patienten mit Einschränkung der myokardialen Funktion	30
3.1.3.3. Vergleich der beiden Patientengruppen I und II	31
3.1.4. Maximale Belastbarkeit (Leistung max)	32
3.1.4.1. Patienten ohne Einschränkung der myokardialen Funktion	32
3.1.4.2. Patienten mit Einschränkung der myokardialen Funktion	33
3.1.4.3. Vergleich der beiden Patientengruppen I und II	34
3.1.5. Herzfrequenz an der anaeroben Schwelle (HF AT)	35
3.1.5.1. Patienten ohne Einschränkung der myokardialen Funktion	35
3.1.5.2. Patienten mit Einschränkung der myokardialen Funktion	36
3.1.5.3. Vergleich der beiden Patientengruppen I und II	37
3.1.6. Maximale Herzfrequenz (HF max)	38
3.1.6.1. Patienten ohne Einschränkung der myokardialen Funktion	38
3.1.6.2. Patienten mit Einschränkung der myokardialen Funktion	39
3.1.6.3. Vergleich der beiden Patientengruppen I und II	41
<b>3.2. Echokardiographische Untersuchungen</b>	42
3.2.1. Linksventrikuläre Funktion unter Ruhebedingungen bei Patienten ohne Einschränkung der myokardialen Funktion	43
3.2.2. Linksventrikuläre Funktion unter Ruhebedingungen bei Patienten mit Einschränkung der myokardialen Funktion	44
3.2.3. Vergleich der beiden Patientengruppen I und II	45

<b>3.3. Klinische Beurteilung anhand der NYHA-Klassifikation</b>	46
3.3.1. Patienten ohne Einschränkung der myokardialen Funktion	47
3.3.2. Patienten mit Einschränkung der myokardialen Funktion	48
3.3.3. Vergleich der beiden Patientengruppen I und II	49
<b>3.4. Vergleichende Betrachtung der Untersuchungsergebnisse</b>	50
3.4.1. Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle (VO <sub>2</sub> AT/kg) versus linksventrikuläre Funktion unter Ruhebedingungen bei Patienten ohne Einschränkung der myokardialen Funktion	51
3.4.2. Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle (VO <sub>2</sub> AT/kg) versus NYHA-Stadium bei Patienten ohne Einschränkung der myokardialen Funktion	52
3.4.3. Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle (VO <sub>2</sub> AT/kg) versus linksventrikuläre Funktion unter Ruhebedingungen bei Patienten mit Einschränkung der myokardialen Funktion	53
3.4.4. Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle (VO <sub>2</sub> AT/kg) versus NYHA-Stadium bei Patienten mit Einschränkung der myokardialen Funktion	54
<b>4. Diskussion</b>	55
4.1. Quantifizierung der kardialen Leistungsfähigkeit mittels Spiroergometrie	56
4.2. Quantifizierung der kardialen Leistungsfähigkeit mittels transthorakaler Echokardiographie	65
4.3. Beurteilung der kardialen Belastbarkeit anhand der NYHA-Klassifikation	70
4.4. Vergleichende Betrachtung der Untersuchungsverfahren	71
<b>5. Zusammenfassung</b>	74

<b>6. Anhang</b>	77
<b>6.1. Tabellarische Darstellung der spiroergometrischen Untersuchungsergebnisse</b>	77
6.1.1. Patienten der Weber-Klassen A und B	77
6.1.2. Patienten der Weber-Klassen C und D	83
<b>6.2. Tabellarische Darstellung der echokardiographischen Untersuchungsergebnisse</b>	89
6.2.1. Patienten der Weber-Klassen A und B	89
6.2.2. Patienten der Weber-Klassen C und D	91
<b>6.3. Tabellarische Darstellung der klinischen Evaluierung anhand der NYHA-Klassifikation</b>	93
6.3.1. Patienten der Weber-Klassen A und B	93
6.3.2. Patienten der Weber-Klassen C und D	94
<b>6.4. Abkürzungen</b>	95
<b>6.5. Literaturverzeichnis</b>	96

## **1. Einleitung und Fragestellung**

AV-sequentielle Zweikammer-Schrittmacher (DDD) und vorhofgetriggerte ventrikuläre Bedarfsschrittmacher (VDD) stellen eine etablierte Form der Elektrophysiotherapie des Herzens bei Patienten mit höhergradigen AV-Blockierungen und normaler Sinusknotenfunktion dar [1,12,13]. Neben der Erhaltung der atrioventrikulären Synchronität gewährleisten sie bei intakter sinuatrialer Funktion eine vorhofabhängige Modulation der Kammerfrequenz, so daß eine physiologische Adaption des Herzminutenvolumens an die jeweiligen Anforderungen durch Variation seiner beiden Determinanten Schlagvolumen und Herzfrequenz möglich wird [1, 60,63]. Aufgrund der verbesserten Hämodynamik unter dieser physiologischen Stimulationsform konnten signifikante Vorteile gegenüber der festfrequenten Einkammer-Bedarfsstimulation (VVI) aufgezeigt werden [1,60,62-68]. Während eine erhaltene atrioventrikuläre Koordination unter Ruhebedingungen eine große Bedeutung hat, verliert sie bei Belastung deutlich an Einfluß [60,69-81]. Demgegenüber stellt die Möglichkeit zur Frequenzsteigerung, insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter ventrikulärer Funktion und unterschiedlich ausgeprägter Fixation des Schlagvolumens, den Hauptmechanismus zur Anpassung des Herzminutenvolumens unter Belastungsbedingungen dar. Sie kann somit als determinierender Faktor für die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit angesehen werden [60,62-66, 69,71,72,76,77,79-81].

Aus den dargelegten Gründen ist in der Therapie mit DDD- und VDD-Schrittmachern sowie mit frequenzadaptiven Systemen die Programmierung der oberen Grenzfrequenz, die die ventrikuläre Stimulationsfrequenz nach oben hin begrenzt, von klinischer Bedeutung. Bisher wurde lediglich bei vorhofunabhängigen, frequenzadaptiven Einkammer-Schrittmachern (VVIR) die Beeinflussung der kardiopulmonalen Belastungsfähigkeit durch die obere Grenzfrequenz untersucht [59]. Ziel der vorliegenden Studie war es deshalb, bei Patienten mit vorhofabhängigen, frequenzvariablen DDD- und VDD-Schrittmachern die Bedeutung unterschiedlicher Programmierungen der oberen Grenzfrequenz für die kardiale Leistungsfähigkeit in Abhängigkeit von der linksventrikulären Funktion betreffender Patienten zu dokumentieren. Zur Quantifizierung der kardialen Belastungsfähigkeit wurden mit Hilfe der Spiroergometrie objektive und reproduzierbare kardiopulmonale Funktionsparameter gemessen sowie in transthorakalen echokardiographischen Untersuchungen die linksventrikuläre Funktion anhand der planimetrisch zuverlässig und genau ermittelbaren Ejektionsfraktion bestimmt. Ferner wurde eine klinische Beurteilung der Patienten anhand der NYHA-Klassifikation der Herzinsuffizienz vorgenommen.

## 2.Methodik

### 2.1. Derzeitiger Stand der Schrittmacher-Therapie

#### 2.1.1. Stimulationsformen und ihre hämodynamischen Auswirkungen

Seit der ersten Implantation eines permanenten Herzschrittmachers im Jahre 1958 durch die Schweden Senning und Elmquist sind auf dem Gebiet der Elektrostimulation des Herzens entscheidende Fortschritte gemacht worden [1-10]. Mit der Einführung mikroprozessorgesteuerter Herzschrittmacher wurde eine Vielzahl programmierbarer Schrittmacherfunktionen verfügbar, so daß die heute implantierten Schrittmachersysteme eine der individuellen kardialen Situation, sowie den individuellen Bedürfnissen entsprechende Schrittmachereinstellung erlauben [11, 12]. Die Elektrostimulation, deren Wert seit langem unbestritten ist, avancierte mit zunehmender Erweiterung des Indikationskataloges neben den kausalen und medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten zur Standardtherapie der symptomatischen, bradykarden Herzrhythmusstörungen [12-14].

Die in der Therapie bradykarder Herzrhythmusstörungen eingesetzten Schrittmacheraggregate ermöglichen auf Vorhof-, sowie auf Kammerebene neben der Elektrostimulation eine Detektion kardialer Eigenaktionen. Letztere kann sowohl zur Inhibition der Stimulation (Demand-Funktion), als auch zur Triggerung einer Schrittmacheraktion führen. Die Klassifizierung der einzelnen Stimulationsformen erfolgt nach dem von der 'Inter-Society-Commission-for-Heart-Disease-Resources' entwickelten Schrittmacher-Code (siehe Tabelle 1) [1].

<b>Schrittmacher - Code</b>	
<b>1.Position : Stimulationsort</b>	<b>A</b> = Vorhof <b>V</b> = Kammer
<b>2.Position : Detektionsort</b>	<b>D</b> = sequentiell : Vorhof und Kammer
<b>3.Position : Betriebsart</b>	<b>I</b> = Inhibition <b>T</b> = Triggerung <b>D</b> = P-Wellen-Inhibition auf Vorhofebene P-Wellen-Triggerung auf Kammerebene R -Wellen-Inhibition auf Kammerebene
<b>4.Position : Programmierbarkeit</b>	z.B.: <b>R</b> = frequenzadaptive Stimulation

Tabelle 1 : Schrittmacher-Code [1]

Als Stimulationsformen sind heute die Einkammer-Bedarfsschrittmacher (auf Vorhofebene als AAI-Schrittmacher, auf Ventrikel Ebene als VVI-Schrittmacher), die "physiologischen Schrittmacher" (av-sequentielle DDD-Schrittmacher, P-Wellensynchronisierte, vorhofgesteuerte VDD-Schrittmacher) und die "biologischen Schrittmacher" (vorhofunabhängige, frequenzadaptive Schrittmacher) von klinischer Bedeutung [12].

#### **2.1.1.1. Festfrequente Einkammer-Stimulation (VVI-, AAI-Schrittmacher)**

Beim ventrikulären Bedarfsschrittmacher (Ventrikel-Demand-Schrittmacher/VVI) wird über eine rechtsventrikulär gelegene Elektrode sowohl das intrakardiale Elektrokardiogramm registriert und somit ventrikuläre Erregungen detektiert, als auch der Ventrikel bei Bedarf stimuliert. Die Impulsabgabe wird für die Zykluslänge, die der Schrittmacherbasisfrequenz, d.h. der programmierten unteren Grenzfrequenz, entspricht, supprimiert, wenn av-übergeleitete Eigenaktionen oder ventrikuläre Extrasystolen außerhalb der Schrittmacherrefraktärzeit einfallen und wahrgenommen werden. Es handelt sich also um ein ventrikulär inhibiertes, d.h. negativ R-Wellen-gesteuertes Schrittmachersystem. Sinkt die Frequenz des Eigenrhythmus unter die Schrittmacherbasisfrequenz, so erfolgt eine Stimulation durch den Schrittmacher mit einer programmierten, festen Frequenz [1,5,6].

Der VVI-Schrittmacher wurde 1998 bei 45,2% der Schrittmacherimplantationen in den alten Bundesländern und bei 40,2% der Implantationen in den neuen Bundesländern verwendet [13]. Die spezifische Indikation zur Implantation dieses Schrittmachersystems ist das chronische, persistierende Vorhofflimmern [110]. Weitere Implantationsgründe waren ferner höhergradige AV-Blockierungen und das Sick-Sinus-Syndrom [1,13]. Bei Vorliegen dieser Herzrhythmusstörungen wird jedoch derzeit die Implantation eines VVI-Schrittmachersystems nicht mehr für sinnvoll erachtet [110].

Die VVI-Schrittmacher-Therapie berücksichtigt nicht die physiologische Vorhof-Kammer-Kontraktionsabfolge, d.h. der atriale Beitrag zum ventrikulären Schlagvolumen fehlt. Außerdem ermöglicht sie keine adäquate Frequenzadaption an Belastungssituationen. Somit kann eine Anpassung des Herzminutenvolumens nicht über diese Hauptdeterminanten erfolgen. Diese hämodynamischen Nachteile spiegeln sich auch in verschiedenen Studien wieder. Bei Patienten mit AV-Block III. Grades fanden sich zwar im Vergleich zum bradykarden Eigenrhythmus unter VVI-Stimulation deutliche Steigerungen des Herzminutenvolumens unter Ruhe- und Belastungsbedingungen [16-18,55]; diese lagen jedoch unter den Werten eines altersentsprechenden Normalkollektivs [6]. Ferner zeigte sich, daß die initiale Ver-

besserung des Herzminutenvolumens auf lange Sicht nicht erhalten bleibt [19,60]. Allerdings konnte bei dieser Stimulationsform im Vergleich zur Situation vor Elektrostimulation, sowie zur medikamentösen Therapie, zumindest bei höhergradigen AV-Blockierungen, neben einem signifikanten Anstieg der Lebenserwartung auch eine verbesserte Lebensqualität durch Ökonomisierung der Arbeitsweise des Herzens mit Reduktion intrakardialer Volumina und Drücke auf ein physiologisches Niveau belegt werden [1,6,20-24].

Der atriale Bedarfsschrittmacher (Vorhof-Demand-Schrittmacher/AAI) ist ein P-Wellen-inhibiertes, vorhofgesteuertes Schrittmachersystem, über dessen Vorhofelektrode sowohl die Detektion atrialer Erregungen, als auch die atriale Stimulation erfolgt. Vorhofeigenaktionen, supraventrikuläre Extrasystolen und retrograde ventrikuloatriale Erregungen des Vorhofes führen zur Inhibierung des Schrittmachers. Der Schrittmacher stimuliert den rechten Vorhof mit seiner programmierten Basisfrequenz nur, wenn die Eigenfrequenz unter die Interventionsfrequenz, d.h. die programmierbare untere Grenzfrequenz, fällt [1].

Dieses Schrittmachersystem fand im Jahre 1998 bei 1,8% der Implantationen in den alten Bundesländern, sowie bei 2,5% der Implantationen in den neuen Bundesländern Verwendung [13]. Indikationen der AAI-Stimulationsform sind das Sinusknoten-Syndrom ohne begleitende AV-Überleitungsstörung, sowie gelegentlich auch das Karotissinussyndrom [1,6,13,110].

Voraussetzung für die Implantation dieses Schrittmachersystems ist allerdings eine intakte AV-Überleitung [1]. Da dieses Schrittmachersystem AV-Synchronität gewährleistet, d.h. den physiologischen Vorhof-Kammer-Kontraktionsablauf erhält, kann der Vorhofbeitrag zur Steigerung des ventrikulären Schlagvolumens genutzt werden; lediglich am adäquaten Frequenzanstieg unter Belastung mangelt es bei dieser Stimulationsform [1]. Im Gegensatz zur VVI-Stimulation ermöglicht die AAI-Schrittmacher-Therapie somit über die atriale Kontribution zum ventrikulären Schlagvolumen eine Adaption des Herzminutenvolumens an die jeweilige Belastungssituation. Unter dieser Stimulationsform konnten Steigerungen des Herzminutenvolumens sowohl gegenüber dem bradykarden Eigenrhythmus [27,28], als auch im Vergleich zur VVI-Stimulation [28] gezeigt werden. Ferner war der Anstieg des Herzminutenvolumens auch nach längeren Beobachtungszeiträumen reproduzierbar [28].

Die ventrikuläre Einkammer-Bedarfsstimulation (VVI) kann bei kompletter AV-Dissoziation oder bei intermittierender bzw. konstanter ventrikuloatrialer Leitung eine für diese Stimulationsform typische Komplikation, das Schrittmachersyndrom, bedingen [1,6]. Dieses tritt bevorzugt unter ventrikulärer Stimulation beim Wechsel vom Sinusrhythmus zum Schrittmacherrhythmus auf, weshalb betreffende

Schrittmacher u.a. mit einer Hysterese der Basisfrequenz ausgestattet sind [1]. Ein weiterer Nachteil der Demand-Schrittmacher ist die Störung ihrer Funktion durch elektromagnetische Interferenzen und Muskelpotentiale, die entweder zur Inhibition der Impulsabgabe durch den Schrittmacher oder zur Umschaltung auf eine starrfrequente Stimulationsform führen. Diese Störungen können durch Einstellung einer niedrigeren Wahrnehmungsempfindlichkeit oder durch Umprogrammierung der Elektrodenpolarität von uni- auf bipolar umgangen werden [1].

### **2.1.1.2. "Physiologische Stimulation" (DDD-,VDD-Schrittmacher)**

Zu den physiologischen Schrittmachersystemen werden die av-sequentiellen Zweikammer-Schrittmacher (DDD) und die P-Wellen-synchronisierten ventrikulären Bedarfsschrittmacher (VDD) gezählt [1,7-9].

Die av-sequentiellen Zweikammer-Schrittmachersysteme (DDD) sind in der Lage, auf Vorhof- und Ventrikel Ebene über entsprechende Sonden zu detektieren und zu stimulieren, falls die Spontanfrequenz unter die Schrittmacher-Basisfrequenz sinkt. Atriale Erregungen inhibieren den Schrittmacher auf Vorhofebene, ventrikuläre auf Ventrikel Ebene. Eine Vorhofaktion, unabhängig davon, ob sie eine spontane oder schrittmacherinduzierte Erregung ist, triggert einen ventrikulären Stimulus, wenn die spontane AV-Überleitungszeit länger als das programmierte AV-Intervall ist. Im Falle einer binodalen Erkrankung erfolgt eine sequentielle Stimulation von Vorhof und Kammer mit einem programmierbaren AV-Intervall [1].

DDD-Schrittmachersysteme machten ca. 47,8% der Implantationen in den alten Bundesländern, sowie 49,9% der Implantationen in den neuen Bundesländern im Jahre 1998 aus [13]. Hauptindikationen für die Implantation physiologischer Schrittmacher sind höhergradige AV-Blockierungen und das Sick-Sinus-Syndrom, insbesondere in Kombination mit AV-Überleitungsstörungen [1,13,100,110]. Weitere Indikationen sind das Carotis-Sinus-Syndrom bei erhaltener Sinusknotenfunktion sowie das intermittierende, paroxysmale Vorhofflimmern in Kombination mit höhergradigen AV-Blockierungen, wenn im implantierten Schrittmachersystem die Möglichkeit zum 'Mode-switch' besteht [110].

P-Wellen-synchronisierte, vorhofgesteuerte ventrikuläre Bedarfsschrittmacher (VDD) detektieren auf Vorhof- und Ventrikel Ebene. Sie stimulieren jedoch bei Bedarf, d.h. bei Absinken des Eigenrhythmus unter die programmierbare Interventionsfrequenz, lediglich ventrikulär. Detektierte Vorhofaktionen triggern nach einem programmierten AV-Intervall einen Ventrikelstimulus, wenn der Schrittmacher nicht durch außerhalb der Refraktärzeit wahrgenommene ventrikuläre Erregungen inhibiert ist. Derartige Schrittmachersysteme sind jedoch nur bei physiolo-

gischer Sinusknotenfunktion sinnvoll [1]. Detektion und Stimulation können bei diesen Schrittmachern im Gegensatz zu den DDD-Systemen sowohl über zwei Elektroden im Vorhof und Ventrikel, als auch über eine entsprechend konzipierte Ventrikelsonde erfolgen [29-32].

VDD-Schrittmachersysteme wurden 1998 mit einer Häufigkeit von 5,2% in den alten, sowie von 7,5% in den neuen Bundesländern implantiert [13]. Als häufigster Implantationsgrund sind höhergradige AV-Blockierungen zu nennen [1,13,110].

DDD- und VDD-Schrittmacher gewährleisten eine physiologische Anpassung des Herzminutenvolumens an die jeweiligen Anforderungen durch Variation seiner beiden Determinanten Schlagvolumen und Herzfrequenz [63]. Sie ermöglichen aufgrund der atrioventrikulären Synchronität eine sequentielle Kontraktion von Vorhof und Kammer [1]. Demzufolge kann die atriale Systole, die vor allem unter Ruhebedingungen für das Herzminutenvolumen von Bedeutung ist, in das ventrikuläre Schlagvolumen eingebracht werden [1,6,56-60,62-65,69-77]. Ein optimales atrioventrikuläres Stimulationsintervall bestimmt zudem den Vorhofbeitrag zum Schlagvolumen [1,28,60,78]. Es liegt in Ruhe individuell zwischen 100 und 200ms [1,28,78,79,87,88]. Unter Belastungsbedingungen erwies sich eine Verkürzung desselben als vorteilhaft [1,78,85,87,88]. Über die Wahrung der atrioventrikulären Synchronität hinaus kann bei intakter Sinusknotenfunktion innerhalb der Grenzen eines programmierbaren Frequenzbereiches eine vorhofabhängige Modulation der Kammerfrequenz, welche unter Belastungsbedingungen der wichtigste determinierende Faktor für das Herzminutenvolumen ist, stattfinden [1,6,12,60,62-66,69,71,72,76,77,79-81,84,88-91]. Aufgrund der verbesserten Hämodynamik unter dieser Stimulationsform konnten deutliche Vorteile gegenüber der VVI-Schrittmachertherapie festgestellt werden. In Akutversuchen war eine Zunahme des Herzminutenvolumens sowohl in Ruhe [28,33,34,60,62,63,65,75,81], als auch insbesondere unter Belastung [28,33,60,62,63,65,81] nachzuweisen. Bei vergleichbarem myokardialen Sauerstoffverbrauch bedeutet dies eine ökonomischere kardiale Arbeitsweise unter der DDD- bzw. VDD-Schrittmacher-Therapie [60,65,81]. Außerdem konnte in verschiedenen Studien eine Verbesserung der symptomlimitierten maximalen Belastbarkeit [33,35,60,63,66], sowie der spiroergometrisch ermittelten kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit [67] gezeigt werden. Im Gegensatz zur VVI-Schrittmachertherapie bleiben unter vorhofgetriggelter Stimulation die oben dargelegten hämodynamischen und klinischen Verbesserungen auch im Langzeitverlauf erhalten [28,33-35,60,63,64,67]. Als weitere Vorteile sind neben der Prophylaxe des Schrittmachersyndroms [1,68] eine niedrigere intrinsische Sympathikusaktivität [60,82], sowie eine geringere Inzidenz von Vorhofflimmern [15,83,100,106] zu nennen. Ferner ist eine günstigere Prognose beim Sick-Sinus-

Syndrom [15,68,100,101], sowie bei der Herzinsuffizienz [15,60,68,100,101] belegt. Darüberhinaus sind als Resultat oben genannter Vorteile eine subjektive Steigerung der Lebensqualität unter alltäglicher Belastung [15,34,63, 64,78,100] sowie eine deutlich erhöhte Lebenserwartung [15,36,78,100] unter der VDD- bzw. DDD-Schrittmachertherapie zu verzeichnen.

Wesentliche Nachteile vorhofgesteuerter Ventrikelschrittmacher (DDD, VDD) sind die Auslösung schrittmacherinduzierter Reentry-Tachykardien durch retrograd ventrikuloatrial übergeleitete Ventrikeleregungen sowie die unkoordinierte Überleitung atrialer Tachykardien/-arrhythmien auf die Kammern [1]. Um diese schrittmachervermittelten oder herzeigenen Tachykardien/-arrhythmien zu begrenzen, wurden zum einen die Möglichkeit des 'Mode-switch', d.h. die automatische Umstellung auf einen ventrikulären Bedarfsstimulationsmodus (VVI) bei Auftreten von Tachyarrhythmien, zum anderen sogenannte Tachykardie-Modi entwickelt. Hierzu gehört neben der automatisch verlängerten atrialen Refraktärzeit nach Detektion vorzeitiger ventrikulärer Aktionen die programmierbare obere Grenzfrequenz [1]. Bei Erreichen dieser oberen Grenzfrequenz kann die Frequenz der Ventrikelstimulation durch eine gezielte Blockierung einzelner Ventrikelstimuli (z.B. 2:1-Block), durch eine Wenckebach-Periodik mit kontinuierlicher Verlängerung des Intervalls zwischen Vorhofaktion und getriggertem Ventrikelstimulus, sowie durch ein Fallback auf eine bestimmte ventrikuläre Stimulationsfrequenz limitiert werden [1]. Desweiteren kann auch bei diesen Schrittmachersystemen, wie bei allen ventrikulären Demand-Schrittmachern, durch Muskelpotentiale oder elektromagnetische Interferenzen eine Inhibierung der Impulsabgabe bzw. eine Umschaltung auf starrfrequente Stimulation ausgelöst werden [1].

### **2.1.1.3. "Biologische Stimulation" (Frequenzadaptive Schrittmacher)**

Eine Verbesserung der Hämodynamik ist unter Ruhe- und Belastungsbedingungen mit den festfrequenten ventrikulären Bedarfsschrittmachern häufig nicht zu erreichen, da diese weder eine Vorhof-Kammer-Synchronität, noch eine Frequenzregulation unter Belastung gewährleisten [12]. Ein hämodynamisch optimales Schrittmachersystem ist jedoch durch eine physiologische Vorhof-Kammer-Kontraktionsabfolge, d.h. eine erhaltene AV-Koordination, und eine belastungsadäquate Frequenzsteigerung charakterisiert [1]. Da die belastungsinduzierte Herzminutenvolumensteigerung überwiegend von einem adäquaten Frequenzanstieg getragen wird, wurden Schrittmachersysteme entwickelt, die physiologische Parameter als Steuergrößen für eine frequenzadaptive Stimulation heranziehen und auf diese Weise eine vorhofunabhängige Frequenzmodulation ermöglichen [1,6,10,12,60].

Über Sensoren wird die Änderung biologischer Signale unter Belastung gemessen. Diese bedingt die Anpassung der Stimulationsfrequenz an die jeweiligen Anforderungen entsprechend einem programmierten "Slope" (Anstiegssteilheit der Frequenzadaption). Als physiologische Steuergrößen können QT-Zeit, Muskelaktivität, Atemfrequenz und Atemminutenvolumen, Temperatur, Sauerstoffgehalt und pH-Wert im zentralvenösen Blut, ebenso wie Schlagvolumina herangezogen werden. Aus hämodynamischer Sicht sind Kombinationen dieser Meßgrößen, z.B. QT-Zeit und Aktivität, sinnvoll [1,6,12]. Sowohl Einkammer-Bedarfschrittmacher, als auch av-sequentielle Zweikammer-Schrittmacher, sowie vorhofgetriggerte ventrikuläre Bedarfsschrittmacher sind als frequenzadaptive Systeme verfügbar (AAIR, VVIR, DDDR, VDDR) [1].

Bei den Implantationen im Jahre 1998 betrug der Anteil frequenzadaptiver Schrittmachersysteme 51,2% in den alten, sowie 43,8% in den neuen Bundesländern [13]. Die frequenzvariablen Stimulationsformen decken folgende vier Hauptindikationen, nämlich das chronische, persistierende Vorhofflimmern (VVIR), das Sick-Sinus-Syndrom (AAIR, DDDR), höhergradige AV-Blockierungen (DDDR, VDDR), sowie binodale Erkrankungen, d.h. höhergradige AV-Blockierungen ohne adäquate Frequenzmodulation infolge gestörter Sinusknotenfunktion (DDDR, VVIR) ab [1,6,12,13,110].

Derartige Schrittmacher-Systeme bieten für Patienten mit fehlender bzw. inadäquater Sinusknotenfunktion die Möglichkeit einer vorhofunabhängigen, aber adäquaten Frequenzadaption an wechselnde Belastungssituationen. Die AAIR-, DDDR- und VDDR-Schrittmacher ermöglichen im Vergleich zu den VVIR-Systemen zusätzlich eine Erhaltung bzw. Wiederherstellung der AV-Koordination [6]. Bei frequenzadaptiver Stimulation konnte eine signifikante Zunahme des Herzminutenvolumens und damit der kardialen Leistungsbreite im Vergleich zur festfrequenten VVI- und AAI-Schrittmachertherapie nachgewiesen werden [37-39]. Auch in der Langzeittherapie blieb die Verbesserung der kardialen Leistungsfähigkeit erhalten [40,41]. Unter vorhofunabhängiger, frequenzadaptiver Stimulation wurden ähnliche, hämodynamisch günstige Effekte wie bei vorhofgetriggelter Stimulation (DDD, VDD) erzielt [6,60,106]. Diese Schrittmacher stellen somit für eine Vielzahl von Patienten, insbesondere für solche mit fehlender bzw. inadäquater sinuatrialer Frequenzanpassung oder solche mit binodalen Erkrankungen, eine Erweiterung und Verbesserung der Schrittmachertherapie dar [6,12,60].

## **2.2. Ziel der Untersuchung und ihre Durchführung**

In der vorliegenden Studie soll gezeigt werden, welchen Einfluß die programmierte obere Grenzfrequenz bei Patienten mit vorhofgesteuerten Ventrikelschrittmachern (DDD- und VDD-Systeme) in Abhängigkeit von deren linksventrikulären Funktion auf die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit hat.

Die kardiale Belastungsfähigkeit dieser Schrittmacher-Patienten wurde zum einen durch Bestimmung kardiopulmonaler Funktionsparameter mittels Spiroergometrie (kardiopulmonaler Belastungstest, CPX), zum anderen durch Beurteilung der linksventrikulären Funktion unter Ruhebedingungen im Rahmen transthorakaler echokardiographischer Untersuchungen (TTE) ermittelt. Desweiteren erfolgte eine klinische Beurteilung der Belastungsfähigkeit anhand der NYHA-Klassifikation.

Die Schrittmachersysteme waren während des gesamten Studienablaufes im DDD- bzw. VDD-Mode programmiert. Als Ausgangsprogrammierung wurde zu Beginn der Studie für die obere Grenzfrequenz (OGF) ein Wert von 120/min gewählt. Diese Programmierung wurde für vier Wochen beibehalten. Nach diesem Zeitintervall unterzogen sich die Patienten einem transthorakalen Echokardiogramm und einer spiroergometrischen Untersuchung. Zur Ermittlung der NYHA-Klasse wurden sie nach ihrer subjektiven Einschätzung der Belastbarkeit und möglicherweise aufgetretenen Symptomen (Schwindel, Synkopen, Tachykardien/-arrhythmien, Palpitationen, Dyspnoe und pectanginöse Beschwerden, u.ä.) bei dieser Schrittmacherprogrammierung befragt, sowie vom Untersucher bezüglich dieser klinischen Kriterien der kardialen Belastbarkeit beurteilt. Im Anschluß an diese Untersuchungen wurde die obere Grenzfrequenz randomisiert auf Werte von 110/min bzw. 130/min umprogrammiert und nach vier Wochen erneut eine echokardiographische und eine spiroergometrische Untersuchung, sowie eine klinische Beurteilung des Patienten durchgeführt. Der Untersuchungsablauf wiederholte sich in gleicher Weise bei der letzten Umprogrammierung des Schrittmachers.

Es erfolgte sowohl die Einstellung der oberen Grenzfrequenz für die Patienten, als auch die Auswertung aller technischen Untersuchungen und Untersuchungsdaten blind, da die Befunderhebung ohne Kenntnis des Studienablaufes und der Fragestellung durch nicht involvierte Ärzte/Ärztinnen durchgeführt wurde.

<b><u>Ausgangsprogrammierung :</u></b> DDD bzw. VDD : OGF 120/min
<b><u>1. Untersuchung (nach 4 Wochen) :</u></b> Transthorakales Echokardiogramm (TTE) Kardiopulmonaler Belastungstest (CPX) Befragung des Patienten
<b><u>Randomisierte Umprogrammierung :</u></b> DDD bzw. VDD : OGF 110/min bzw. 130/min
<b><u>2. Untersuchung (nach 4 Wochen) :</u></b> TTE CPX Befragung
<b><u>Randomisierte Umprogrammierung :</u></b> DDD bzw. VDD : OGF 130/min bzw. 110/min
<b><u>3. Untersuchung (nach 4 Wochen) :</u></b> TTE CPX Befragung

Tabelle 2 : Studienablauf

Die in der ersten spiroergometrischen Untersuchung bei der Ausgangsprogrammierung der oberen Grenzfrequenz (120/min) erhobenen Daten wurden dazu herangezogen, die Patienten anhand der Weber-Klassifikation der kardiopulmonalen Belastbarkeit in eine Patienten-Gruppe I mit fehlender bis leichter Einschränkung der kardialen Leistungsfähigkeit (Weber-Klassen A und B) sowie in eine Patienten-Gruppe II mit mäßiger bis schwer reduzierter Belastbarkeit der Weber-Klassen C und D einzuteilen. Anhand der kardiopulmonalen Funktionsparameter, die bei den randomisiert programmierten oberen Grenzfrequenzen (110/min bzw. 130/min) mittels Spiroergometrie ermittelt wurden, konnte die Änderung der Belastungsfähigkeit während des Studienverlaufes für jede der beiden Patientengruppen I und II dokumentiert werden.

Weber-Klasse	Einschränkung der Belastbarkeit	VO <sub>2</sub> an der maximalen Belastungsgrenze [ml/min*kg]	VO <sub>2</sub> an der anaeroben Schwelle [ml/min*kg]
A	keine bis milde ~	>20	>14
B	milde bis mäßige ~	16 bis 20	11 bis 14
C	mäßige bis schwere ~	10 bis 16	8 bis 11
D	schwere ~	6 bis 10	5 bis 8
E	sehr schwere ~	< 6	<5

Tabelle 3 : Schweregradeinteilung der reduzierten kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit nach Weber und Janicki [45]

Die Beurteilung der linksventrikulären Funktion (LV-Funktion) der Schrittmacher-Patienten erfolgte unter Ruhebedingungen anhand transthorakaler echokardiographischer Untersuchungen bei den drei programmierten oberen Grenzfrequenzen (110/min, 120/min und 130/min). Anhand der planimetrischen Ermittlung der Ejektionsfraktion des linken Ventrikels wurde die Änderung der linksventrikulären Funktion, und damit die Änderung der kardialen Leistungsfähigkeit, in den beiden Patientengruppen I und II bei den verschiedenen oberen Grenzfrequenzen quantifiziert.

Planimetrisch ermittelte Ejektionsfraktion (in %)	Linksventrikuläre Funktion
>50	normal
40 bis 50	leicht reduziert
30 bis 40	mittelgradig reduziert
<30	schwer reduziert

Tabelle 4 : Beurteilung der LV-Funktion anhand der Ejektionsfraktion

Die Einschätzung der kardialen Belastbarkeit und die Bewertung möglicherweise aufgetretener Symptome sowohl durch den Patienten selbst, als auch durch den Untersucher sowie deren Veränderung im Verlauf der Studie dienen der klinischen Beurteilung der Leistungsfähigkeit der Patienten bei den verschiedenen pro-

grammierten oberen Grenzfrequenzen. Diese erfolgte anhand der von der New-York-Heart-Association (NYHA) vorgeschlagenen Einteilung der Herzinsuffizienz in verschiedene Schweregrade (NYHA-Stadien).

NYHA-Stadien	Klinik
I	Beschwerden bei starker körperlicher Belastung
II	Beschwerden bei mittlerer körperlicher Belastung
III	Beschwerden bei leichter körperlicher Belastung
IV	Beschwerden in Ruhe

Tabelle 5 : Klassifikation des klinischen Schweregrades einer Herzinsuffizienz nach der NYHA [109]

### **2.3. Patienten und untersuchte Schrittmachersysteme**

In die Studie wurden zwanzig Patienten, darunter sieben Frauen und dreizehn Männer mit einem Durchschnittsalter von 65,40 +/- 10,64 (47-85) Jahren aufgenommen.

Als DDD-Schrittmachersysteme wurden drei Paragon II 2016 T der Firma Pacesetter und ein Meta-DDDR-1254 der Firma Teletronics untersucht. Die sechzehn in die Studie eingegangenen VDD-Schrittmacher teilten sich auf acht Maestro-333 der Firma Cardiac Control Systems, vier Saphir-600 der Firma Vitatron und vier Dromos-SL der Firma Biotronik auf.

Die Schrittmacherimplantation lag zum Zeitpunkt der ersten spiroergometrischen und echokardiographischen Untersuchung im Mittel 13,45 +/- 11,33 (1-37) Monate zurück. Als Indikation zur Schrittmacherimplantation lag bei fünf Patienten ein AV-Block II.Grades, Typ Mobitz, sowie in fünfzehn Fällen ein AV-Block III.Grades vor. In der Vorgeschichte konnte als kardiale Grunderkrankung bei neun Patienten eine koronare Herzerkrankung, darunter zwei Myokardinfarkte, eruiert werden. Außerdem lag in zwei Fällen ein Aortenklappenersatz (AKE) aufgrund eines kombinierten Aortenvitiums mit überwiegender, mittelgradiger Aortenstenose vor.

Aufgrund der in der ersten spiroergometrischen Untersuchung bei der Ausgangsprogrammiierung der oberen Grenzfrequenz (120/min) erhobenen Daten konnten

elf Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von 60,45 +/- 5,94 (54-72) Jahren der Patientengruppe I (Weber-Klassen A und B) und neun Patienten mit einem Altersdurchschnitt von 71,44 +/- 12,25 (47-85) Jahren der Patientengruppe II (Weber-Klassen C und D) zugeordnet werden. Patienten, die sich aufgrund ihrer Vorgeschichte keiner ergometrischen Belastung unterziehen konnten, die bei den spiroergometrischen Untersuchungen die anaerobe Schwelle nicht erreichten oder intermittierend über Eigenrhythmus verfügten, wurden nicht in die Studie aufgenommen.

Patient	Geschlecht	Alter	Schrittmacher-Typ	Zeit seit Implantation	Schrittmacher-Indikation	Kardiale Grunderkrankung	Weber-Klasse
B., A.	weiblich	54 Jahre	Maestro	10 Monate	AV-Block 2		A
M., E.	weiblich	54 Jahre	Maestro	16 Monate	AV-Block 3		A
P., P.	männlich	68 Jahre	Dromos	2 Monate	AV-Block 3	KHK	A
M., W.	männlich	62 Jahre	Paragon	30 Monate	AV-Block 3		A
V., H.	männlich	59 Jahre	Paragon	37 Monate	AV-Block 3		A
P., R.	männlich	54 Jahre	Paragon	35 Monate	AV-Block 3		A
T., A.	weiblich	58 Jahre	Maestro	18 Monate	AV-Block 3		B
F., W.	männlich	58 Jahre	Maestro	10 Monate	AV-Block 2		B
T., K.	weiblich	61 Jahre	Dromos	1 Monat	AV-Block 2		B
K., E.	männlich	65 Jahre	Dromos	2 Monate	AV-Block 3	KHK, AKE	B
H., H.	weiblich	72 Jahre	Meta	23 Monate	AV-Block 2		B
K., F.	männlich	63 Jahre	Saphir	2 Monate	AV-Block 3	KHK	C
B., G.	männlich	70 Jahre	Saphir	7 Monate	AV-Block 3		C
J., H.	männlich	85 Jahre	Maestro	19 Monate	AV-Block 3		C
N., E.	weiblich	81 Jahre	Maestro	18 Monate	AV-Block 3	KHK	C
H., F.	männlich	64 Jahre	Saphir	3 Monate	AV-Block 3	KHK	D
K., J.	männlich	73 Jahre	Saphir	4 Monate	AV-Block 2	KHK	D
K., K.	weiblich	85 Jahre	Maestro	15 Monate	AV-Block 3	KHK, AKE	D
O., M.	männlich	47 Jahre	Maestro	16 Monate	AV-Block 3	KHK	D
S., H.	männlich	75 Jahre	Dromos	1 Monat	AV-Block 3	KHK	D

Tabelle 6 : Patientendaten

## **2.4. Kardiopulmonaler Belastungstest (CPX)**

### **2.4.1. Grundlagen**

Der kardiopulmonale Belastungstest (= Spiroergometrie) wird als nicht-invasives diagnostisches Verfahren eingesetzt, um anhand der dynamischen Änderung verschiedener Parameter des Gasaustausches unter Belastung die submaximale und die maximale kardiopulmonale Belastungskapazität quantifizieren zu können. Neben den bekannten Herz-Kreislauf-Größen (Belastung in Watt, Herzfrequenz, Blutdruck, etc.) wird kontinuierlich atemzugsweise der respiratorische Gasaustausch in Ruhe und bei körperlicher Belastung analysiert. Dies ermöglicht aufgrund der linearen Beziehung zwischen Herzminutenvolumen und Sauerstoffaufnahme unter Belastung (Fick'sches Gesetz) eine exakte und objektive Beurteilung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit [43-46,90,95] sowie eine objektive Klassifikation der kardiovaskulären Funktion und insbesondere der Herzinsuffizienz (Weber-Klassifikation) [43,45,46,54,96-99].

Mittels computergestützter Systeme wird der Sauerstoff - und der Kohlendioxidgehalt der ausgeatmeten Luft Atemzug für Atemzug analysiert. Auf diese Weise kann der Übergang vom aeroben zum anaeroben Stoffwechsel unter Belastung bestimmt werden. Die Energiegewinnung erfolgt bei Belastung zunächst auf aerobem Wege, wird dann aber bei Erreichen eines individuellen Schwellenwertes, d.h. sobald die Sauerstoffbereitstellung unzureichend wird, durch die anaerobe Glykolyse ergänzt. Dies führt zu einer erhöhten Laktatproduktion. Die konsekutiv auftretende metabolische Azidose wird im wesentlichen durch Bikarbonat abgepuffert. Das hierbei vermehrt entstehende Kohlendioxid wird kompensatorisch über die Lungen abgeatmet [42,43,61]. Die anaerobe Schwelle bezeichnet den metabolischen Punkt, ab dem die Serumlaktatkonzentration, sowie konsekutiv die Kohlendioxidabgabe aufgrund einer fortschreitenden Muskel- und Gewebsazidose steil ansteigen [42-46,61]. Sie kennzeichnet somit den Übergang vom aeroben zum anaeroben Stoffwechsel [42-46,61]. An diesem Schwellenwert hat der Respiratorische Quotient ( $VCO_2/VO_2$ -Beziehung) einen Betrag von 0,95 [42,61,96]. Die Sauerstoffaufnahme ( $VO_2$ ) nimmt bei rampenförmiger Belastung praktisch linear zu. Dagegen steigt die Kohlendioxidabgabe ( $VCO_2$ ) während einer solchen stetig wachsenden Belastung unterhalb der anaeroben Schwelle linear mit  $VO_2$  an, oberhalb jedoch kommt es aufgrund der relativ zur Sauerstoffaufnahme verstärkten Kohlendioxidabgabe (Bikarbonatpufferung des Laktats) zu einem steileren, aber ebenfalls linearen Kurvenverlauf der Kohlendioxidabgabe, so daß es zu entsprechenden Veränderungen des Respiratorischen Quotienten (RQ) kommt

[42,43,61,96].

Beim kardiopulmonalen Belastungstest bedient man sich der Messung verschiedener kardiopulmonaler Funktionsparameter an der anaeroben Schwelle, sowie an der individuellen Ausbelastungsgrenze. Die maximale Sauerstoffaufnahme und die Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle sind hierbei als objektive Parameter der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit anzusehen [42,43,97]. Die Bestimmung der anaeroben Schwelle gilt als valide und objektive Methode zur Ermittlung der submaximalen kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit, d.h. der Ausdauerbelastungskapazität [44-46,54,89,90,99]. Die an der anaeroben Schwelle gemessenen Werte sind unabhängig von subjektiven Einflußgrößen (Motivation des Patienten, Beeinflussung durch den Untersucher, etc.) [42,44,45,54,90,98,99] und zeichnen sich durch eine hohe Reproduzierbarkeit aus [44-46,54,89,96-99]. Die Parameter der maximalen Leistung, d.h. die der individuellen Ausbelastungsgrenze, sind dagegen abhängig von extrakardialen Determinanten (Trainingszustand der peripheren Muskulatur, Motivation und Adaption an die Versuchsbedingungen, etc.) [44,45,96,98,99]. Die anaerobe Schwelle kann also als zuverlässigstes Beurteilungskriterium zur Bestimmung des Schweregrades kardiopulmonaler und kardiovaskulärer Leistungseinschränkungen gelten [42,44,45].

Von Wassermann et al. wurden vier Kriterien zur Bestimmung der anaeroben Schwelle beschrieben : Die V-Slope-Methode nach Beaver, die Zunahme des respiratorischen Äquivalents für O<sub>2</sub> (VE/VO<sub>2</sub>), die Zunahme des endexpiratorischen O<sub>2</sub>-Partialdruckes und die Zunahme des Respiratorischen Quotienten (RQ) [42,44,45,61]. Die V-Slope-Methode nach Beaver gilt als zuverlässiges Bestimmungsverfahren für die anaerobe Schwelle nicht nur für gesunde Probanden, sondern auch für Patienten mit Herz- und/oder Lungenerkrankungen [43,46]. Dazu trägt man die CO<sub>2</sub>-Abgabe graphisch gegen die O<sub>2</sub>-Aufnahme auf. Der Punkt, an dem die CO<sub>2</sub>-Abgabe in Relation zur O<sub>2</sub>-Aufnahme überproportional ansteigt, die Kurve also einen linearen, aber deutlich steileren Verlauf nimmt, kann als anaerobe Schwelle identifiziert werden [42,61]. Der Respiratorische Quotient (RQ) nimmt bei kontinuierlich steigender Belastung aufgrund der zusätzlichen CO<sub>2</sub>-Produktion stetig höhere Werte an; ab der anaeroben Schwelle, die immer kleiner als eins (ca. 0,90-0,96) ist, wird auch die Steigung der RQ-Kurve größer [42,61,96,97].

### **2.4.2. Durchführung**

Der kardiopulmonale Belastungstest wurde bei jeder der drei randomisierten Programmierungen der oberen Grenzfrequenz (110/min, 120/min und 130/min) durchgeführt. Hierzu wurden die Patienten an ein CPX-Meßsystem (CPX-System, Medical Graphics Cooperation, St. Pauls, USA) angeschlossen. Dieses ermittelt durch eine kontinuierliche Gasanalyse der expirierten Luft Atemzug für Atemzug (Breath-to-breath-Methode) über eine Zirkoniumzelle die Sauerstoffaufnahme und über einen Infrarot-CO<sub>2</sub>-Analysator die Kohlendioxidabgabe. Außerdem wird die Atemfrequenz und das Atemminutenvolumen pneumotachographisch bestimmt. Gleichzeitig wurden die Patienten auf einem Fahrradergometer (Ergometrics 900 L, Ergoline, Medizinische Meßsysteme, Bitz, Deutschland) in halbliegender Position belastet. Beginnend mit einer Ausgangsbelastungsstufe von 20 Watt wurde die Last nach einem Rampenprotokoll minütlich um jeweils 10 Watt gesteigert. Der Blutdruck wurde in Abständen von jeweils einer Minute über eine Armmanschette automatisch gemessen. Zur Dokumentation einer kontinuierlichen Schrittmacherstimulation sowohl in Ruhe, als auch bei Belastung wurde das EKG in den sechs Standardableitungen mittels eines Sechs-Kanalschreibers (Mingograf Cardirex 6T, Siemens-Eléma) aufgezeichnet. Die Belastung wurde bei Auftreten eines der allgemein anerkannten Abbruchkriterien der Ergometrie (allgemeine Erschöpfung, pectanginöse Beschwerden, übermäßiger Blutdruckanstieg, starke Dyspnoe, u.a.) beendet.

Mit Hilfe dieses computergestützten spiroergometrischen Systems wurden mehrere kardiopulmonale Parameter, nämlich die Sauerstoffaufnahme, die Kohlendioxidabgabe, die Herzfrequenz, die Atemfrequenz, das Atemminutenvolumen u.a., kontinuierlich während der drei Phasen der Untersuchung, d.h. in der mindestens dreiminütigen Ruhephase vor Belastung, der eigentlichen Belastungsphase und der anschließenden Erholungsphase bis zum Erreichen der Ausgangswerte aufgezeichnet. Die Sauerstoffaufnahme, die Belastungsstufe in Watt und die Herzfrequenz wurden bei den verschiedenen, programmierten oberen Grenzfrequenzen sowohl bei Erreichen der anaeroben Schwelle, als auch zum individuellen Zeitpunkt der maximalen Belastung bestimmt. Diese im Verlauf der Studie ermittelten Daten wurden dazu herangezogen, die kardiopulmonale Belastbarkeit der Patienten in Abhängigkeit von der programmierten oberen Grenzfrequenz exakt zu quantifizieren. Die Bestimmung der anaeroben Schwelle erfolgte mittels der V-Slope-Methode nach Beaver und über die Bestimmung des Respiratorischen Quotienten, wobei letztere Bestimmungsmethode in Zweifelsfällen der Absicherung der über die V-Slope-Methode ermittelten Werte diente. Der bei der Ausgangsprogrammierung der oberen Grenzfrequenz (120/min) gemessene Wert der Sauerstoffaufnahme

an der anaeroben Schwelle ( $VO_{2AT}/kg$ ) wurde dazu verwendet, die Patienten nach der Weber-Klassifizierung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit in eine Gruppe I mit ausreichender bis leicht reduzierter Belastungskapazität (Weber A und B), und eine Gruppe II mit mäßiger bis schwer eingeschränkter kardiopulmonaler Belastbarkeit (Weber C und D) einzuteilen (siehe Kapitel 2.2., Tabelle 3).

## **2.5. Transthorakale Echokardiographie (TTE)**

### **2.5.1. Grundlagen**

Die transthorakale Echokardiographie (TTE) in der heutigen Form mit M-Mode-, zweidimensionalen und dopplerechokardiographischen Untersuchungsverfahren avancierte seit den 70er Jahren zur kardiologisch-diagnostischen Routinemethode. Sie erlaubt eine zuverlässige morphologische und funktionelle Diagnostik des Herzens und der angrenzenden großen Gefäße sowie eine differentialdiagnostische Abgrenzung zwischen den einzelnen kardiologischen Erkrankungen und eine quantitative oder zumindest semiquantitative Schweregradbestimmung derselben [47]. Die Reproduzierbarkeit echokardiographischer Untersuchungsergebnisse ist sowohl in qualitativer, als auch in quantitativer Hinsicht bei sorgfältiger und standardisierter Untersuchungstechnik gut, so daß sich die bildgebende Echokardiographie zur Verlaufsdagnostik kardialer Störungen sowie zur Verlaufskontrolle kardialer Parameter bei konservativen und chirurgischen Therapiemaßnahmen eignet [47, 102,104].

Die M-Mode-Echokardiographie ("Time-motion"-Darstellung) als eindimensionales Verfahren und die zweidimensionale Echokardiographie ("Real-time"-oder "Echtzeit"-Darstellung) stellen die Basis jeder Ultraschalluntersuchung des Herzens dar [47]. Diese beiden sich ergänzenden Verfahren ermöglichen eine morphologische und funktionelle Beurteilung des Herzens und der angrenzenden großen Gefäße, sowie eine Bestimmung kardialer Diameter [47]. Im klinischen Alltag wird ferner zur Diagnostik ischämischer Schäden des Myokards die regionale Motilität der Ventrikelwand beurteilt. Die Wandabschnitte der Ventrikel werden in Segmente unterteilt, deren systolische Wanddickenzunahme und Bewegungsmuster zur Differenzierung normo-, hyper-, hypo- oder akinetischer, sowie dyskinetischer Areale ermittelt werden [47]. Die Funktion des linken Ventrikels kann zum einen qualitativ anhand der Beurteilung der Wandbewegung und der Amplitude der Einwärtsbewegung der Ventrikelwand durch den Untersucher eingeschätzt werden

[47]. Zum anderen kann eine Quantifizierung der linksventrikulären Funktion durch Ermittlung der prozentualen systolischen Durchmesserverkürzung (fractional shortening = %FS) und durch Bestimmung der Ejektionsfraktion (EF) erfolgen [47,48,51,102]. Die linksventrikulären enddiastolischen und endsystolischen Durchmesser bzw. Volumina und die aus diesen ermittelten Werte für die prozentuale systolische Durchmesserverkürzung bzw. die Ejektionsfraktion sind im transthorakalen Echokardiogramm zuverlässig und genau erfaßbar [47,48,50,52]. Zudem besteht zwischen echokardiographischen und cineventrikulographischen Untersuchungsergebnissen eine gute, lineare Korrelation, wobei allerdings die linksventrikulären Volumina, sowie die Ejektionsfraktion in den Echokardiogrammen systematisch unterschätzt werden [47,48,50,51,52,102].

Die verschiedenen Verfahren der Dopplerechokardiographie (pw-, cw- und hprf-Technik, sowie farbcodierte Dopplertechnik) stellen eine wesentliche Bereicherung der Ultraschalldiagnostik dar. Während mit Ausnahme des Schweregrades einer Mitralstenose die hämodynamischen Auswirkungen anderer Vitien weder anhand des M-Mode-, noch mittels des zweidimensionalen Echokardiogrammes zuverlässig quantifizierbar sind, erlaubt die Dopplerechokardiographie einen Einblick in die kardiale Hämodynamik. Basierend auf dem Dopplereffekt liefert sie zusätzliche Informationen über Strömungsrichtung, -profil und -geschwindigkeit des Blutstromes im Bereich des Herzens und der herznahen Gefäße. Außerdem können anhand der Strömungsgeschwindigkeiten über die Bernoulli-Gleichung Druckgradienten in den verschiedenen Bereichen des Herzens und in den großen Gefäßen ermittelt werden. Die entscheidende Bedeutung der Dopplerechokardiographie liegt somit im Nachweis und der Schweregradbeurteilung von Klappenvitien und intrakardialen Shunts. Außerdem können intrakardiale Druckverhältnisse ermittelt und die Funktion von Herzklappenprothesen beurteilt werden [47,49].

Die transthorakale Echokardiographie stellt also eine einfache, nicht invasive und qualitativ wie quantitativ zuverlässige Methode zur morphologischen und funktionellen kardiologischen Diagnostik und Differentialdiagnostik sowie im Speziellen zur Beurteilung der linksventrikulären Funktion dar [47,52]. Sie wird lediglich durch eine unzureichende Anschallbarkeit des Patienten und die Unerfahrenheit des Untersuchers limitiert [47].

### **2.5.2. Durchführung**

Während dieser Studie unterzogen sich die Patienten bei jeder der drei randomisierten Programmierungen der oberen Grenzfrequenz einer transthorakalen echo-

kardiographischen Untersuchung (Hewlett Packard, Sonos 2500). Die dabei erstellten M-Mode-Registrierungen, zweidimensionalen Echokardiogramme, dopplerechokardiographischen Untersuchungen und das simultan abgeleitete Elektrokardiogramm wurden auf Videoband aufgezeichnet.

Die bei den einzelnen Programmierungen der oberen Grenzfrequenz (110/min, 120/min und 130/min) durchgeführten Standardechokardiogramme wurden dazu herangezogen, die linksventrikuläre Funktion der Patienten in Ruhe quantitativ anhand der ermittelten Ejektionsfraktion (EF in %) zu beurteilen (siehe Kapitel 2.2., Tabelle 4). Durch Planimetrie des linken Ventrikels in der apikalen Zwei- oder Vierkammerebene zum Zeitpunkt der Enddiastole und der Endsystole können nach dem Method-of-disc- oder dem Area-of-length-Verfahren die entsprechenden linksventrikulären Volumina, sowie aus diesen die Ejektionsfraktion ermittelt werden [47]. Dies erfolgte in der vorliegenden Studie in der apikalen Zweikammerebene (RAO-Äquivalent-Schnitt) nach dem Method-of-disc-Verfahren mittels manueller Endokardabgrenzung. Das Method-of-disc-Verfahren hat sich im Hinblick auf die Genauigkeit der Volumenbestimmung der Area-of-length-Methode als überlegen erwiesen [48]. Bei Verwendung des apikalen Schallfensters in der zweidimensionalen Untersuchung kann die gesamte Zirkumferenz des linken Ventrikels erfaßt werden, so daß unter der Voraussetzung qualitativ hochwertiger Aufzeichnungen ausreichende Bedingungen zur Bestimmung oben genannter kardialer Funktionsparameter vorliegen [47,48,52].

Auf diese Weise sollte die Änderung der linksventrikulären Funktion, und somit auch die der kardialen Leistungsfähigkeit, in Abhängigkeit von der programmierten oberen Grenzfrequenz bei den beiden spiroergometrisch festgelegten Patientengruppen I und II dargelegt werden.

## **2.6. Statistik**

Die Darstellung der Untersuchungsergebnisse erfolgt getrennt für die beiden anhand der spiroergometrisch erhobenen Daten festgelegten Patientengruppen I (Patienten ohne relevante Herzinsuffizienz der Weber-Klassen A und B) und II (Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion der Weber-Klassen C und D). Sowohl für den kardiopulmonalen Belastungstest, als auch für die echokardiographischen Untersuchungen und die klinische Einteilung der Patienten anhand der NYHA-Klassifikation werden die Ergebnisse der beiden Patientengruppen I und II als Mittelwerte mit Standardabweichung angegeben. Desweiteren wurde

die mittlere prozentuale Änderung der bei den einzelnen programmierten oberen Grenzfrequenzen ermittelten Parameter bestimmt.

Die statistische Analyse der ermittelten Daten wurde computergestützt mittels SPSS durchgeführt. Für vergleichende Untersuchungen innerhalb der einzelnen Patientengruppen, sowie der beiden Gruppen untereinander wurde ein t-Test für gepaarte und ungepaarte Stichproben herangezogen. Als Signifikanzniveau wurde  $\alpha = 0,05$  mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p \leq \alpha$  gewählt.

Alle Berechnungen wurden durch die Abteilung für Medizinische Statistik der RWTH Aachen (Direktor : Prof. Dr. med. Dipl. Math. Repges) auf ihre Richtigkeit überprüft.

### **3. Ergebnisse**

In der vorliegenden Studie wurde der Einfluß der programmierten oberen Grenzfrequenz auf die kardiopulmonale Belastungsfähigkeit von Patienten mit av-sequentiellen Zweikammer-Schrittmachern (DDD) und vorhofgesteuerten ventrikulären Bedarfsschrittmachern (VDD) in Abhängigkeit von deren linksventrikulären Funktion untersucht. Mit Hilfe der Spiroergometrie (kardiopulmonaler Belastungstest, CPX), sowie in transthorakalen echokardiographischen Untersuchungen (TTE) wurde die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit dieser Patienten quantitativ ermittelt. Ferner erfolgte aufgrund der klinischen Einschätzung der kardialen Belastbarkeit eine qualitative Beurteilung der Patienten anhand der NYHA-Klassifikation. Wie bereits in Kapitel 2.2. dargelegt, wurden diese Untersuchungen jeweils im Abstand von vier Wochen randomisiert bei drei verschiedenen Programmierungen der oberen Grenzfrequenz (110/min, 120/min bzw. 130/min) durchgeführt.

Die Ergebnisse der oben genannten Untersuchungen werden in diesem Kapitel zunächst für jedes Untersuchungsverfahren gesondert dargestellt (siehe Kapitel 3.1.-3.3.). Die Patienten werden entsprechend ihrer kardiopulmonalen Belastbarkeit in eine Gruppe I mit fehlender bis leichter Herzinsuffizienz (Weber-Klassen A und B) und in eine Gruppe II mit mäßiger bis schwerer Herzinsuffizienz (Weber-Klassen C und D) eingeteilt. Im folgenden werden diese beiden Patientengruppen getrennt betrachtet. Für jeden untersuchten Parameter erfolgt eine Zusammenstellung aller Einzelwerte mit anschließender Berechnung von Mittelwert und einfacher Standardabweichung. Die Ergebnisse bei den drei Programmierungen der oberen Grenzfrequenz werden außerdem vergleichend untersucht. Innerhalb einer jeden Patientengruppe werden sowohl die prozentuale Änderung der Untersuchungsergebnisse bei den einzelnen Programmierungen, als auch die mittels eines verbundenen t-Testes (t-Test für abhängige Variablen) berechnete Signifikanz dieser Änderung angegeben. Die auf diese Weise ermittelten Daten sind zusätzlich für jeden der untersuchten Parameter in tabellarischer Form aus Gründen der Übersicht im Anhang aufgeführt. Ferner wird mit Hilfe des unverbundenen t-Testes (t-Test für unabhängige Variablen) das unterschiedliche Verhalten der beiden Patientengruppen I und II dokumentiert. Desweiteren werden die einzelnen Untersuchungsergebnisse in einem Koordinatensystem gegen die Zeit aufgetragen, wobei die einzelnen vierwöchigen Programmierungsintervalle der oberen Grenzfrequenz kenntlich gemacht sind. Neben den Mittelwerten sind die einfachen Standardabweichungen als Ausdruck der Streubreite der Untersuchungsergebnisse oberhalb und unterhalb

der Mittelwertkurve dargestellt. Die auf diese Weise erstellten Diagramme sind zur Veranschaulichung dem jeweiligen Kapitel beigelegt.

Am Ende dieses Kapitels werden die Ergebnisse der einzelnen Untersuchungsverfahren einander gegenübergestellt (siehe Kapitel 3.4.). Dazu erfolgt eine vergleichende graphische Darstellung der im kardiopulmonalen Belastungstest ermittelten Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle mit der echokardiographisch bestimmten linksventrikulären Funktion sowie mit den anhand der klinischen Beurteilung der Patienten jeweils festgelegten NYHA-Stadien.

### **3.1. Spiroergometrische Untersuchungen**

Die Quantifizierung der kardiopulmonalen Belastbarkeit der Patienten erfolgte bei den einzelnen programmierten oberen Grenzfrequenzen (110/min, 120/min bzw. 130/min) mittels Spiroergometrie (CPX). Hierzu wurde die Sauerstoffaufnahme pro kg Körpergewicht ( $\text{VO}_2/\text{kg}$  in  $\text{ml}/\text{min} \cdot \text{kg}$ ), die ergometrische Belastungskapazität (Leistung in Watt) und die Herzfrequenz (HF in bpm) sowohl bei Erreichen der anaeroben Schwelle (AT), als auch zum individuellen Zeitpunkt der maximalen Belastung (max) ermittelt. Die anaerobe Schwelle wurde, wie bereits in Kapitel 2.4. erläutert, mit Hilfe der V-Slope-Methode nach Beaver und über den Respiratorischen Quotienten bestimmt. Alle Patienten erreichten die anaerobe Schwelle. Der in der ersten spiroergometrischen Untersuchung bei einer oberen Grenzfrequenz von 120/min ermittelte Wert für die Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle wurde dazu verwendet, die Patienten nach der Weber-Klassifikation der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit (siehe Kapitel 2.2. : Tabelle 2) in eine Gruppe I mit ausreichender bis leicht reduzierter Belastungskapazität (Weber-Klassen A und B) und in eine Gruppe II mit mäßiger bis schwer eingeschränkter kardiopulmonaler Belastbarkeit (Weber-Klassen C und D) einzuteilen. Die oben genannten kardiopulmonalen Funktionsparameter sind für jede der beiden Patientengruppen I und II getrennt nach dem bereits erläuterten Schema graphisch (siehe Diagramme 1 - 12) und tabellarisch (siehe Anhang : Tabellen 5 - 16) dargestellt, um die Änderung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit während des Studienverlaufes zu dokumentieren.

### 3.1.1. Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle (VO<sub>2</sub>AT/kg)

#### 3.1.1.1. Patienten ohne Einschränkung der myokardialen Funktion

Bei Schrittmacherpatienten ohne relevante Herzinsuffizienz (Patientengruppe I) liegt der höchste Wert für die Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle (VO<sub>2</sub>AT/kg) mit durchschnittlichen  $17,27 \pm 3,88$  ml/min\*kg bei einer oberen Grenzfrequenz von 130/min (OGF 130/min). Die anaerobe Schwelle wird demgegenüber bei einer OGF von 110/min bei einer mittleren Sauerstoffaufnahme von  $13,73 \pm 3,95$  ml/min\*kg sowie bei einer OGF von 120/min bei einer mittleren Sauerstoffaufnahme von  $16,45 \pm 3,75$  ml/min\*kg erreicht. Im Vergleich zur VO<sub>2</sub>AT/kg bei einer OGF von 110/min sind bei einer Frequenz von 120/min mit einem Zuwachs von 19,87% ( $p=0,001$ ) sowie bei einer Frequenz von 130/min mit einem Zugewinn von 25,83% ( $p=0,001$ ) statistisch signifikante Unterschiede zu verzeichnen. Demgegenüber beträgt der prozentuale Zuwachs der VO<sub>2</sub>AT/kg bei Programmierung der OGF von 120/min auf 130/min lediglich 4,97%, so daß die Signifikanzgrenze nicht erreicht wird ( $p=0,095$ ). Durch Programmierung der oberen Grenzfrequenz auf 130/min wird also bei den Patienten der Weber-Klassen A und B eine statistisch signifikante Steigerung der Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle und somit der Ausdauerbelastungskapazität erzielt.

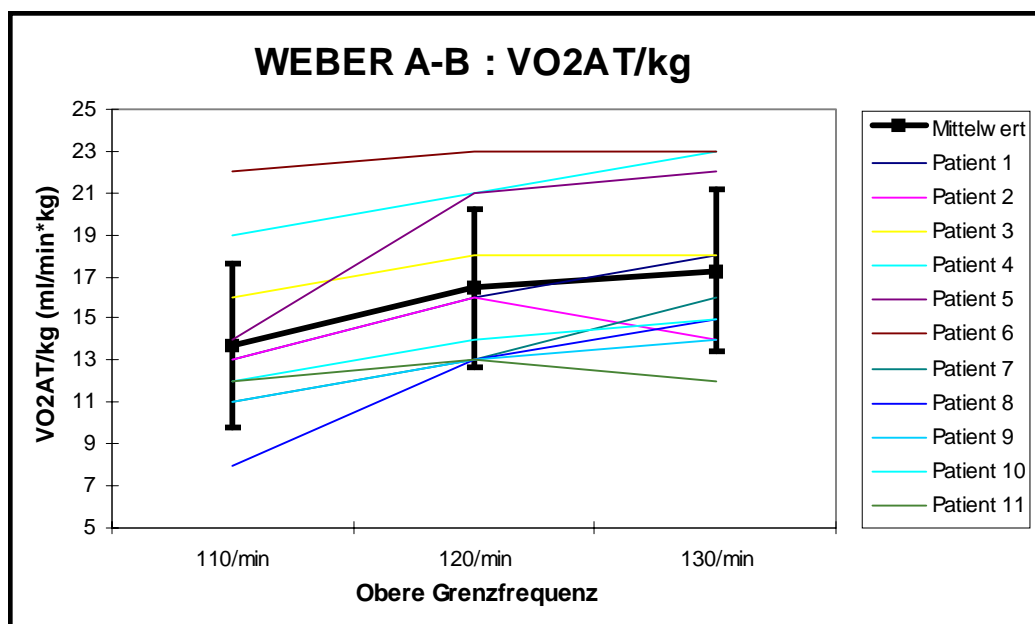


Diagramm 1 : Sauerstoffaufnahme an der AT (VO<sub>2</sub>AT/kg) der Patientengruppe I

### 3.1.1.2. Patienten mit Einschränkung der myokardialen Funktion

Die Patienten der Gruppe II mit relevanter Herzinsuffizienz erreichen hingegen bei Programmierung der OGF auf 110/min mit durchschnittlichen  $11,11 \pm 4,01$  ml/min\*kg den höchsten Wert für die Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle (VO<sub>2</sub>AT/kg), während die VO<sub>2</sub>AT/kg bei Frequenzen von 120/min im Mittel lediglich  $8,67 \pm 1,8$  ml/min\*kg und solchen von 130/min durchschnittlich  $9,22 \pm 2,64$  ml/min\*kg beträgt. Bei einer OGF von 110/min wird im Vergleich zu einer OGF von 120/min eine statistisch signifikante Steigerung der VO<sub>2</sub>AT/kg um 28,21% ( $p=0,041$ ) erzielt, während der im Vergleich zu einer OGF von 130/min ermittelte Zuwachs der VO<sub>2</sub>AT/kg von 20,48% die statistische Signifikanzgrenze nicht erreicht ( $p=0,131$ ). Ferner ist bei Umprogrammierung der OGF von 120/min auf 130/min eine statistisch nicht relevante prozentuale Änderung der VO<sub>2</sub>AT/kg um 6,02% ( $p=0,384$ ) zu verzeichnen. Die Patienten der Weber-Klassen C und D erfahren also bei der niedrigsten Programmierung der oberen Grenzfrequenz (110/min) eine Verbesserung der Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle und demzufolge eine Steigerung der Ausdauerbelastungskapazität.

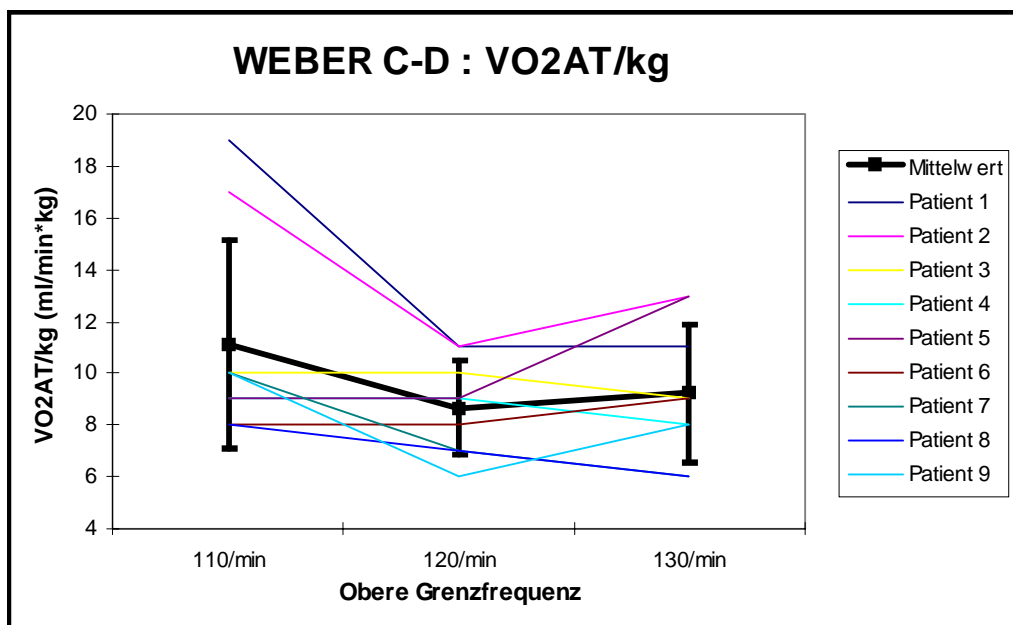


Diagramm 2 : Sauerstoffaufnahme an der AT (VO<sub>2</sub>AT/kg) der Patientengruppe II

### 3.1.1.3. Vergleich der Patientengruppen I und II

Die vergleichende Betrachtung der Patientengruppen I und II bezüglich der Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle ( $VO_{2AT}/kg$ ) mittels unverbundenem t-Test ergibt statistisch signifikante Unterschiede bei der OGF 120/min ( $p=0$ ) und der OGF 130/min ( $p=0$ ), während bei der OGF 110/min die Signifikanzgrenze nicht erreicht wird ( $p=0,162$ ). Desweiteren zeigt die vergleichende Betrachtung der zwischen der OGF 110/min und der OGF 130/min ermittelten Differenzen ebenfalls einen statistisch signifikanten Unterschied ( $p=0,001$ ). Den Testergebnissen zufolge erreichen die Patienten der Gruppe I im Vergleich zu denen der Gruppe II bei den einzelnen oberen Grenzfrequenzen (mit Ausnahme der OGF 110/min) eine signifikant höhere  $VO_{2AT}/kg$ . Außerdem erzielen sie bei Programmierung einer höheren OGF einen signifikant größeren Zugewinn hinsichtlich der  $VO_{2AT}/kg$ , wie aus dem Vergleich der zwischen der OGF 110/min und der OGF 130/min ermittelten Differenzen deutlich wird. Bei Programmierung der oberen Grenzfrequenz auf höhere Werte verhalten sich also beide Patientengruppen hinsichtlich der Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle signifikant unterschiedlich. Eine deutliche Verbesserung der  $VO_{2AT}/kg$  und demzufolge der Ausdauerbelastungskapazität wird nämlich bei den Patienten der Weber-Klassen A und B bei einer OGF von 130/min, bei den Patienten der Weber-Klassen C und D jedoch bei einer OGF von 110/min festgestellt.

### 3.1.2. Maximale Sauerstoffaufnahme (VO<sub>2</sub>max/kg)

#### 3.1.2.1. Patienten ohne Einschränkung der myokardialen Funktion

Unter maximaler Belastung variiert die Sauerstoffaufnahme (VO<sub>2</sub>max/kg) in Abhängigkeit von der individuellen kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit. Sie beträgt bei den Patienten der Gruppe I im Mittel  $18,18 \pm 5,31$  ml/min\*kg bei einer oberen Grenzfrequenz von 110/min (OGF 110/min),  $20,09 \pm 5,05$  ml/min\*kg bei einer oberen Grenzfrequenz von 120/min (OGF 120/min) und  $20,55 \pm 4,48$  ml/min\*kg bei einer oberen Grenzfrequenz von 130/min (OGF 130/min). Im Vergleich zur OGF 110/min steigt die maximale Sauerstoffaufnahme bei der OGF 120/min signifikant um 10,5% ( $p=0,048$ ) und bei der OGF 130/min signifikant um 13% ( $p=0,036$ ). Demgegenüber besteht mit 2,26% kein statistisch relevanter Unterschied zwischen der OGF 120/min und der OGF 130/min ( $p=0,567$ ). Bei den Patienten der Weber-Klassen A und B ist also insgesamt durch Programmierung der oberen Grenzfrequenz auf 130/min eine statistisch signifikante Verbesserung der maximalen Sauerstoffaufnahme zu erreichen.

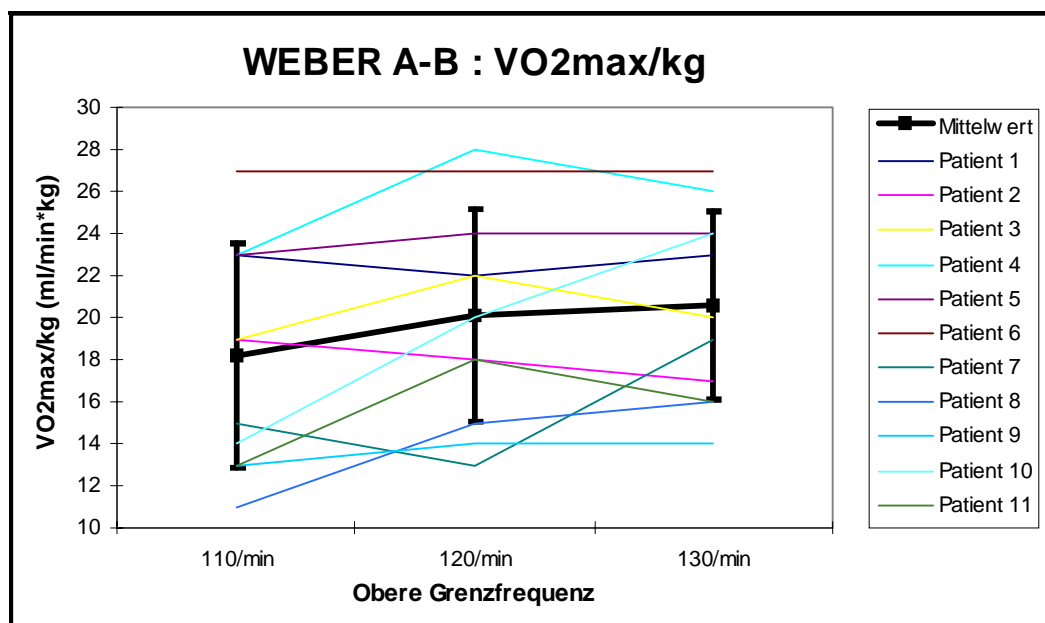


Diagramm 3 : Maximale Sauerstoffaufnahme (VO<sub>2</sub>max/kg) der Patientengruppe I

### 3.1.2.2. Patienten mit Einschränkung der myokardialen Funktion

Auch in der Patientengruppe II variiert die Sauerstoffaufnahme an der individuellen Grenze der maximalen Belastung ( $VO_{2max}/kg$ ) in Abhängigkeit von der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit. Die maximale Sauerstoffaufnahme erreicht bei einer Programmierung der OGF auf 110/min mit durchschnittlichen  $15,11 \pm 4,14$  ml/min\*kg den höchsten Wert. Bei dieser Programmierung ist bezüglich der maximalen Sauerstoffaufnahme ein statistisch signifikanter Zugewinn von 18,26% ( $p=0,050$ ) im Vergleich zur OGF 120/min (im Mittel  $12,78 \pm 2,99$  ml/min\*kg), jedoch eine statistisch nicht signifikante Steigerung von 7,94% ( $p=0,261$ ) im Vergleich zur OGF 130/min (im Mittel  $14 \pm 3,74$  ml/min\*kg) zu verzeichnen. Desweiteren wird eine geringe, ebenfalls statistisch nicht relevante prozentuale Änderung der  $VO_{2max}/kg$  von 8,73% ( $p=0,056$ ) bei Erhöhung der oberen Grenzfrequenz von 120/min auf 130/min festgestellt. Insgesamt ist also bei den Patienten der Weber-Klassen C und D eine Verbesserung der Sauerstoffaufnahme an der individuellen Ausbelastungsgrenze durch Programmierung einer oberen Grenzfrequenz von 110/min nachzuweisen.

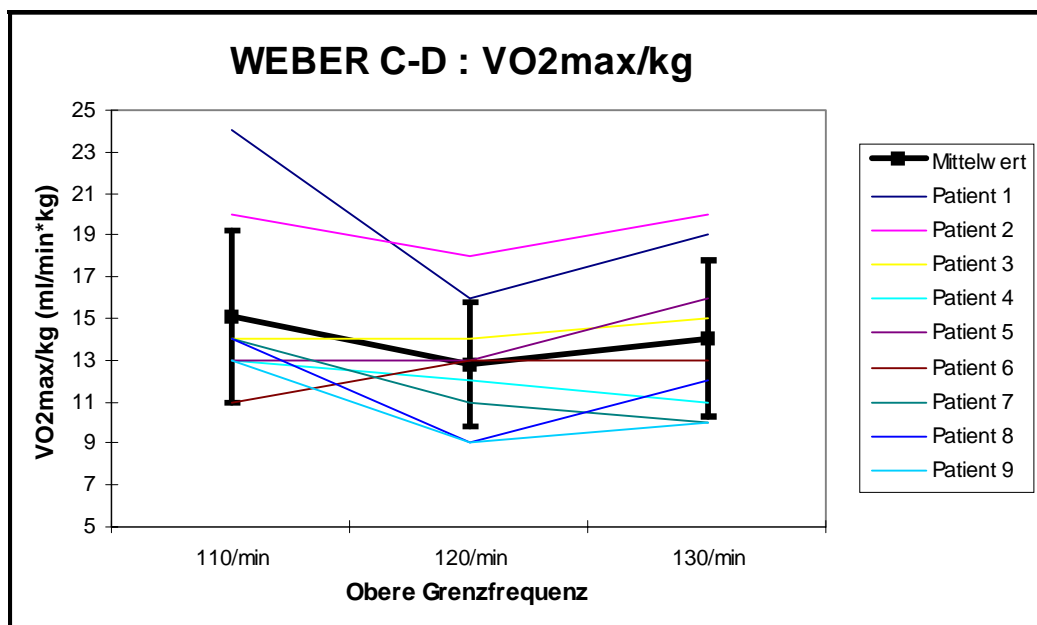


Diagramm 4 : Maximale Sauerstoffaufnahme ( $VO_{2max}/kg$ ) der Patientengruppe II

### 3.1.2.3. Vergleich der Patientengruppen I und II

Das unterschiedliche Verhalten der beiden Patientengruppen I und II wird in einem unverbundenen t-Test auf Signifikanz untersucht. Während sich die Untersuchungsergebnisse bei der OGF 110/min nicht signifikant voneinander unterscheiden ( $p=0,163$ ), sind sie bei der OGF 120/min ( $p=0,001$ ) und der OGF 130/min ( $p=0,002$ ) signifikant unterschiedlich. Betrachtet man die zwischen der OGF 110/min und der OGF 130/min ermittelten Differenzen, so ergibt sich auch bei diesen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen ( $p=0,018$ ). Die Patienten der Gruppe I erreichen im Vergleich zu denen der Gruppe II bei den einzelnen oberen Grenzfrequenzen (mit Ausnahme der OGF 110/min) eine signifikant höhere  $VO_{2max}/kg$ . Bei Programmierung einer höheren OGF erzielen diese Patienten ferner einen signifikant größeren Zugewinn hinsichtlich der  $VO_{2max}/kg$ , wie aus der Betrachtung der zwischen der OGF 110/min und der OGF 130/min ermittelten Differenzen ersichtlich ist. Die Testergebnisse belegen also das signifikant unterschiedliche Verhalten der beiden Patientengruppen hinsichtlich der Sauerstoffaufnahme an der Ausbelastungsgrenze ( $VO_{2max}/kg$ ) bei Programmierung der oberen Grenzfrequenz auf höhere Werte. Während die Patienten der Weber-Klassen A und B nämlich von einer Programmierung der OGF auf 130/min profitieren, erweist sich für die Patienten der Weber-Klassen C und D dagegen eine Programmierung der OGF auf 110/min als vorteilhaft.

### 3.1.3. Belastbarkeit an der anaeroben Schwelle (Leistung AT)

#### 3.1.3.1. Patienten ohne Einschränkung der myokardialen Funktion

In der Patientengruppe I sind bei einer OGF von 120/min (im Mittel  $96,36 \pm 26,93$  Watt) mit 11,58% ( $p=0,049$ ) sowie bei einer OGF von 130/min (im Mittel  $99,09 \pm 28,44$  Watt) mit 14,74% ( $p=0,026$ ) im Vergleich zur OGF 110/min (im Mittel  $86,36 \pm 27,30$  Watt) statistisch signifikante Steigerungen der Leistung an der anaeroben Schwelle (Leistung AT) festzustellen. Der Zugewinn von 2,83% bei Programmierung der OGF von 120/min auf 130/min liegt jedoch unter dem Signifikanzniveau ( $p=0,341$ ). Die Belastungskapazität an der anaeroben Schwelle, d.h. die submaximale Belastbarkeit, wird also bei den Patienten der Weber-Klassen A und B durch Programmierung einer oberen Grenzfrequenz von 130/min statistisch signifikant verbessert.

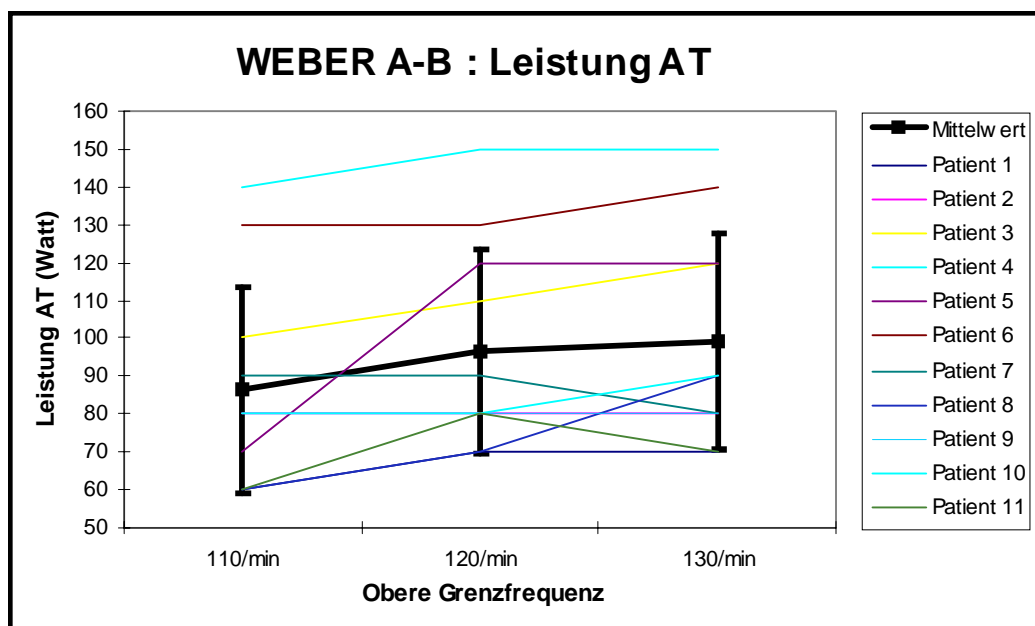


Diagramm 5 : Belastbarkeit an der AT (Leistung AT) der Patientengruppe I

### 3.1.3.2. Patienten mit Einschränkung der myokardialen Funktion

Für die Belastbarkeit an der anaeroben Schwelle (Leistung AT) kann bei den einzelnen Programmierungen der oberen Grenzfrequenz in der Patientengruppe II kein Unterschied festgestellt werden (0%,  $p=1$ ). Sie beträgt bei einer OGF von 110/min im Mittel  $61,11 \pm 26,19$  Watt, während sie sowohl bei der OGF 120/min, als auch bei der OGF 130/min mit durchschnittlichen  $61,11 \pm 20,28$  Watt anzugeben ist. Durch Programmierung verschiedener oberer Grenzfrequenzen ist also bei den Patienten der Weber-Klassen C und D keine Veränderung hinsichtlich der Belastungskapazität an der anaeroben Schwelle zu erreichen.

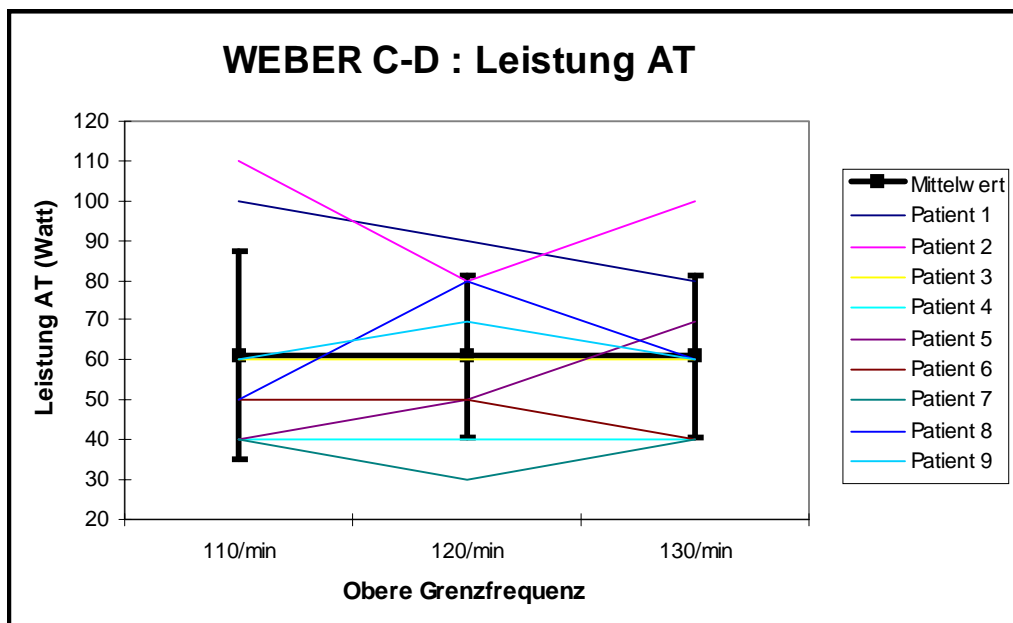


Diagramm 6 : Belastbarkeit an der AT (Leistung AT) der Patientengruppe II

### 3.1.3.3. Vergleich der Patientengruppen I und II

Ein Vergleich der beiden Patientengruppen I und II bezüglich der Belastungskapazität an der anaeroben Schwelle (Leistung AT) mittels eines unverbundenen t-Testes zeigt statistisch signifikante Unterschiede sowohl bei der OGF 110/min ( $p=0,050$ ), als auch bei der OGF 120/min ( $p=0,004$ ) und der OGF 130/min ( $p=0,003$ ). Bei Betrachtung der zwischen der OGF 110/min und der OGF 130/min bestimmten Differenzen wird die Signifikanzgrenze allerdings verfehlt ( $p=0,077$ ). Die einzelnen Untersuchungsergebnisse erweisen sich also den Testergebnissen zufolge bei den beiden Patientengruppen als signifikant unterschiedlich, d.h. die Patienten der Gruppe I erreichen im Vergleich zu denen der Gruppe II bei den einzelnen Programmierungen der OGF eine signifikant höhere Belastungskapazität an der anaeroben Schwelle. Dennoch kann für die Patienten der Gruppe I bei Programmierung der oberen Grenzfrequenz auf höhere Werte im Vergleich zu den Patienten der Gruppe II kein signifikant größerer Leistungszugewinn an der anaeroben Schwelle festgestellt werden, wie aus der Betrachtung der oben genannten Differenzen deutlich wird. Dieses Testergebnis erklärt sich daraus, daß die Patienten der Weber-Klassen A und B eine statistisch signifikante Verbesserung der Belastungskapazität an der anaeroben Schwelle bei Programmierung einer höheren OGF erzielen, während für die Patienten der Weber-Klassen C und D bei den einzelnen Programmierungen der oberen Grenzfrequenz diesbezüglich kein Unterschied nachzuweisen ist.

### 3.1.4. Maximale Belastbarkeit (Leistung max)

#### 3.1.4.1. Patienten ohne Einschränkung der myokardialen Funktion

Als maximal erzielte Leistung (Leistung max) sind im Mittel bei einer OGF von 110/min  $100 \pm 28,28$  Watt, bei einer OGF von 120/min  $105,45 \pm 26,22$  Watt und bei einer OGF von 130/min  $105,45 \pm 27,34$  Watt zu verzeichnen. Während die maximale Belastbarkeit bei Umprogrammierung der OGF von 110/min auf 120/min bzw. auf 130/min leicht, aber statistisch nicht signifikant um 5,45% ( $p=0,052$  bzw.  $p=0,082$ ) ansteigt, besteht zwischen der OGF 120/min und der OGF 130/min kein Unterschied ( $p=1$ ). Hinsichtlich der an der individuellen Ausbelastungsgrenze durchschnittlich erreichten Leistungskapazität wird somit bei den Patienten der Weber-Klassen A und B durch Programmierung der oberen Grenzfrequenz auf höhere Werte lediglich eine geringfügige, statistisch nicht signifikante Verbesserung erzielt.

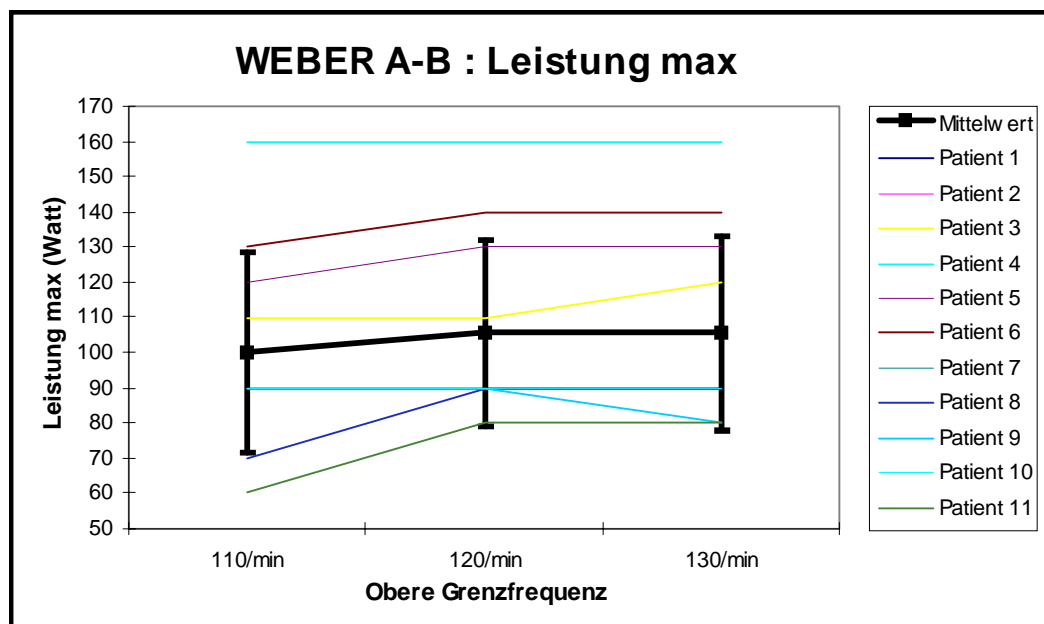


Diagramm 7 : Maximale Belastbarkeit (Leistung max) der Patientengruppe I

### 3.1.4.2. Patienten mit Einschränkung der myokardialen Funktion

Die Leistung bei Erreichen der individuellen Ausbelastungsgrenze (Leistung max) beträgt im Durchschnitt bei einer OGF von 110/min  $83,33 \pm 27,84$  Watt, bei einer OGF von 120/min  $84,44 \pm 28,33$  Watt sowie bei einer OGF von 130/min  $81,11 \pm 28,48$  Watt. Die geringste maximale Belastbarkeit wird also bei der OGF 130/min erreicht. Im Vergleich zu diesem Wert ist ein statistisch nicht signifikanter Zuwachs von 2,74% ( $p=0,512$ ) bei der OGF 110/min, sowie von 4,11% ( $p=0,347$ ) bei der OGF 120/min zu verzeichnen. Der zwischen der OGF 110/min und der OGF 120/min bestehende prozentuale Unterschied der maximal erreichten Leistung beträgt 1,32% und ist somit ebenfalls ohne statistische Relevanz ( $p=0,799$ ). Die Patienten der Weber-Klassen C und D profitieren also hinsichtlich der an der individuellen Ausbelastungsgrenze erreichten Belastbarkeit lediglich in geringem, statistisch nicht signifikantem Maße von einer niedrigeren Programmierung der oberen Grenzfrequenz.

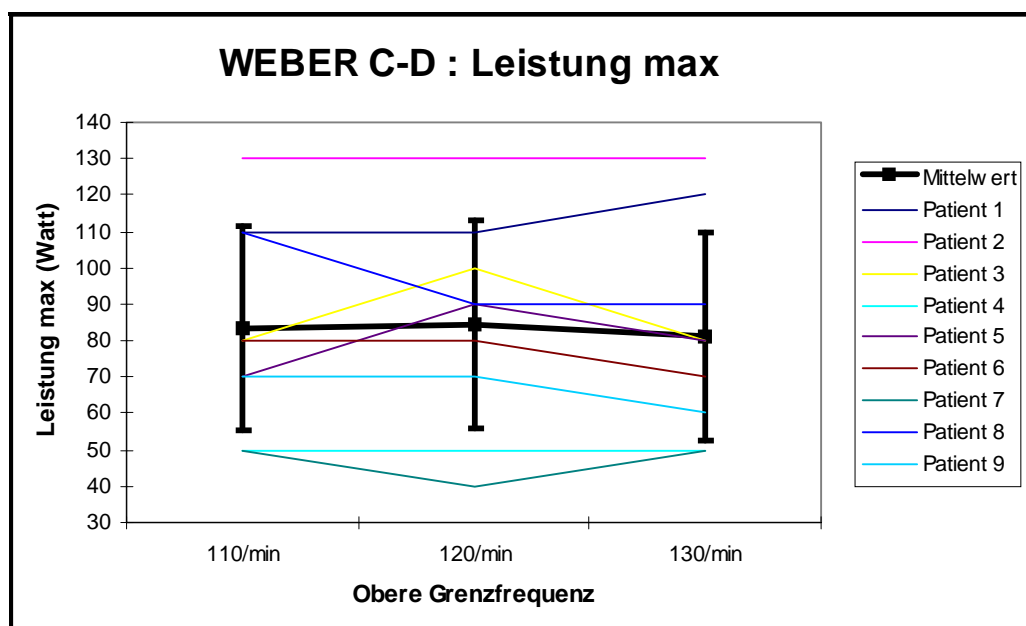


Diagramm 8 : Maximale Belastbarkeit (Leistung max) der Patientengruppe II

### 3.1.4.3. Vergleich der Patientengruppen I und II

Die Patientengruppen I und II werden bezüglich der an der individuellen Ausbelastungsgrenze erreichten Belastungskapazität (Leistung max) miteinander verglichen. Die Untersuchungsergebnisse unterscheiden sich weder bei der OGF 110/min ( $p=0,203$ ), noch bei der OGF 120/min ( $p=0,107$ ) und der OGF 130/min ( $p=0,070$ ) signifikant voneinander. Betrachtet man die zwischen der OGF 110/min und der OGF 130/min ermittelten Differenzen, so wird die Signifikanzgrenze ebenfalls nicht erreicht ( $p=0,092$ ). Aus den Testergebnissen wird deutlich, daß die Patienten der Gruppe I im Vergleich zu denen der Gruppe II weder eine signifikant höhere maximale Belastungskapazität bei den einzelnen oberen Grenzfrequenzen, noch einen signifikant größeren Leistungszugewinn an der Ausbelastungsgrenze bei Programmierung einer höheren OGF erreichen. Ein signifikant unterschiedliches Verhalten hinsichtlich der maximal erreichten Leistungskapazität kann also bei den beiden Patientengruppen nicht gezeigt werden, obwohl die Patienten der Weber-Klassen A und B geringfügig von einer Programmierung der OGF auf höhere Werte profitieren, während die Patienten der Weber-Klassen C und D die besseren Ergebnisse eher bei einer niedrigeren Programmierung der OGF erzielen.

### 3.1.5. Herzfrequenz an der anaeroben Schwelle (HF AT)

#### 3.1.5.1. Patienten ohne Einschränkung der myokardialen Funktion

In dieser Patientengruppe liegt die an der anaeroben Schwelle im Durchschnitt gemessene Herzfrequenz (HF AT) bei einer OGF von 110/min mit  $102,27 \pm 12,07/\text{min}$  signifikant unter den bei einer OGF von 120/min ( $115,91 \pm 4,32/\text{min}$ ;  $p=0,001$ ) und den bei einer OGF von 130/min ( $116,82 \pm 13,38/\text{min}$ ;  $p=0$ ) ermittelten Werten. Der prozentuale Zugewinn beträgt 13,33% im Vergleich von OGF 110/min zu OGF 120/min sowie 14,22% im Vergleich von OGF 110/min zu OGF 130/min, während zwischen den OGF 120/min und 130/min lediglich ein minimaler, statistisch nicht relevanter Unterschied von 0,78% ( $p=0,761$ ) besteht. Bei den Patienten der Weber-Klassen A und B ist also den Ergebnissen zufolge bei Programmierung der oberen Grenzfrequenz auf höhere Werte eine statistisch signifikante Zunahme der Kammerfrequenz an der anaeroben Schwelle festzustellen. Im Vergleich zu den bei einer OGF von 110/min ermittelten Werten wird nämlich sowohl bei der OGF 120/min, als auch bei der OGF 130/min ein statistisch signifikanter Frequenzzugewinn erreicht.

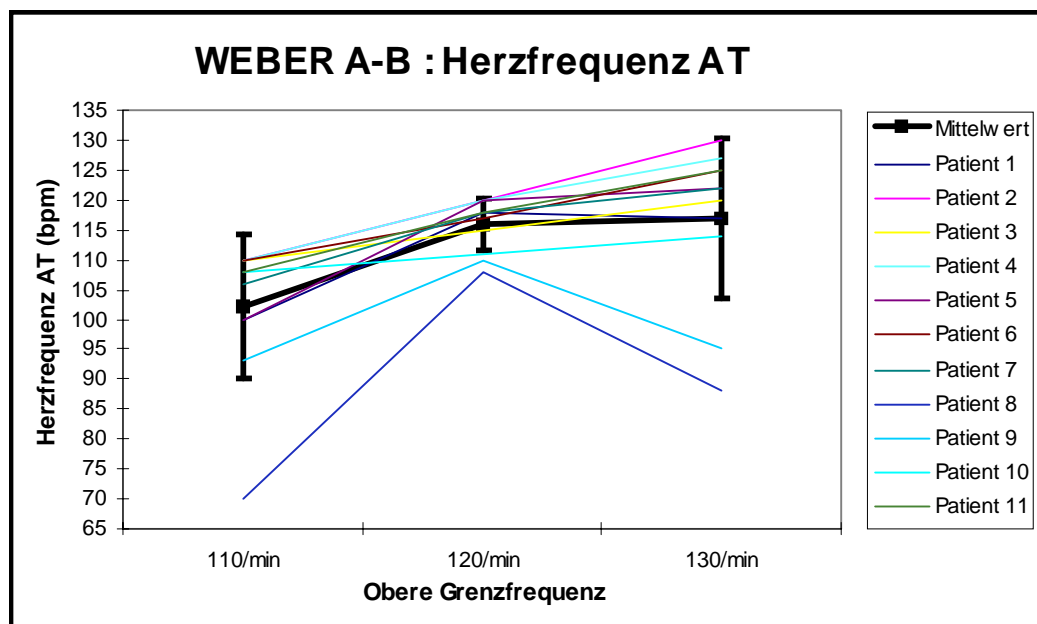


Diagramm 9 : Herzfrequenz an der AT (HF AT) der Patientengruppe I

### 3.1.5.2. Patienten mit Einschränkung der myokardialen Funktion

Die an der anaeroben Schwelle im Durchschnitt ermittelte Herzfrequenz (HF AT) ist bei einer OGF von 110/min mit  $101,11 \pm 7,99/\text{min}$ , bei einer OGF von 120/min mit  $104 \pm 9,7/\text{min}$  sowie bei einer OGF von 130/min mit  $108,11 \pm 13,08/\text{min}$  anzugeben. Statistisch relevante prozentuale Unterschiede bestehen weder zwischen der OGF 110/min und der OGF 120/min mit 2,86% ( $p=0,315$ ), noch zwischen der OGF 120/min und der OGF 130/min mit 3,95% ( $p=0,167$ ). Demgegenüber ist die Herzfrequenz an der anaeroben Schwelle bei einer OGF von 110/min aufgrund eines prozentualen Unterschiedes von 6,92% signifikant niedriger als bei einer OGF von 130/min ( $p=0,024$ ). Auch die Patienten der Weber-Klassen C und D erreichen bei einer höheren Programmierung der oberen Grenzfrequenz an der anaeroben Schwelle zunehmend höhere Kammerfrequenzen. Ein statistisch signifikanter Frequenzzugewinn an der anaeroben Schwelle ist allerdings nur bei einem Vergleich der bei der OGF 110/min und der OGF 130/min bestimmten Herzfrequenzen nachzuweisen. Der Anstieg der Kammerfrequenz an der anaeroben Schwelle bei Programmierung einer höheren OGF (6,92%) ist jedoch insgesamt im Gegensatz zu dem bei den Patienten der Weber-Klassen A und B (14,22%) als gering anzusehen.

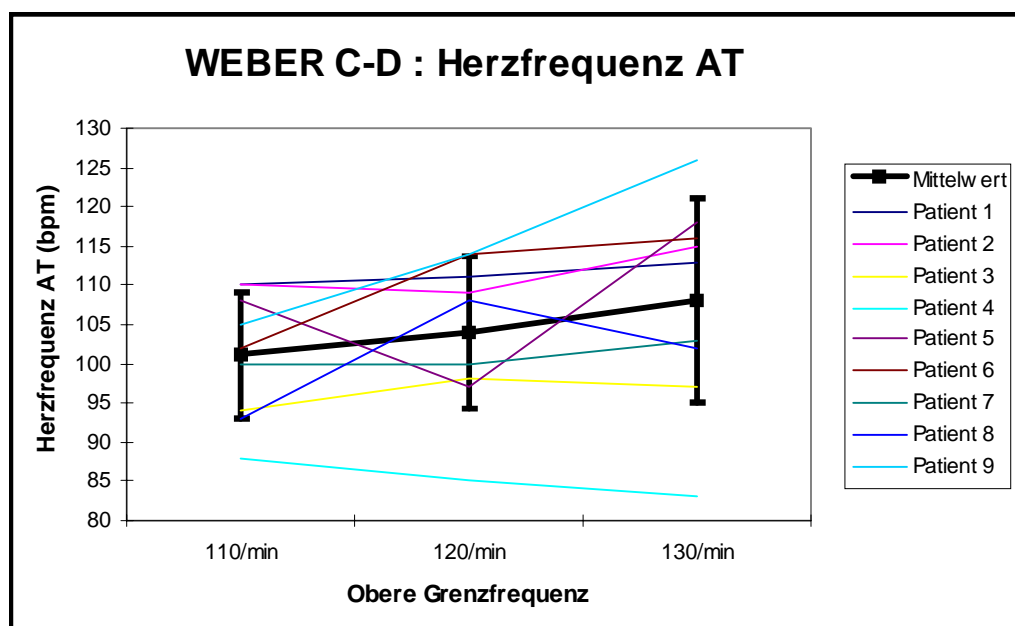


Diagramm 10 : Herzfrequenz an der AT (HF AT) der Patientengruppe II

### 3.1.5.3. Vergleich der Patientengruppen I und II

Bei der vergleichenden Betrachtung der Patientengruppen I und II bezüglich der Herzfrequenz an der anaeroben Schwelle (HF AT) können bei der OGF 110/min ( $p=0,800$ ) und der OGF 130/min ( $p=0,161$ ) keine statistisch relevanten Unterschiede festgestellt werden. Demgegenüber erweisen sich die Untersuchungsergebnisse bei der OGF 120/min als statistisch signifikant unterschiedlich ( $p=0,006$ ). Auch bei der Betrachtung der zwischen der OGF 110/min und der OGF 130/min ermittelten Differenzen ist ein statistisch signifikanter Unterschied nachzuweisen ( $p=0,028$ ). Die Testergebnisse lassen folgende Schlußfolgerungen zu. Die Patienten der Gruppe I erreichen im Vergleich zu denen der Gruppe II bei den verschiedenen oberen Grenzfrequenzen (mit Ausnahme der OGF 120/min) keine signifikant höheren Herzfrequenzen an der anaeroben Schwelle. Beide Patientengruppen verhalten sich also insgesamt nicht signifikant unterschiedlich, da beide bei Programmierung einer höheren oberen Grenzfrequenz an der anaeroben Schwelle zunehmend höhere Kammerfrequenzen erreichen. Bei der Betrachtung der oben genannten Differenzen wird jedoch deutlich, daß die Patienten der Weber-Klassen A und B bei Erhöhung der oberen Grenzfrequenz von 110/min auf 130/min einen signifikant größeren Frequenzzugewinn an der anaeroben Schwelle zeigen als die Patienten der Weber-Klassen C und D.

### **3.1.6. Maximale Herzfrequenz (HF max)**

#### **3.1.6.1. Patienten ohne Einschränkung der myokardialen Funktion**

Während der Belastungsphase überschritt die ermittelte Sinusknotenfrequenz bei acht Patienten der Weber-Klassen A und B nahe der individuellen Ausbelastungsgrenze die programmierte obere Grenzfrequenz, so daß eine Limitation der Kammerfrequenz auf die jeweils programmierte obere Frequenzgrenze mittels Wenckebach-Modus stattfand. Ein Patient (K., E.) verfehlte lediglich die OGF 130/min mit einer maximal erreichten Herzfrequenz von 126/min. Desweiteren wurde die OGF von einem Patienten (F., W.) bei Programmierung derselben auf 110/min und auf 130/min, bei einem weiteren (T., A.) dagegen bei allen Untersuchungen nicht erreicht. Diese Untersuchungsergebnisse können als Erklärung für die Abweichung der im Durchschnitt an der Ausbelastungsgrenze gemessenen Herzfrequenzen von den programmierten oberen Grenzfrequenzen dienen.

Die im Durchschnitt an der individuellen Ausbelastungsgrenze erreichte Herzfrequenz (HF max) ist bei einer OGF von 110/min mit  $106,45 \pm 8,26/\text{min}$  signifikant niedriger als bei einer OGF von 120/min mit  $119,36 \pm 1,29/\text{min}$  ( $p=0$ ) und bei einer OGF von 130/min mit  $123,91 \pm 11,49/\text{min}$  ( $p=0$ ). Der prozentuale Zugewinn ist hierbei mit 12,13% (OGF 110/min vs. OGF 120/min) und 16,40% (OGF 110/min vs. OGF 130/min) deutlich größer als der statistisch nicht relevante Unterschied von 3,81% ( $p=0,185$ ) zwischen der OGF 120/min und der OGF 130/min. Aus den Ergebnissen wird deutlich, daß die Patienten der Weber-Klassen A und B bei Programmierung einer höheren oberen Grenzfrequenz eine statistisch signifikante Steigerung der Kammerfrequenz an der individuellen Ausbelastungsgrenze erfahren. Sowohl bei der OGF 120/min, als auch bei der OGF 130/min ist nämlich im Vergleich zur OGF 110/min ein statistisch signifikanter Frequenzzugewinn nachzuweisen.

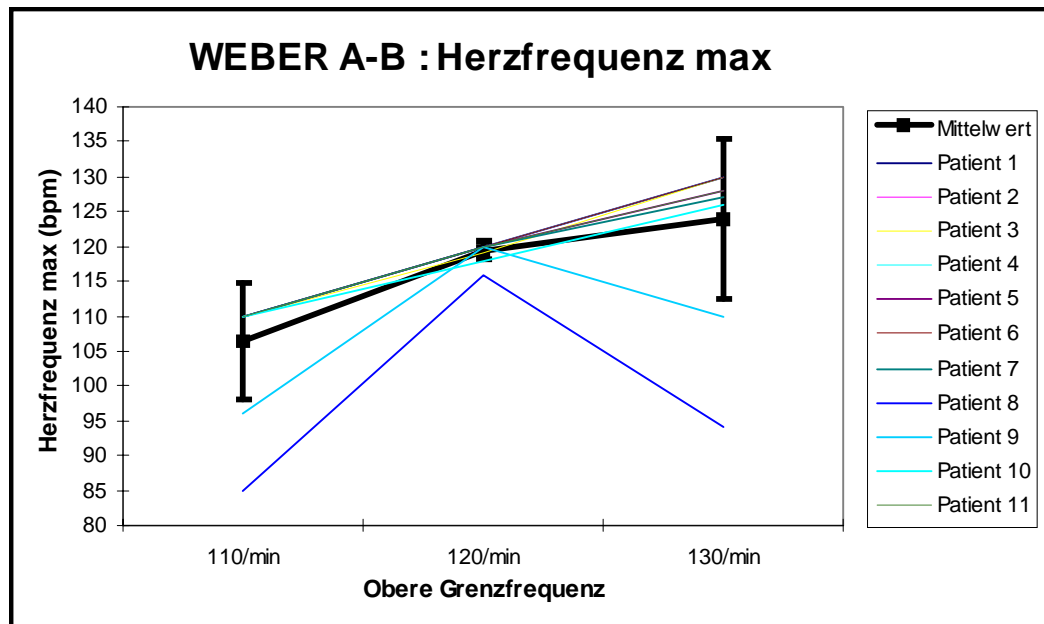


Diagramm 11 : Maximale Herzfrequenz (HF max) der Patientengruppe I

### 3.1.6.2. Patienten mit Einschränkung der myokardialen Funktion

Lediglich vier Patienten der Weber-Klassen C und D überschritten bei allen Untersuchungen die obere Grenzfrequenz und erfuhren eine Limitation der Kammerfrequenz mittels Wenckebach-Modus. Mit einer maximal erreichten Herzfrequenz von 125/min verfehlte ein Patient (K., J.) die OGF 130/min. Von einem Patienten (N., E.) wurden die OGF 110/min und die OGF 130/min, von zwei Patienten (K., K.; O., M.) dagegen die OGF 120/min und die OGF 130/min nicht erreicht. Lediglich ein Patient (J., H.) verfehlte mit maximal ermittelten Herzfrequenzen von 106/min, 115/min und 122/min die obere Grenzfrequenz bei allen drei Untersuchungen. Die Abweichung der durchschnittlich ermittelten maximalen Herzfrequenzen von den programmierten oberen Grenzfrequenzen wird aufgrund dieser Ergebnisse verständlich.

Bei einer oberen Grenzfrequenz von 110/min beträgt die im Durchschnitt erreichte maximale Herzfrequenz (HF max)  $107,78 \pm 3,93/\text{min}$ . Damit ist sie aufgrund eines prozentualen Unterschiedes von 8,45% ( $p=0,002$ ) im Vergleich zu dem bei der OGF 120/min gemessenen Wert (im Mittel  $116,89 \pm 4,48/\text{min}$ ) sowie aufgrund

eines prozentualen Unterschiedes von 11,13% ( $p=0,008$ ) im Vergleich zur maximal erreichten Herzfrequenz bei der OGF 130/min (im Mittel  $119,78 \pm 13,22$ /min) signifikant niedriger. Ein statistisch relevanter Unterschied bezüglich der maximalen Herzfrequenz liegt dagegen mit 2,47% zwischen der OGF 120/min und der OGF 130/min nicht vor ( $p=0,499$ ). Den Ergebnissen zufolge erreichen auch die Patienten der Weber-Klassen C und D an der individuellen Ausbelastungsgrenze bei Programmierung der oberen Grenzfrequenz auf höhere Werte eine statistisch signifikante Zunahme der Kammerfrequenz, denn ein signifikanter Frequenzzugewinn ist im Vergleich zur OGF 110/min sowohl bei einer OGF von 120/min, als auch bei einer OGF von 130/min festzustellen.

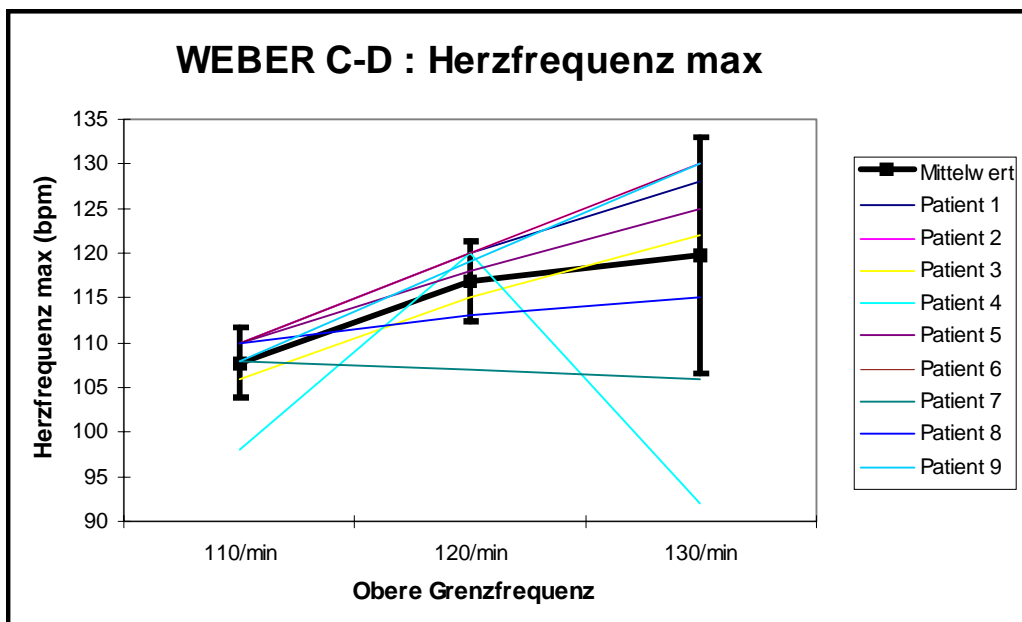


Diagramm 12 : Maximale Herzfrequenz (HF max) der Patientengruppe II

### 3.1.6.3. Vergleich der Patientengruppen I und II

Werden die beiden Patientengruppen I und II mittels eines unverbundenen t-Testes bezüglich der an der Ausbelastungsgrenze erreichten maximalen Herzfrequenz (HF max) miteinander verglichen, so werden weder bei der OGF 110/min ( $p=0,645$ ), noch bei der OGF 120/min ( $p=0,143$ ) und der OGF 130/min ( $p=0,472$ ) statistisch signifikante Unterschiede festgestellt. Auch bei der Betrachtung der zwischen der OGF 110/min und der OGF 130/min bestimmten Differenzen ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied ( $p=0,163$ ). Den Testergebnissen zufolge erreichen die Patienten der Gruppe I im Vergleich zu denen der Gruppe II bei den einzelnen oberen Grenzfrequenzen keine signifikant höheren maximalen Herzfrequenzen. Für die Patientengruppen I und II kann hinsichtlich der maximalen Herzfrequenz kein unterschiedliches Verhalten nachgewiesen werden. Die Programmierung einer höheren oberen Grenzfrequenz wird sowohl von den Patienten der Weber-Klassen A und B, als auch von denen der Weber-Klassen C und D dazu genutzt, eine höhere Kammerfrequenz an der Ausbelastungsgrenze zu erreichen.

### **3.2. Echokardiographische Untersuchungen**

Als Kriterium zur Beurteilung der kardialen Leistungsfähigkeit wurde in dieser Arbeit neben den spiroergometrisch erhobenen kardiopulmonalen Funktionsparametern die echokardiographisch bestimmte linksventrikuläre Funktion (LV-Funktion) der Patienten herangezogen. Diese wurde unter Ruhebedingungen im Rahmen transthorakaler echokardiographischer Untersuchungen (TTE), die bei jeder der drei Programmierungen der oberen Grenzfrequenz durchgeführt wurden, anhand der Ejektionsfraktion (EF) des linken Ventrikels ermittelt (siehe Kapitel 2.2.: Tabelle 3). Die Bestimmung der Ejektionsfraktion erfolgte, wie bereits in den Kapiteln 2.5.1. und 2.5.2. dargelegt, planimetrisch nach dem Method-of-disc-Verfahren. Im folgenden ist die Änderung der myokardialen Funktion des linken Ventrikels und demzufolge auch die der kardialen Leistungsfähigkeit in Abhängigkeit von der zugrundeliegenden Programmierung der oberen Grenzfrequenz anhand der ermittelten Ejektionsfraktionen für jede der beiden spiroergometrisch festgelegten Patientengruppen I und II getrennt graphisch (siehe Diagramme 13 und 14), sowie tabellarisch (siehe Anhang : Tabellen 17 und 18) dargestellt.

### 3.2.1. Linksventrikuläre Funktion unter Ruhebedingungen bei Patienten ohne Einschränkung der myokardialen Funktion

Für Schrittmacherpatienten ohne relevante Herzinsuffizienz (Patientengruppe I) liegt der höchste Wert für die unter Ruhebedingungen ermittelte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (EF) mit durchschnittlichen  $51,96 \pm 4,35\%$  bei einer Programmierung der oberen Grenzfrequenz auf 130/min (OGF 130/min). Die mittlere Ejektionsfraktion (EF) beträgt demgegenüber bei einer OGF von 120/min  $51,10 \pm 4,20\%$  und bei einer OGF von 110/min  $50,72 \pm 3,59\%$ . Im Vergleich zur EF bei einer OGF von 110/min ist bei einer Frequenz von 120/min ein Zuwachs von 0,75% ( $p=0,667$ ) sowie bei einer Frequenz von 130/min ein Zugewinn von 2,44% ( $p=0,136$ ) zu verzeichnen, während bei Programmierung der OGF von 120/min auf 130/min ein prozentualer Zuwachs von 1,68% ( $p=0,368$ ) erreicht wird. Für die Patienten der Weber-Klassen A und B wird durch Programmierung der OGF auf höhere Werte eine allenfalls geringgradige, jedoch nicht relevante Verbesserung der linksventrikulären Ejektionsfraktion erzielt. Die bei den einzelnen Programmierungen der oberen Grenzfrequenz ermittelten Ejektionsfraktionen, die einer grenzwertig normalen linksventrikulären Funktion entsprechen, zeigen nämlich keine statistisch signifikanten prozentualen Differenzen.

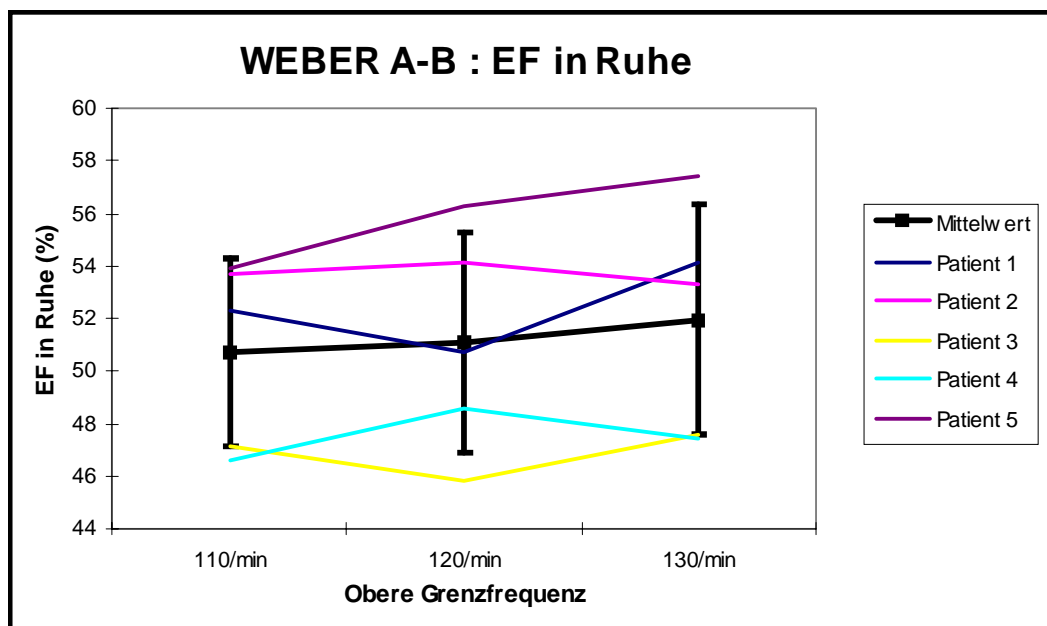


Diagramm13 : Ejektionsfraktion in Ruhe der Patientengruppe I

### 3.2.2. Linksventrikuläre Funktion unter Ruhebedingungen bei Patienten mit Einschränkung der myokardialen Funktion

Die Patienten der Gruppe II mit relevanter Herzinsuffizienz erreichen ebenfalls bei Programmierung der oberen Grenzfrequenz auf 130/min mit durchschnittlichen  $41,58 \pm 7,43\%$  den höchsten Wert für die unter Ruhebedingungen bestimmte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (EF), während die EF bei Frequenzen von 120/min im Mittel  $41,24 \pm 8,32\%$  sowie bei solchen von 110/min durchschnittlich  $40,92 \pm 8,83\%$  beträgt. Im Vergleich zur EF bei einer OGF von 110/min ist ein Zugewinn sowohl bei einer OGF von 120/min (0,78%,  $p=0,812$ ), als auch bei einer OGF von 130/min (1,61%,  $p=0,688$ ) zu verzeichnen. Die Ejektionsfraktionen bei den OGF 120/min und 130/min unterscheiden sich prozentual um 0,82% ( $p=0,746$ ). Die Patienten der Weber-Klassen C und D erfahren also bei Erhöhung der oberen Grenzfrequenz eine diskrete, nicht relevante Steigerung der linksventrikulären Ejektionsfraktion. Die erhobenen Daten entsprechen einer leicht- bis mittelgradig eingeschränkten linksventrikulären Funktion. Aufgrund der nur geringen prozentualen Änderungen der EF bei den einzelnen Programmierungen der oberen Grenzfrequenz können keine signifikanten Unterschiede zwischen den ermittelten Werten erhoben werden.

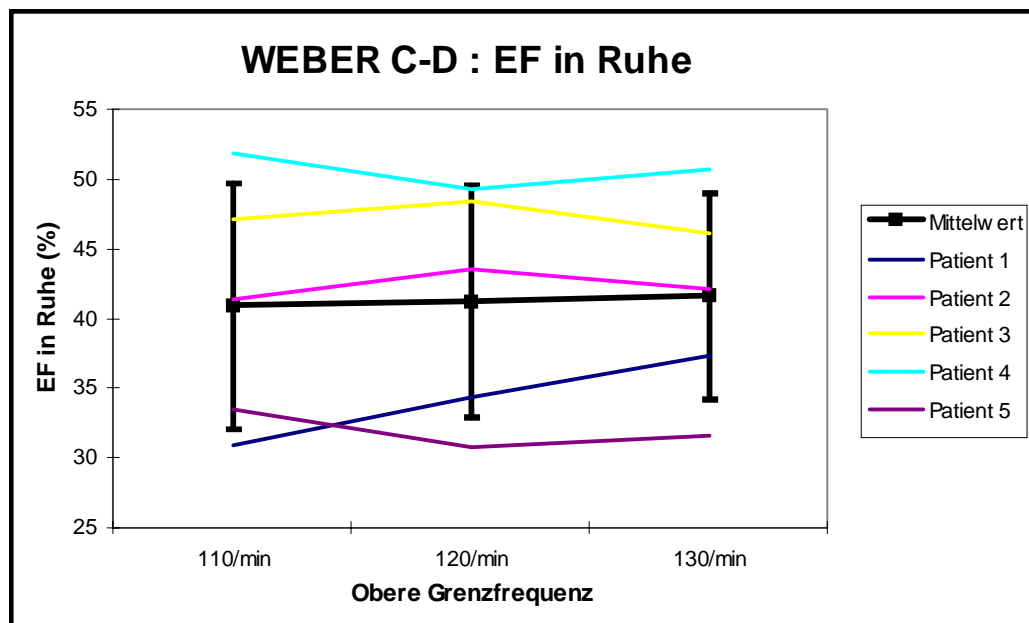


Diagramm 14 : Ejektionsfraktion in Ruhe der Patientengruppe II

### **3.2.3. Vergleich der Patientengruppen I und II**

Das unterschiedliche Verhalten der beiden Patientengruppen I und II wird ebenfalls für die unter Ruhebedingungen ermittelte linksventrikuläre Ejektionsfraktion in einem unverbundenen t-Test auf Signifikanz untersucht. Die Patienten der Gruppe I erreichen im Vergleich zu denen der Gruppe II bei den einzelnen oberen Grenzfrequenzen höhere linksventrikuläre Ejektionsfraktionen. Die Unterschiede zwischen den Untersuchungsergebnissen waren bei einer OGF von 130/min signifikant ( $p=0,033$ ), während sie bei den OGF 110/min ( $p=0,067$ ) und 120/min ( $p=0,056$ ) die Signifikanzgrenze verfehlten. Die Betrachtung der zwischen der OGF 110/min und der OGF 130/min bestimmten Differenzen ergibt keinen signifikanten Unterschied zwischen den Patientengruppen I und II ( $p=0,740$ ). Die anhand der oben genannten Differenzen bestimmbare Verbesserung der Ejektionsfraktion durch Programmierung der OGF auf höhere Werte differiert also nicht signifikant zwischen den beiden Patientengruppen. Insgesamt kann also kein statistisch signifikant unterschiedliches Verhalten der Patientengruppen I und II hinsichtlich der linksventrikulären Ejektionsfraktion (EF) und somit auch der myokardialen Funktion des linken Ventrikels (LV-Funktion) bei den einzelnen Programmierungen der oberen Grenzfrequenz belegt werden. Dennoch kann den Untersuchungsergebnissen entnommen werden, daß sich die Einzelwerte der Ejektionsfraktion zu höheren oberen Grenzfrequenzen hin stärker voneinander unterscheiden. Eine Erhöhung der oberen Grenzfrequenz wirkt sich für die Patienten der Weber-Klassen A und B im Vergleich zu denen der Weber-Klassen C und D tendentiell vorteilhafter aus.

### **3.3. Klinische Beurteilung anhand der NYHA-Klassifikation**

Neben den spiroergometrischen und echokardiographischen Untersuchungen erfolgte eine klinische Beurteilung der kardialen Leistungsfähigkeit der Patienten bei den verschiedenen programmierten oberen Grenzfrequenzen (110/min, 120/min und 130/min) anhand der von der New-York-Heart-Association (NYHA) vorgeschlagenen Einteilung der Herzinsuffizienz in verschiedene Stadien (NYHA-Stadien). Dazu wurden die Patienten nach ihrer subjektiven Einschätzung der Belastbarkeit, sowie den möglicherweise aufgetretenen Symptomen (Schwindel, Dyspnoe, u.a.) befragt. Diese im Verlauf der Studie eruierten Daten dienten, ebenso wie die klinische Beurteilung der Belastbarkeit der Patienten durch den Untersucher, dazu, das bei der jeweiligen Programmierung der oberen Grenzfrequenz zugrundeliegende NYHA-Stadium zu ermitteln. Die auf diese Weise bestimmten NYHA-Stadien sind für die beiden Patientengruppen I und II getrennt graphisch (siehe Diagramme 15 und 16) und tabellarisch (siehe Anhang, Tabellen 19 und 20) aufgeführt, um die Belastbarkeit der Patienten im klinischen Verlauf bei Änderung der Programmierung der oberen Grenzfrequenz zu dokumentieren.

### 3.3.1. Patienten ohne Einschränkung der myokardialen Funktion

Bei den Patienten der Gruppe I ohne relevante Einschränkung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit (Weber-Klassen A und B) wird bei einer OGF von 110/min im Mittel ein NYHA-Stadium von  $1,91 \pm 0,7$  ermittelt. Im Vergleich zu dieser Programmierung ist hinsichtlich der NYHA-Klasse eine statistisch signifikante Verbesserung von 40,48% ( $p=0,001$ ) bei einer OGF von 120/min mit einer durchschnittlichen NYHA-Klasse von  $1,14 \pm 0,87$  sowie eine ebenfalls statistisch signifikante Verbesserung von 54,76% ( $p=0$ ) bei einer OGF von 130/min mit einer durchschnittlichen NYHA-Klasse von  $0,86 \pm 0,84$  zu verzeichnen. Jedoch verfehlt der prozentuale Unterschied der NYHA-Stadien zwischen der OGF 120/min und der OGF 130/min mit 24% die Signifikanzgrenze ( $p=0,052$ ). Hinsichtlich der klinischen Beurteilung der kardialen Belastbarkeit anhand der NYHA-Klassifikation ist also für die Patienten der Weber-Klassen A und B bei einer Programmierung der oberen Grenzfrequenz auf 130/min eine statistisch signifikante Verbesserung zu erzielen.

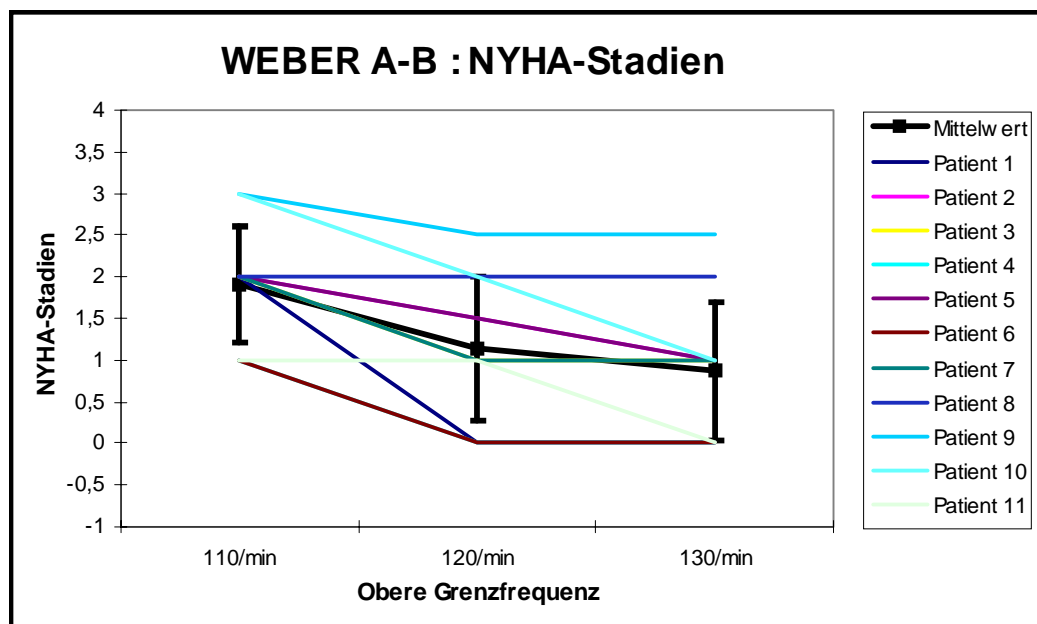


Diagramm 15 : Beurteilung der Patientengruppe I anhand der NYHA -  
Klassifikation

### 3.3.2. Patienten mit Einschränkung der myokardialen Funktion

Für die Patienten der Gruppe II mit eingeschränkter kardiopulmonaler Belastbarkeit der Weber-Klassen C und D besteht bei den verschiedenen Programmierungen der oberen Grenzfrequenz kein signifikanter Unterschied bezüglich der Einstufung nach der NYHA-Klassifikation. Während bei einer OGF von 110/min ein durchschnittliches NYHA-Stadium von  $2,06 \pm 0,81$  ermittelt wird, kann eine Verbesserung hinsichtlich der NYHA-Klasse um 13,51% ( $p=0,325$ ) bei einer OGF von 120/min mit einem mittleren NYHA-Stadium von  $1,78 \pm 0,97$  sowie eine Verbesserung um 18,92% ( $p=0,193$ ) bei einer OGF von 130/min mit einem mittleren NYHA-Stadium von  $1,67 \pm 0,97$  verzeichnet werden. Zwischen der OGF 120/min und der OGF 130/min beträgt der prozentuale Unterschied der NYHA-Stadien lediglich 6,25% ( $p=0,169$ ). Aufgrund der eher subjektiven klinischen Beurteilung der Patienten anhand der NYHA-Klassifikation wird also - im Gegensatz zu den spiroergometrisch ermittelten objektiven Werten für die Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle - für die Patienten der Weber-Klassen C und D eine allerdings statistisch nicht signifikante Verbesserung der kardialen Belastungsfähigkeit bei Programmierung der oberen Grenzfrequenz auf höhere Werte festgestellt.

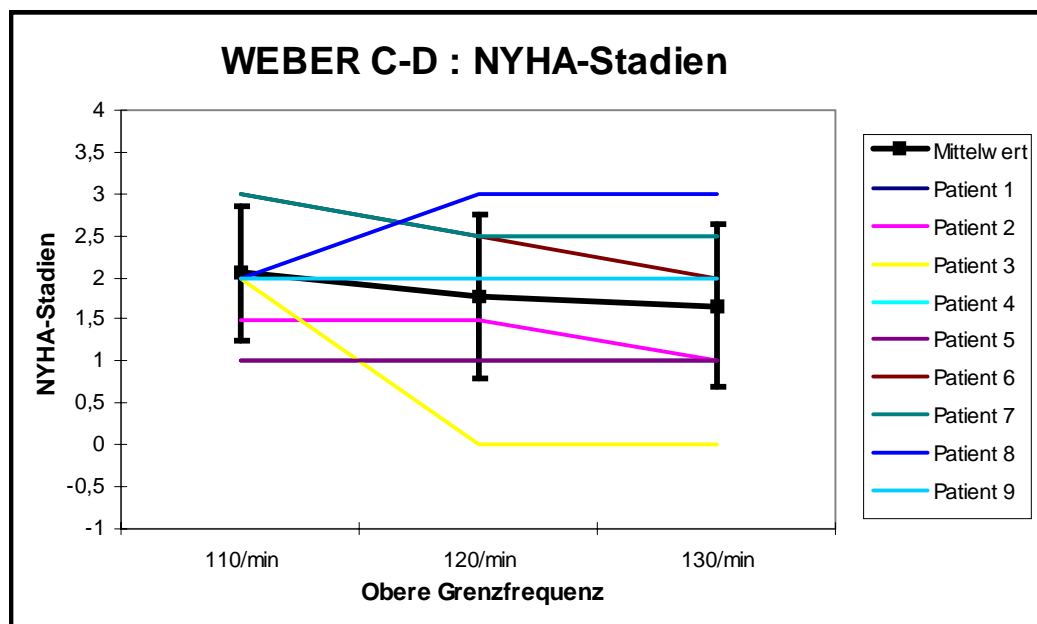


Diagramm 16 : Beurteilung der Patientengruppe II anhand der NYHA-Klassifikation

### **3.3.3. Vergleich der Patientengruppen I und II**

Auch hinsichtlich der bei den verschiedenen Programmierungen der OGF ermittelten NYHA-Stadien werden die beiden Patientengruppen I und II mittels eines unverbundenen t-Testes miteinander verglichen. Dabei unterscheiden sich die Untersuchungsergebnisse weder bei einer OGF von 110/min ( $p=0,674$ ), noch bei einer OGF von 120/min ( $p=0,143$ ) und einer OGF von 130/min ( $p=0,068$ ) statistisch signifikant voneinander. Bei Betrachtung der zwischen der OGF 110/min und der OGF 130/min bestimmten Differenzen ergibt sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied ( $p=0,062$ ). Hinsichtlich der klinischen Einteilung der kardialen Leistungsfähigkeit in verschiedene NYHA-Stadien kann also bei den beiden Patientengruppen I und II kein statistisch signifikant unterschiedliches Verhalten gezeigt werden. Beide Gruppen erzielen durch Programmierung der OGF auf höhere Werte eine Verbesserung bezüglich des ermittelten NYHA-Stadiums. Die Patienten der Gruppe I erreichen den Testergebnissen zufolge im Vergleich zu denen der Gruppe II weder ein signifikant besseres NYHA-Stadium bei den einzelnen oberen Grenzfrequenzen, noch einen signifikant größeren Zugewinn hinsichtlich des NYHA-Stadiums bei Programmierung einer höheren OGF. Aus den Testergebnissen ist dennoch zu entnehmen, daß die Untersuchungsergebnisse bei höheren Programmierungen der OGF die Tendenz zeigen, stärker voneinander zu differieren. Die Patienten der Weber-Klassen A und B profitieren also deutlich mehr von einer höheren oberen Grenzfrequenz als die der Weber-Klassen C und D.

### **3.4. Vergleichende Betrachtung der Untersuchungsergebnisse**

In diesem Kapitel werden die Ergebnisse der drei Untersuchungsverfahren, die zur Beurteilung der kardialen Leistungsfähigkeit der Schrittmacherpatienten bei den verschiedenen Programmierungen der oberen Grenzfrequenz herangezogen wurden, in vergleichenden graphischen Darstellungen einander gegenübergestellt. Die bei den verschiedenen programmierten oberen Grenzfrequenzen (110/min, 120/min und 130/min) spiroergometrisch für die Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle ( $VO_{2AT}/kg$ ) ermittelten Werte werden zunächst mit den bei diesen Programmierungen unter Ruhebedingungen echokardiographisch anhand der Ejektionsfraktion erhobenen Daten für die linksventrikuläre Funktion (EF in Ruhe) verglichen (siehe Diagramme 17 - 18). Desweiteren werden sie den anhand der klinischen Beurteilung der Patienten bei jeder der Programmierungen der oberen Grenzfrequenz festgelegten NYHA-Stadien gegenübergestellt (siehe Diagramme 19 - 20).

### **3.4.1. Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle (VO<sub>2</sub>AT/kg) versus linksventrikuläre Funktion unter Ruhebedingungen bei Patienten ohne Einschränkung der myokardialen Funktion**

Patienten der Weber-Klassen A und B mit ausreichender bis leichtgradig reduzierter kardiopulmonaler Belastungsfähigkeit (Patientengruppe I) erreichen bei aufsteigender Programmierung der oberen Grenzfrequenz eine statistisch signifikante, kontinuierliche Steigerung der Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle (VO<sub>2</sub>AT/kg), die ein objektives Kriterium zur Beurteilung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit darstellt. Ferner zeigen sie bei Programmierung der oberen Grenzfrequenz auf höhere Werte eine geringe, jedoch statistisch nicht signifikante Verbesserung der linksventrikulären Funktion unter Ruhebedingungen, ersichtlich an der leichten Erhöhung der Ejektionsfraktion in den echokardiographischen Untersuchungen.

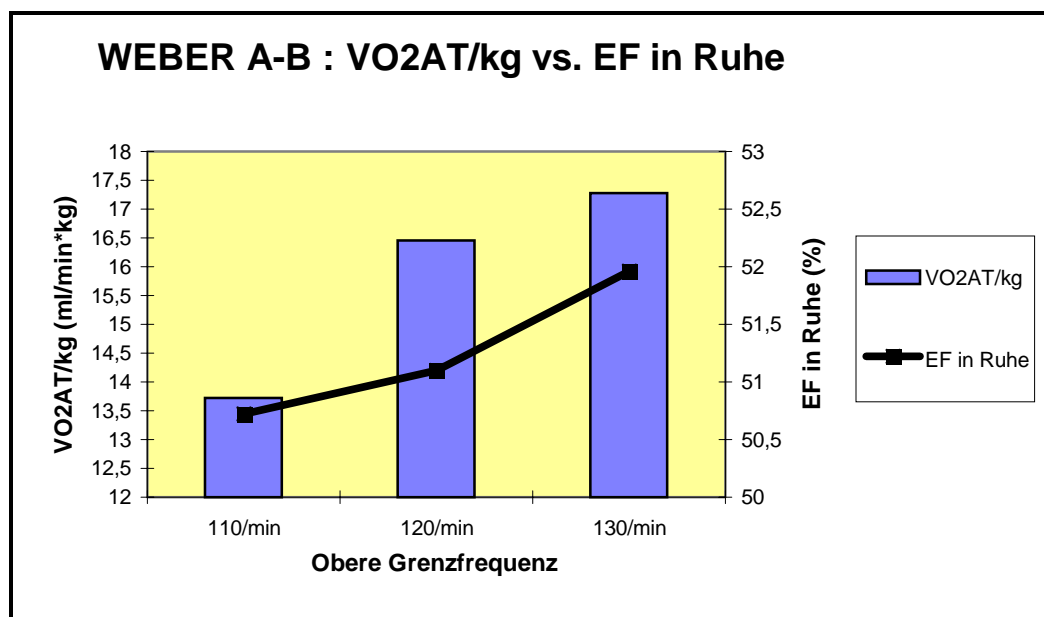


Diagramm 17 : Sauerstoffaufnahme an der AT (VO<sub>2</sub>AT/kg) versus EF in Ruhe bei der Patientengruppe I

### 3.4.2. Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle (VO<sub>2</sub>AT/kg) versus NYHA-Stadium bei Patienten ohne Einschränkung der myokardialen Funktion

Für Patienten mit ausreichender bis leicht reduzierter kardiopulmonaler Leistungsfähigkeit der Weber-Klassen A und B (Patientengruppe I) ist bei Programmierung der oberen Grenzfrequenz auf höhere Werte als objektiver Parameter der kardiopulmonalen Belastungsfähigkeit eine kontinuierliche, statistisch signifikante Verbesserung der Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle (VO<sub>2</sub>AT/kg) zu verzeichnen. Desweiteren liefert die eher subjektive klinische Beurteilung der Patienten anhand der NYHA-Klassifikation, die vom Patienten ebenso wie vom Untersucher abhängig ist, eine deutliche, statistisch signifikante Verbesserung der kardialen Leistungsfähigkeit bei Erhöhung der oberen Grenzfrequenz.

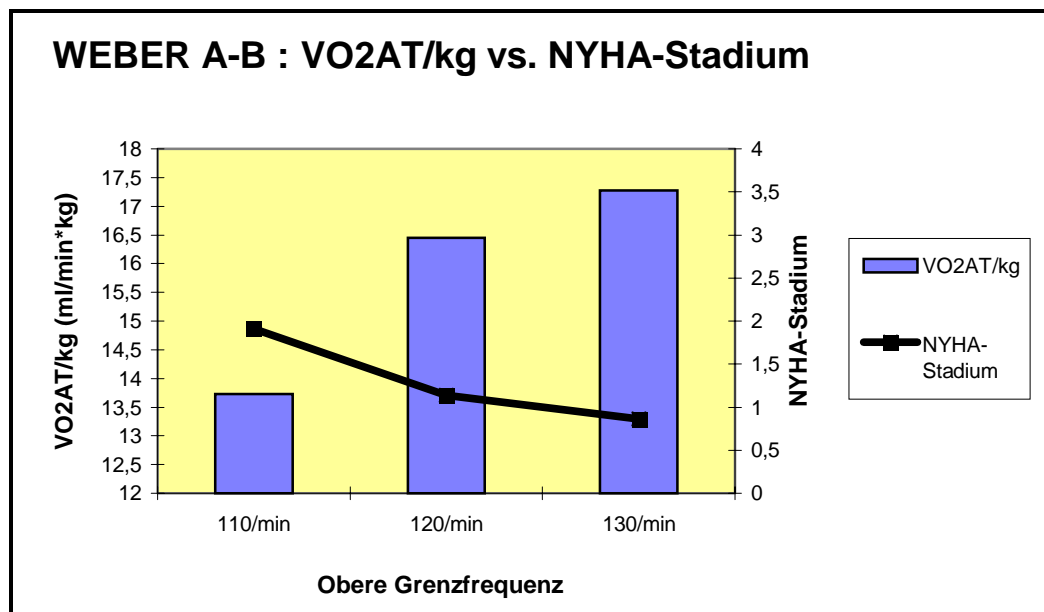


Diagramm 18 : Sauerstoffaufnahme an der AT (VO<sub>2</sub>AT/kg) versus NYHA - Stadium bei der Patientengruppe I

### 3.4.3. Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle (VO<sub>2</sub>AT/kg) versus linksventrikuläre Funktion unter Ruhebedingungen bei Patienten mit Einschränkung der myokardialen Funktion

Patienten der Weber-Klassen C und D mit einer mittelgradigen bis schweren Einschränkung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit (Patientengruppe II) zeigen bei Erhöhung der oberen Grenzfrequenz eine deutliche, jedoch statistisch nicht signifikante Verminderung der Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle (VO<sub>2</sub>AT/kg), die als objektives Maß für die Ausdauerbelastungskapazität gilt. Demgegenüber kann jedoch echokardiographisch eine diskrete, statistisch nicht signifikante Verbesserung der linksventrikulären Funktion, veranschaulicht durch die geringe Zunahme der Ejektionsfraktion, bei höheren oberen Grenzfrequenzen ermittelt werden.

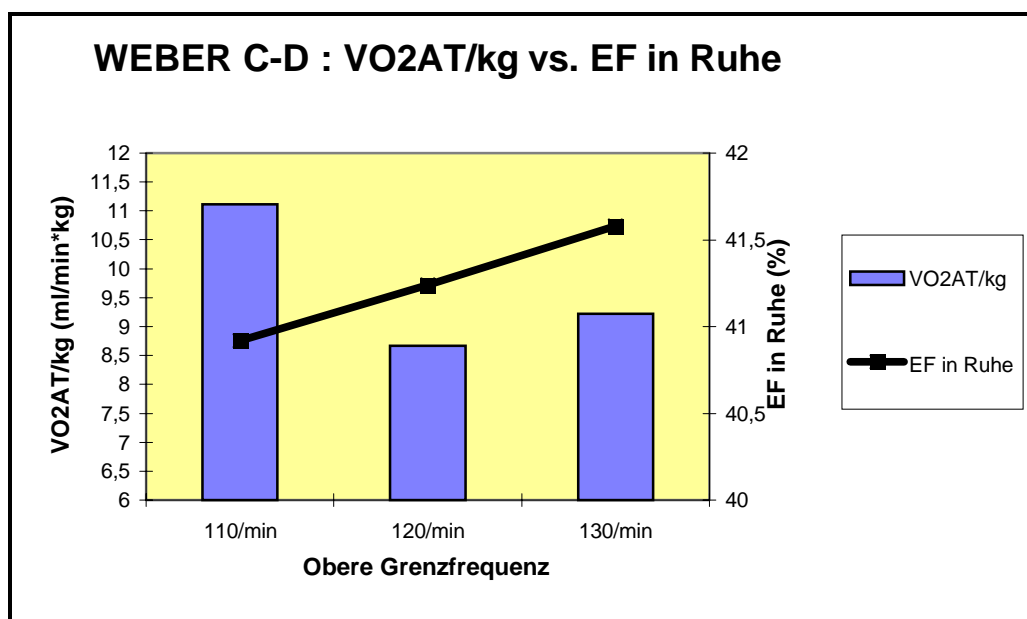


Diagramm 19 : Sauerstoffaufnahme an der AT (VO<sub>2</sub>AT/kg) versus EF in Ruhe bei der Patientengruppe II

### 3.4.4. Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle (VO<sub>2</sub>AT/kg) versus NYHA-Stadium bei Patienten mit Einschränkung der myokardialen Funktion

Bei Patienten mit einer mittelgradigen bis schweren Einschränkung der kardiopulmonalen Belastungsfähigkeit der Weber-Klassen C und D (Patientengruppe II) nimmt die Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle (VO<sub>2</sub>AT/kg), die objektiv die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit quantifiziert, bei Programmierung der oberen Grenzfrequenz auf höhere Werte deutlich, aber statistisch nicht signifikant ab. Im Gegensatz dazu ist eine statistisch ebenfalls nicht signifikante subjektive, klinische Besserung der kardialen Belastbarkeit, ersichtlich an der Abnahme der durchschnittlich ermittelten NYHA-Stadien, bei Erhöhung der oberen Grenzfrequenz zu verzeichnen.

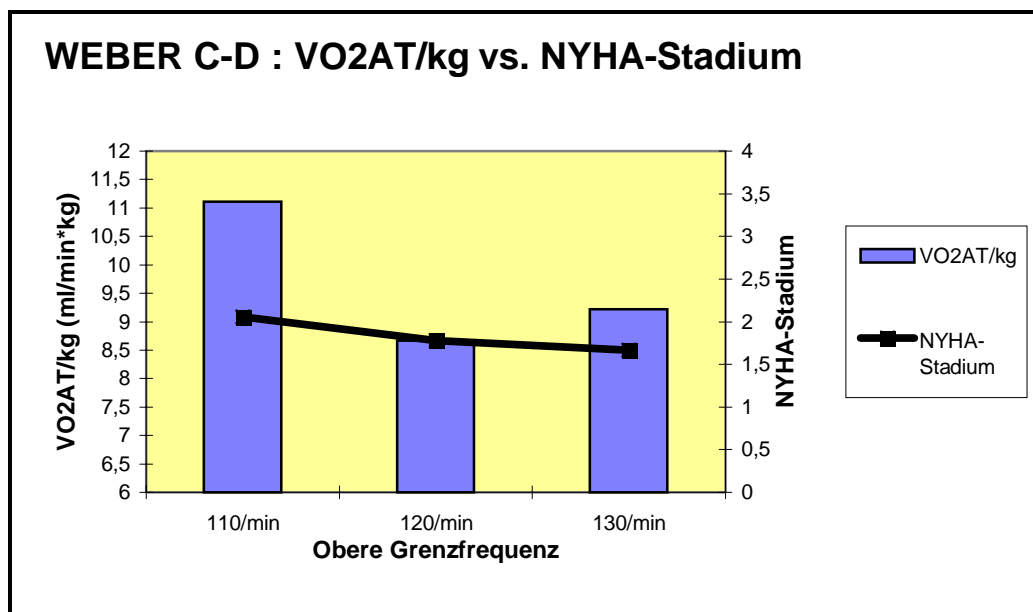


Diagramm 20 : Sauerstoffaufnahme an der AT (VO<sub>2</sub>AT/kg) versus NYHA-Stadium bei der Patientengruppe II

## **4. Diskussion**

Av-sequentielle Zweikammer-Schrittmacher (DDD) und vorhofgetriggerte ventrikuläre Bedarfsschrittmacher (VDD) gewährleisten eine physiologische Vorhof-Kammer-Kontraktionsabfolge durch Erhaltung bzw. Wiederherstellung der atrio-ventrikulären Überleitung und erlauben demzufolge bei intakter Sinusknotenfunktion eine physiologische Regulation der Kammerfrequenz [1,60,63,66,69,78]. Sie erfüllen somit die Voraussetzungen eines unter hämodynamischen Gesichtspunkten optimalen, physiologischen Schrittmachersystems [60,64,76]. So konnte in verschiedenen Untersuchungen im Vergleich zur festfrequenten Kammerstimulation (VVI) eine deutliche Verbesserung der Hämodynamik und demzufolge der kardialen Belastungsfähigkeit sowie eine subjektive Steigerung der Lebensqualität und eine höhere Lebenserwartung nachgewiesen werden [15,28,33-36,60,62-67,75,78,81,100]. Als weitere Vorteile sind neben der Prophylaxe des Schrittmachersyndroms [1,68] eine niedrigere intrinsische Sympathikusaktivität [60,82] sowie eine geringere Inzidenz von Vorhofflimmern [15,83,100,106] zu nennen. Ferner ist eine günstigere Prognose beim Sick-Sinus-Syndrom und bei der Herzinsuffizienz belegt [15,60,68,100,101].

DDD- und VDD-Schrittmacher gewährleisten als physiologische Stimulationsformen eine Anpassung des Herzminutenvolumens an die jeweiligen Bedürfnisse durch Variation seiner beiden Determinanten Schlagvolumen und Herzfrequenz [63], deren Bedeutung in verschiedenen Studien eingehend untersucht wurde. Aufgrund der erhaltenen AV-Koordination kann die atriale Systole entsprechend dem Frank-Starling-Mechanismus in das ventrikuläre Schlagvolumen eingebracht werden [1,86]. Während sie bei ausreichender linksventrikulärer Funktion zur Steigerung des Schlagvolumens und demzufolge des Herzminutenvolumens beiträgt [69,73-75], profitieren Patienten mit reduzierter linksventrikulärer Funktion nur in geringem Maße von der atrialen Kontribution zum Schlagvolumen [59,69,73-77]. Bei letzteren besteht eine inverse Beziehung zwischen dem linksventrikulären Füllungsdruck und dem Vorhofbeitrag zum Schlagvolumen [28,73,76]. Die AV-Koordination trägt in Ruhe, unabhängig von der linksventrikulären Funktion, zu einer Optimierung des Schlagvolumens und somit des Herzminutenvolumens bei, während sie unter Belastung, insbesondere bei Patienten mit reduzierter linksventrikulärer Funktion, einen geringeren Einfluß auf die Anpassung des Herzminutenvolumens hat [6,56-60,62-65,69-72,74-81,88]. Eine zeitlich optimale AV-Koordination bestimmt zudem den atrialen Beitrag zum Schlagvolumen [1,28,60,78]. Ein optimales AV-Intervall liegt unter Ruhebedingungen individuell verschieden zwischen 100 und 200 ms [1,28,78,79,87,88,107]. Unter Belastungs-

bedingungen erwies sich eine Verkürzung desselben bei zunehmenden Stimulationsfrequenzen in verschiedenen Studien als sinnvoll [1,78,85,87,88,107], während andere Untersuchungen keinen Vorteil nachweisen konnten [70,79]. Über die Wahrung der AV-Synchronität hinaus ermöglichen die vorhofgetriggerten Schrittmacher (DDD,VDD) bei intakter Sinusknotenfunktion innerhalb der Grenzen eines programmierbaren Frequenzbereiches eine vorhofabhängige und demzufolge physiologische und adäquate Adaption der Kammerfrequenz an die jeweiligen Bedürfnisse [1,6,12,60]. Die Möglichkeit zur Frequenzsteigerung ist unter Belastungsbedingungen bis zum Erreichen einer individuellen kritischen Herzfrequenz der Hauptmechanismus zur Anpassung des Herzminutenvolumens und damit der wichtigste determinierende Faktor für die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit [1,55,60,62-66,69,71,72,76,77,79-81,84,88-91]. Insbesondere bei eingeschränkter Ventrikelfunktion mit unterschiedlich ausgeprägter Fixation des Schlagvolumens stellt die Frequenzadaption den wesentlichen Mechanismus zur Herzminutenvolumensteigerung unter Belastung dar [55,69,72,90,91]. Herzschrittmacherpatienten profitieren also hinsichtlich ihrer kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit überwiegend von der Möglichkeit zur adäquaten Herzfrequenzadaption, wobei das atriale Signal den besten Trigger darstellt [60,84,91]. Bei gestörter Sinusknotenfunktion u.a. stellen die frequenzadaptiven Schrittmachersysteme (VVIR,AAIR,DDDR) aufgrund vergleichbarer Ergebnisse eine Alternative zu den physiologischen, vorhofgetriggerten Systemen (DDD,VDD) dar [60,106].

Die Beeinflussung der kardiopulmonalen Belastungsfähigkeit durch unterschiedliche Programmierungen der oberen Grenzfrequenz ist bisher lediglich bei frequenzadaptiven Einkammerschrittmachern (VVIR) [59], nicht jedoch bei den physiologischen Schrittmachersystemen (DDD,VDD) untersucht worden. Ziel der vorliegenden Studie war es deshalb, die Bedeutung unterschiedlicher Programmierungen der oberen Grenzfrequenz für die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit von Patienten mit DDD- und VDD-Schrittmachern in Abhängigkeit von deren linksventrikulären Funktion zu dokumentieren.

#### **4.1. Quantifizierung der kardialen Leistungsfähigkeit mittels Spiroergometrie**

Körperliche Belastung erfordert eine Steigerung der Sauerstoffversorgung der arbeitenden Muskulatur. Die erhöhte Sauerstoffzufuhr wird über mehrere Mechanismen gewährleistet, nämlich durch Steigerung der Ventilation, durch Zunahme des Herzminutenvolumens und der Sauerstoffausschöpfung in der Peripherie sowie durch eine Umverteilung des Blutes zugunsten der arbeitenden Körperteile [60,90].

Im Gegensatz zum ventilatorischen System, dem in der Regel keine Grenzen gesetzt sind [96,97], stellt das Herz-Kreislauf-System den limitierenden Faktor dar [90,96]. Das Herzminutenvolumen ist bei Untrainierten unter Belastung lediglich auf das vier- bis fünffache des Ruhewertes steigerbar [96], wobei das Schlagvolumen um maximal 50%, die Herzfrequenz dagegen um bis zu 300% erhöht werden können [1,12,60]. Die belastungsadäquate Adaption des Herzminutenvolumens ist jedoch der wesentliche Mechanismus zur Steigerung der Sauerstoffzufuhr [60,90]. Astrand et al. [92] wiesen bereits 1964 eine enge Korrelation zwischen Herzminutenvolumen und Sauerstoffaufnahme unter Belastung nach.

Der kardiopulmonale Belastungstest (CPX), der anfänglich nur in der Sportmedizin Anwendung fand, hat sich als nicht-invasives diagnostisches Verfahren zur Quantifizierung der submaximalen und maximalen Belastbarkeit auch auf dem Gebiet der Schrittmachertherapie bei der vergleichenden Untersuchung verschiedener Stimulationsformen und Programmierungseinstellungen bewährt [89,90,95]. Gerade bei älteren und kardial erkrankten Patienten ist ein symptomlimitierter maximaler Belastungstest im Rahmen einer ergometrischen Untersuchung kritisch zu bewerten, weil die Parameter der maximalen Leistung von verschiedenen subjektiven, ekstrakardialen Faktoren beeinflusst werden und das Belastungsende vom Patienten selbst bestimmt werden kann [89,98]. Die kontinuierliche, atemzugsweise Analyse des respiratorischen Gasaustausches mittels Spiroergometrie ermöglicht dagegen aufgrund der linearen Beziehung zwischen Herzminutenvolumen und Sauerstoffaufnahme unter Belastung (Fick'sches Gesetz) eine exakte und objektive Beurteilung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit [43-46,90,95]. Sie stellt somit eine objektive Methode zur Klassifikation der kardiovaskulären Funktion, und hierbei insbesondere der Herzinsuffizienz, dar (Weber-Klassifikation) [43,45,46,54,96-99]. Die spiroergometrisch ermittelte Sauerstoffaufnahme korreliert ebenso wie das Herzminutenvolumen unter Belastung eng mit der Herzfrequenz [43,76,89-91]. Der kardiopulmonale Belastungstest ist also ein geeignetes diagnostisches Verfahren, um die positiven Effekte der chronotropen Kompetenz unter vorhofabhängiger, frequenzvariabler DDD- und VDD- Stimulation sowie die Bedeutung der programmierten oberen Grenzfrequenz für die kardiopulmonale Belastbarkeit zu zeigen.

Beim kardiopulmonalen Belastungstest bedient man sich der Messung verschiedener kardiopulmonaler Funktionsparameter an der anaeroben Schwelle sowie an der individuellen Ausbelastungsgrenze. Die von uns angewandte V-Slope-Methode gilt als zuverlässiges Bestimmungsverfahren für die anaerobe Schwelle nicht nur bei gesunden Probanden, sondern auch bei Patienten mit Herz- und/oder Lungenerkrankungen [43,46]. Die anaerobe Schwelle, die den Zeitpunkt des aufgrund einer

fortschreitenden Muskel- und Gewebsazidose entstehenden Serumlaktatanstieges anzeigt, kennzeichnet den Übergang vom aeroben zum anaeroben Stoffwechsel unter Belastungsbedingungen [42-46,61]. Dabei korreliert die spiroergometrisch ermittelte anaerobe Schwelle eng mit dem anhand des Serumlaktatspiegels bestimmten Wert [97-99]. Auf dem zur anaeroben Schwelle gehörenden Belastungsniveau kann über einen längeren Zeitraum gearbeitet werden, ohne daß eine Azidose aufgrund eines signifikanten Serumlaktatanstieges resultiert und demzufolge Ermüdungserscheinungen auftreten [42,44-46,61]. Oberhalb der anaeroben Schwelle ist dagegen eine Ausdauerleistung nicht mehr über längere Zeit durchführbar [42,46,61]. Die Bestimmung der anaeroben Schwelle gilt daher als valide und objektive Methode zur Ermittlung der submaximalen kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit, d.h. der Ausdauerbelastungskapazität [44,46,54,89,90,99]. Die Parameter der anaeroben Schwelle sind unabhängig von subjektiven Einflußgrößen (Motivation des Patienten, Beeinflussung durch den Untersucher, ect.) [42,44,45,54,90,98,99] und zeichnen sich durch eine hohe Reproduzierbarkeit aus [44-46,54,89,96-99]. Sie können deshalb zur Optimierung der Programmierung der oberen Grenzfrequenz herangezogen werden. Die Parameter der maximalen Leistung dagegen sind abhängig vom Trainingszustand der peripheren Muskulatur, von der Motivation des Probanden und seiner Adaption an die Versuchsbedingungen sowie von der Beeinflussung durch den Untersucher [44,45,96,98,99]. Diese Werte unterliegen also einer Reihe von extrakardialen Determinanten und demzufolge auch größeren Schwankungen, so daß sie weniger zuverlässig in der Funktionsbeurteilung sind. Um eine fehlerbehaftete Beurteilung der Patienten aufgrund der alleinigen Betrachtung der Parameter der maximalen Belastung auszuschließen, wurde zusätzlich die anaerobe Schwelle, d.h. die an der anaeroben Schwelle erreichten Werte für die Sauerstoffaufnahme und die Leistungskapazität, bestimmt, um die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit der Schrittmacherpatienten unter Belastung exakt quantifizieren zu können (siehe Kapitel 3.1.).

Schrittmacherpatienten ohne relevante Herzinsuffizienz, d.h. solche mit normaler bis leicht eingeschränkter kardiopulmonaler Leistungsfähigkeit der Weber-Klassen A und B (Patientengruppe I), erfahren durch Programmierung der oberen Grenzfrequenz auf 130/min eine statistisch signifikante Verbesserung der Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle ( $VO_{2AT}/kg$ ). Im Vergleich zu einer oberen Grenzfrequenz von 110/min ist bei dieser Programmierung eine Zunahme der  $VO_{2AT}/kg$  um 25,83% zu verzeichnen. Ferner erreichen diese Patienten bei einer oberen Grenzfrequenz von 130/min im Vergleich zu einer oberen Grenzfrequenz von 110/min eine statistisch signifikante Steigerung der Sauerstoffaufnahme an der individuellen Ausbelastungsgrenze ( $VO_{2max}/kg$ ) um 13,0%. Die Belastungskapazität

azität an der anaeroben Schwelle (Leistung AT), d.h. die submaximale Belastbarkeit dieser Patienten, steigt ebenso bei einer oberen Grenzfrequenz von 130/min statistisch signifikant an. Hierbei ist ein Zugewinn von 14,74% im Vergleich zur oberen Grenzfrequenz 110/min nachzuweisen. Dagegen wird hinsichtlich der maximal erreichten Belastungskapazität (Leistung max) durch Programmierung einer oberen Grenzfrequenz von 130/min lediglich eine geringfügige, statistisch nicht signifikante Verbesserung um 5,45% im Vergleich zur oberen Grenzfrequenz 110/min erzielt. Bei Programmierung der oberen Grenzfrequenz auf höhere Werte zeigen diese Patienten eine statistisch signifikante Zunahme der Stimulationsfrequenz sowohl an der anaeroben Schwelle, als auch an der individuellen maximalen Leistungsgrenze.

Die Untersuchungsergebnisse der vorliegenden Studie stehen im Einklang mit den Ergebnissen einer von P. Rossi et al. 1986 veröffentlichten Studie [89]. So konnte unter vorhofunabhängiger, frequenzvariabler Schrittmachertherapie durch Erhöhung der Frequenz von durchschnittlich 105/min auf etwa 120/min eine signifikante Steigerung der Sauerstoffaufnahme an der individuellen Ausbelastungsgrenze nachgewiesen werden, während die Verbesserung der Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle die Signifikanzgrenze verfehlte.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie bestätigen, ebenso wie die von P. Rossi et al., daß die Herzfrequenz ein wichtiger determinierender Faktor für die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit ist. Bei Programmierung einer oberen Grenzfrequenz von 130/min werden bei den Patienten der Weber-Klassen A und B die Parameter der anaeroben Schwelle ( $VO_{2AT}/kg$  und Leistung AT) auf signifikant höhere Werte verschoben. Dies bedeutet eine deutliche Verbesserung der Ausdauerbelastungskapazität [44,54,90,99]. Auch die Parameter der maximalen Belastung ( $VO_{2max}/kg$  und Leistung max) steigen bei diesen Patienten bei einer oberen Grenzfrequenz von 130/min an; dies zeigt eine Erhöhung der maximalen Leistungsfähigkeit an [44,96]. Die Parameter der individuellen Ausbelastungsgrenze erfahren jedoch im Vergleich zu denen der anaeroben Schwelle eine geringere Verbesserung. Im Gegensatz zur maximalen Sauerstoffaufnahme, die zwar relativ gering, aber statistisch signifikant ansteigt, bleibt die maximale Leistungskapazität nahezu unbeeinflusst von einer Programmierung der oberen Grenzfrequenz auf höhere Werte. Diese Ergebnisse sind damit zu erklären, daß die Parameter der maximalen Leistung von subjektiven, extrakardialen Faktoren, wie z.B. eine geringe Motivation und einschränkende orthopädische Erkrankungen des Patienten u.a., abhängen. Ferner kann der Patient das Belastungsende selbst bestimmen. Diese Einflußgrößen gewinnen im Rahmen dieser Studie insbesondere aufgrund der relativ langen Belastungsphasen, die auf das angewandte Rampenprotokoll zurückzu-

führen sind, stark an Bedeutung.

Aufgrund der linearen Beziehung zwischen Sauerstoffaufnahme und Herzminutenvolumen (Fick'sches Gesetz) ist die signifikante Steigerung der Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle sowie an der individuellen Ausbelastungsgrenze durch Programmierung der oberen Grenzfrequenz auf 130/min als indirekter Beweis für ein gesteigertes Herzminutenvolumen unter submaximalen sowie unter maximalen Belastungsbedingungen zu werten [43-45,85,92,96,97]. Die Anpassung des Herzminutenvolumens unter Belastungsbedingungen ist bei Patienten mit ausreichender bis leicht reduzierter kardiopulmonaler Leistungsfähigkeit der Weber-Klassen A und B sowohl durch eine Zunahme des Schlagvolumens, als auch durch einen Herzfrequenzanstieg möglich [96,97]. Der adäquaten Steigerung der Herzfrequenz kommt dabei jedoch die wesentlichere Bedeutung zu. Sowohl in experimentellen [93,108,112,114-116], als auch in klinischen [94,113,117] Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß ein Anstieg der Herzfrequenz bei normal kontraktilem Myokard einen positiv inotropen Stimulus induziert. Diese positive Kraft-Frequenz-Beziehung wurde erstmals 1871 von Bowditch beschrieben [118]. Sowton et al. untersuchten in einer klinischen Studie [55] Schrittmacherpatienten ohne sowie mit myokardialen Erkrankungen unter Stimulation mit steigenden Frequenzen in Ruhe und unter Belastung. Dabei konnte gezeigt werden, daß das Herzminutenvolumen bei Patienten mit normal kontraktilem Myokard über einen weiten Frequenzbereich (50-150/min) konstant bleibt und erst jenseits einer meist hohen, individuellen kritischen Herzfrequenz abfällt. Das Herzminutenvolumen nimmt also bei den Patienten der Weber-Klassen A und B der vorliegenden Studie aufgrund ihres normal kontraktilem Myokards erst bei sehr hohen Herzfrequenzen infolge der kritisch verminderten diastolischen Füllung deutlich ab. Aus den oben genannten Gründen führt die Programmierung einer oberen Grenzfrequenz von 130/min bei diesen Patienten zu einer deutlichen Steigerung des Herzminutenvolumens unter Belastung, welche in der vorliegenden Studie indirekt anhand der signifikanten Verbesserung der Sauerstoffaufnahme sowohl an der anaeroben Schwelle, als auch an der Ausbelastungsgrenze nachgewiesen werden konnte. Schrittmacherpatienten ohne relevante Herzinsuffizienz, insbesondere solche ohne begleitende koronare Herzerkrankung, profitieren also unter vorhofabhängiger, frequenzvariabler Schrittmachertherapie (DDD,VDD) von einer höheren Programmierung der oberen Grenzfrequenz. Für diese Patienten sollte nach Möglichkeit bei der Schrittmachereinstellung eine höhere obere Grenzfrequenz gewählt werden, um sie in ihrer kardialen Leistungsfähigkeit so wenig wie möglich einzuschränken und für sie die bestmögliche Lebensqualität zu gewährleisten.

Schrittmacherpatienten mit relevanter Herzinsuffizienz, d.h. solche mit mäßiger bis schwer reduzierter kardiopulmonaler Leistungsfähigkeit der Weber-Klassen C und D (Patientengruppe II), zeigen ein entgegengesetztes Verhalten. Sie erreichen bei der niedrigsten Programmierung der oberen Grenzfrequenz (110/min) eine deutliche Verbesserung der Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle ( $VO_{2AT}/kg$ ). Für diese Patienten ist bei einer oberen Grenzfrequenz von 110/min im Vergleich zu einer oberen Grenzfrequenz von 130/min ein deutlicher, jedoch statistisch nicht signifikanter Zugewinn von 20,48% zu verzeichnen. Ebenso war eine Steigerung der Sauerstoffaufnahme an der individuellen Ausbelastungsgrenze ( $VO_{2max}/kg$ ) bei einer oberen Grenzfrequenz von 110/min nachzuweisen. Vergleicht man die  $VO_{2max}/kg$  bei einer oberen Grenzfrequenz von 110/min mit derjenigen bei einer oberen Grenzfrequenz von 130/min, so wird eine statistisch nicht signifikante Zunahme von 7,94% erzielt. Für die beiden Patientengruppen I und II läßt sich somit hinsichtlich der Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle und an der individuellen Ausbelastungsgrenze durch Programmierung der verschiedenen oberen Grenzfrequenzen ein signifikant unterschiedliches Verhalten aufzeigen. Während die Patienten der Gruppe I von einer höheren oberen Grenzfrequenz (130/min) profitieren, erscheint bei den Patienten der Gruppe II eine niedrigere obere Grenzfrequenz (110/min) vorteilhafter. Bei den Patienten der Gruppe II kann ferner durch Programmierung verschiedener oberer Grenzfrequenzen keine Veränderung der Belastungskapazität an der anaeroben Schwelle (Leistung AT) dokumentiert werden, d.h. die an der anaeroben Schwelle erreichte Belastungskapazität blieb bei diesen Patienten unbeeinflusst von der eingestellten oberen Grenzfrequenz. Dagegen wird hinsichtlich der maximal erreichten Belastungskapazität (Leistung max) durch Programmierung einer oberen Grenzfrequenz von 110/min eine geringe, statistisch nicht signifikante Verbesserung um 2,74% im Vergleich zu einer oberen Grenzfrequenz von 130/min erreicht. Sowohl an der anaeroben Schwelle, als auch an der individuellen Ausbelastungsgrenze zeigen die Patienten der Weber-Klassen C und D, wie auch bereits die Patienten der Weber-Klassen A und B, eine statistisch signifikante Steigerung der Herzfrequenz unter Belastungsbedingungen durch Programmierung der oberen Grenzfrequenz auf höhere Werte. Für die spiroergometrischen Untersuchungen und die daraus resultierenden Untersuchungsergebnisse können somit hinsichtlich der Stimulationsfrequenz signifikante Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen I und II ausgeschlossen werden.

Vergleichbare Ergebnisse zeigt eine Untersuchung von G. Haltern et al. [59] bezüglich der Bedeutung der oberen Grenzfrequenz für Patienten mit Herzinsuffizienz unter chronischer frequenzadaptiver Ventrikelstimulation (VVIR). Insbeson-

dere für Patienten mit schwerer funktioneller Leistungseinschränkung der Weber-Klasse D wurde im Vergleich zur festfrequenten Ventrikelstimulation (VVI) eine signifikante Verbesserung der Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle durch Programmierung der oberen Grenzfrequenz auf 110/min nachgewiesen.

Den Ergebnissen der vorliegenden Studie zufolge erreichen die Patienten der Weber-Klassen C und D (Patientengruppe II) durch Programmierung der oberen Grenzfrequenz auf 110/min (im Vergleich zu einer oberen Grenzfrequenz von 130/min) eine deutliche Steigerung der Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle und somit eine erhebliche Verbesserung der Ausdauerbelastungskapazität [44,54,90,99]. Ferner steigt bei dieser Programmierung die maximale Sauerstoffaufnahme, wenn auch nur geringfügig, als Zeichen der verbesserten maximalen Leistungsfähigkeit an [44,96]. Die Parameter der maximalen Leistung ( $VO_{2max}/kg$  und Leistung max) zeigen bei diesen Patienten, ebenso wie bei den Patienten der Weber-Klassen A und B, im Vergleich zu den Parametern der anaeroben Schwelle eine geringere Verbesserung durch Umprogrammierung der oberen Grenzfrequenz. Diese Ergebnisse sind insbesondere bei den Patienten der Weber-Klassen C und D auf die bereits oben erwähnten subjektiven extrakardialen Einflußgrößen, von denen die Parameter der individuellen Ausbelastungsgrenze abhängen, zurückzuführen.

Durch Programmierung der oberen Grenzfrequenz auf 110/min kann die Sauerstoffaufnahme sowohl an der anaeroben Schwelle, als auch an der individuellen Ausbelastungsgrenze im Vergleich zu einer oberen Grenzfrequenz von 130/min erhöht werden. Diese Verbesserung ist aufgrund der linearen Beziehung zwischen Sauerstoffaufnahme und Herzminutenvolumen (Fick'sches Gesetz) als Zeichen eines sowohl unter submaximalen, als auch unter maximalen Belastungsbedingungen gesteigerten Herzminutenvolumens anzusehen [43-45,85,92,96,97]. Bei Patienten mit mittelgradiger bis schwerer Einschränkung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit der Weber-Klassen C und D ist die adäquate Herzfrequenzsteigerung unter Belastungsbedingungen der Hauptmechanismus zur Anpassung des Herzminutenvolumens [96,97]. Einer klinischen Studie von Sowton et al. [55] zufolge hängt das Herzminutenvolumen bei Patienten mit myokardialen Vorerkrankungen, insbesondere bei solchen mit insuffizientem Myokard, wesentlich von der Herzfrequenz ab. Der kritische Frequenzbereich, oberhalb dessen es zu einer Abnahme des Herzminutenvolumens kommt, ist bei diesen Patienten deutlich niedriger (80-120/min) als bei Patienten mit normal kontraktilem Myokard [55]. Die Schlagvolumenregulation ist bei reduzierter linksventrikulärer Funktion und zunehmendem ventrikulären Füllungsdruck aufgrund des Frank-Starling-Mechanismus limitiert [86]. Es besteht eine inverse Beziehung zwischen dem ventrikulären

Füllungsdruck und der atrialen Kontribution zum Schlagvolumen [73]. Diese Patienten profitieren also wenig von der Vorhofsystole im Hinblick auf eine Optimierung der myokardialen Faservordehnung sowie auf eine daraus resultierende Erhöhung des Schlagvolumens. Desweiteren spielt die adrenerge Steigerung des Schlagvolumens unter Belastung eine vergleichsweise untergeordnete Rolle [96, 97]. Beim insuffizienten Myokard induziert die Herzfrequenzsteigerung unter Belastung eine zunehmende Myokardischämie und demzufolge eine Reduktion der Kontraktilität. Oberhalb der individuellen kritischen Herzfrequenz, die bei diesen Patienten sehr niedrig sein kann, kommt es deshalb rasch zu einer deutlichen Verschlechterung der linksventrikulären Funktion. Diese Verminderung bzw. Aufhebung der normalen Kraft-Frequenz-Beziehung bei Herzinsuffizienz ist in verschiedenen experimentellen [93,108,112,114-116] sowie klinischen Untersuchungen [94,111,113,117] belegt. Bei niedrigen Herzfrequenzen (bis ca. 80/min) ist auch bei Patienten mit reduzierter linksventrikulärer Funktion eine positive Kraft-Frequenz-Beziehung dokumentiert [93,111,115,117]. Jede Steigerung der Herzfrequenz über die kritische Frequenzgrenze hinaus führt jedoch bei Patienten mit myokardialen Vorerkrankungen, insbesondere bei solchen mit Herzinsuffizienz, zu einem Abfall der Ejektionsfraktion und einem Anstieg des enddiastolischen Ventrikelvolumens, als deren Ursache neben der kritisch verkürzten diastolischen Füllungsphase auch die veränderte Kraft-Frequenz-Beziehung anzuführen ist. Aus diesen Gründen profitieren die Patienten der Weber-Klassen C und D von einer Programmierung der oberen Grenzfrequenz auf 110/min. Die Programmierung einer niedrigen oberen Grenzfrequenz führt nämlich zu einer Limitierung der maximal erreichbaren Herzfrequenz und reduziert demzufolge bei diesen Patienten das Ausmaß der belastungsinduzierten Myokardischämie. Die daraus resultierende Verbesserung der linksventrikulären Funktion unter Belastung wird indirekt durch die in dieser Studie festgestellte Steigerung der Sauerstoffaufnahme belegt. Unter vorhofabhängiger, frequenzvariabler Schrittmachertherapie (DDD,VDD) erreichen Patienten mit mäßiger bis schwerer Herzinsuffizienz durch Begrenzung der oberen Grenzfrequenz auf niedrigere Werte also eine höhere Leistungsfähigkeit. Darüberhinaus kann für Patienten mit frequenzvariablen Herzschrittmachern eine niedrige obere Grenzfrequenz aufgrund ihres negativ chronotropen Effektes und der daraus resultierenden antiischämischen Wirkung bei gleichzeitig bestehender koronarer Herzerkrankung oder Herzinsuffizienz von Vorteil sein. Sie führt nämlich zu den Effekten, die in der Therapie dieser kardialen Grunderkrankungen medikamentös herbeigeführt werden. Bei Patienten mit relevanter Herzinsuffizienz der Weber-Klassen C und D sollte aus den oben dargelegten Gründen eine Begrenzung der oberen Grenzfrequenz auf niedrigere Werte erfolgen.

Der kardiopulmonale Belastungstest erwies sich, den Ergebnissen der vorliegenden Studie zufolge, als ein geeignetes diagnostisches Verfahren, um bei der DDD- und VDD-Schrittmachertherapie die Programmierung der oberen Grenzfrequenz für jeden Patienten individuell zu optimieren.

An dieser Stelle muß jedoch auf einige apparative und methodische Faktoren, die die Ergebnisse spiroergometrischer Untersuchungen beeinflussen, eingegangen werden. Die Belastungsart spielt ebenso wie die Körperposition eine wichtige Rolle. In der Laufbandergometrie werden in der Regel höhere Werte für die maximale Sauerstoffaufnahme gemessen als bei der Fahrradergometrie [44]. Ferner steigen das Schlagvolumen und demzufolge auch das Herzminutenvolumen bei aufrechter Position des Probanden stärker an als bei leichter Rückenlage desselben, so daß bei der Sauerstoffaufnahme in aufrechter Position deutlichere Veränderungen auftreten [43,44]. Für die Patienten der Weber-Klassen C und D stellt die Fahrradergometrie zudem eine ungeübte Tätigkeit, die nicht den alltäglichen Belastungsbedingungen entspricht, dar. Aus den oben dargelegten Gründen stellt sich die Frage, ob eine Laufbandergometrie bei diesen Patienten nicht zu deutlich besseren Ergebnissen geführt hätte. Desweiteren nehmen das Belastungsprotokoll und die Belastungszeit Einfluß auf die Werte für die Sauerstoffaufnahme. Einerseits erweist sich bei einer leichten minütlichen Belastungssteigerung die Bestimmung der anaeroben Schwelle als schwierig, weil es unter diesen Bedingungen zu einer verlangsamten Laktatakkumulation kommt, andererseits führt eine große Belastungssteigerung pro Minute zu einer Überschätzung der maximalen Sauerstoffaufnahme [43,44,61]. Die Belastungsdauer sollte acht bis zwölf Minuten nicht überschreiten, da bei deutlich längerer Belastungsdauer der Abbruch meist wegen extrakardialer Limitierungen erfolgt [44,61]. Ferner sollte bei gesunden Probanden eine minütliche Steigerung um 35 Watt, bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung um 15-20 Watt und bei Patienten mit Linksherzinsuffizienz um 10-15 Watt gewählt werden [44]. Dem oben dargelegten zufolge ist das in dieser Studie angewandte Belastungsprotokoll mit einer minütlichen Steigerung um 10 Watt für die Patienten der Weber-Klassen C und D als das geeigneteste anzusehen, während es bei den Patienten der Weber-Klassen A und B zu Ungenauigkeiten bei der Bestimmung der Sauerstoffaufnahme geführt haben kann.

## **4.2. Quantifizierung der kardialen Leistungsfähigkeit mittels transthorakaler Echokardiographie**

Die transthorakale Echokardiographie (TTE) in der heutigen Form mit M-Mode-, zweidimensionalen und doppler-echokardiographischen Untersuchungsverfahren findet eine weit verbreitete Akzeptanz als kardiologisch-diagnostische Routinemethode [47]. Sie erlaubt eine zuverlässige morphologische und funktionelle Herzdiagnostik sowie eine differentialdiagnostische Abgrenzung zwischen den einzelnen Herzerkrankungen und eine quantitative oder zumindest semiquantitative Schweregradbestimmung derselben [47]. Da die Reproduzierbarkeit echokardiographischer Untersuchungsergebnisse sowohl in qualitativer wie auch in quantitativer Hinsicht bei sorgfältiger und standardisierter Aufzeichnungstechnik gut ist, eignet sie sich zur Verlaufsdagnostik kardialer Störungen sowie zur Verlaufsbeobachtung kardialer Parameter bei der Objektivierung konservativer und chirurgischer Therapiemaßnahmen [47,102,104]. So findet sie auch in vergleichenden Studien zur Therapie mit Herzschrittmachern zunehmend Anwendung [34,70,75].

Die zur Evaluierung der linksventrikulären Funktion heranzuziehenden Größen, d.h. die linksventrikulären enddiastolischen und endsystolischen Durchmesser bzw. Volumina und die daraus zu ermittelnden Werte für die prozentuale Durchmesserverkürzung (fractional shortenig = FS) bzw. die Ejektionsfraktion (EF), sind im TTE, insbesondere mittels zweidimensionaler echokardiographischer Untersuchungen, zuverlässig und genau erfaßbar [47,48,50,52]. Die Ermittlung von Sensitivität und Spezifität, von Schlag-zu-Schlag-Variation und Tag-zu-Tag-Variation, sowie von Intra- und Interobserver-Variation zeigt die Vergleichbarkeit von Echokardiogrammen und Cineventrikulogrammen hinsichtlich ihrer quantitativen Auswertung [47,48]. Es konnte eine lineare Korrelation zwischen echokardiographischen und cineventrikulographischen Untersuchungsergebnissen festgestellt werden, wobei allerdings eine systematische Unterschätzung der linksventrikulären Volumina sowie der Ejektionsfraktion im Echokardiogramm auffiel [47,48,50,51,52,102]. Die in zweidimensionalen echokardiographischen Untersuchungen des linken Ventrikels bestimmten relativen Veränderungen der Volumina und der Ejektionsfraktion können demnach zur Beurteilung der Änderung der Ventrikel-funktion herangezogen werden [48,51,102]. Hierbei gilt die Ejektionsfraktion als zuverlässigste Determinante zur Klassifizierung der Funktion des linken Ventrikels [48]. Auch bei Patienten mit segmentalen Kontraktionsasynnergien, wie sie z.B. im Rahmen einer koronaren Herzerkrankung auftreten, erlaubt die zweidimensionale Darstellung unter Berücksichtigung einer gewissen Ungenauigkeit einen Rückschluß auf die Globalfunktion der linken Herzkammer [47,48,50]. Die transthorakale, zweidimensionale Echokardiographie stellt also insgesamt eine einfache, nicht

invasive, genaue und zuverlässige Methode zur Beurteilung der linksventrikulären Funktion sowohl bei Personen ohne, als auch bei solchen mit kardialen Vorerkrankungen dar [47,52].

Aus diesem Grund wurde die transthorakale Echokardiographie in der vorliegenden Studie eingesetzt, um bei Patienten mit DDD- und VDD-Schrittmachern den Einfluß der programmierten oberen Grenzfrequenz auf die linksventrikuläre Funktion anhand von Veränderungen der Ejektionsfraktion aufzuzeigen (siehe Kapitel 3.2.). Mittels Planimetrie des linken Ventrikels in der apikalen Zweikammerebene (RAO-Äquivalent-Schnitt) zum Zeitpunkt der Enddiastole und der Endsystole wurden die entsprechenden linksventrikulären Volumina sowie aus diesen die Ejektionsfraktion nach dem Method-of-disc-Verfahren (siehe Kapitel 2.5.1. und 2.5.2.) ermittelt. Dieses Verfahren hat sich im Hinblick auf die Genauigkeit der Volumenbestimmung der Area-of-length-Methode als überlegen erwiesen [48]. Bei Verwendung des apikalen Schallfensters in der zweidimensionalen Untersuchung kann die gesamte Zirkumferenz des linken Ventrikels im basalen, medialen und auch im apikalen Segment erfaßt werden, so daß der RAO-Äquivalent-Schnitt, welcher in dieser Studie verwandt wurde, unter der Voraussetzung qualitativ hochwertiger Aufzeichnungen hinreichende Bedingungen zur Bestimmung oben genannter linksventrikulärer Funktionsparameter bietet [47,48,52]. Die zur Abschätzung der linksventrikulären Funktion und somit zur Beurteilung der kardialen Belastbarkeit herangezogene Ejektionsfraktion des linken Ventrikels kann als geeigneter Untersuchungsparameter gelten, da sie nicht nur von der Kontraktilität des Myokards selbst, sondern auch von physikalischen Determinanten der ventrikulären Kontraktion, nämlich Herzfrequenz sowie Vor- und Nachlast, abhängt [48,53].

Die Schrittmacherpatienten der Weber-Klassen A und B ohne relevante Herzinsuffizienz (Patientengruppe I) zeigen in allen echokardiographischen Untersuchungen bei einer mittleren linksventrikulären Ejektionsfraktion (EF) von 51-52% eine nur grenzwertig normale linksventrikuläre Funktion. Sie erfahren durch Programmierung der oberen Grenzfrequenz auf 130/min eine leichte, statistisch nicht signifikante Verbesserung der Ejektionsfraktion. Bei Programmierung der oberen Grenzfrequenz auf 130/min kann im Vergleich zu einer oberen Grenzfrequenz von 110/min eine nicht relevante Zunahme der EF von nur 2,44% festgestellt werden. Bei den Schrittmacherpatienten der Weber-Klassen C und D mit relevanter Herzinsuffizienz (Patientengruppe II) ergeben die echokardiographisch ermittelten linksventrikulären Ejektionsfraktionen (EF) im Mittel einen Wert von kaum mehr als 40%, der einer leicht- bis mittelgradig reduzierten linksventrikulären Funktion entspricht. Sie erreichen bei Programmierung der oberen Grenzfrequenz auf höhere

Werte eine diskrete, statistisch nicht signifikante Zunahme der Ejektionsfraktion. Dieser Zugewinn beträgt bei einer oberen Grenzfrequenz von 130/min im Vergleich zu einer oberen Grenzfrequenz von 110/min lediglich 1,61% und ist somit nicht relevant.

Erwartungsgemäß finden sich bei den Patienten der Weber-Klassen A und B bei den einzelnen Programmierungen der oberen Grenzfrequenz höhere Werte für die linksventrikuläre Ejektionsfraktion als bei den Patienten der Weber-Klassen C und D. Hierbei differieren die einzelnen Untersuchungsergebnisse der beiden Patientengruppen bei höheren oberen Grenzfrequenzen stärker voneinander. Es wird jedoch lediglich bei einer OGF von 130/min ein signifikanter Unterschied festgestellt. Betrachtet man allerdings den Zuwachs der Ejektionsfraktion, der durch Programmierung der OGF auf 130/min erreicht wird, so ist dieser bei beiden Patientengruppen statistisch nicht signifikant unterschiedlich. Dennoch scheint eine OGF von 130/min für die Patientengruppe I tendenziell vorteilhafter zu sein, da für diese mit 2,44% im Vergleich zur Patientengruppe II (1,61%) ein geringfügig größerer Zugewinn bezüglich der Ejektionsfraktion zu verzeichnen ist.

Aus den echokardiographischen Untersuchungsergebnissen läßt sich also eine leichte, statistisch nicht signifikante Verbesserung der linksventrikulären Funktion durch Erhöhung der oberen Grenzfrequenz für die beiden Patientengruppen I und II folgern. Desweiteren scheint eine Erhöhung der oberen Grenzfrequenz für die Patienten der Weber-Klassen A und B in geringem, statistisch nicht signifikantem Umfang vorteilhafter zu sein als für die Patienten der Weber-Klassen C und D. Insgesamt jedoch zeigen die beiden Patientengruppen hinsichtlich der echokardiographisch bestimmten Ejektionsfraktion und der aus dieser abgeleiteten linksventrikulären Funktion kein statistisch signifikant unterschiedliches Verhalten. Keine der beiden Patientengruppen profitiert den Untersuchungsergebnissen zufolge signifikant mehr von einer Programmierung der oberen Grenzfrequenz auf höhere Werte als die andere.

Eine Einteilung der untersuchten Schrittmacherpatienten in eine Gruppe mit niedrig normaler linksventrikulärer Funktion bei einer durchschnittlichen Ejektionsfraktion von 51-52% sowie in eine Gruppe mit leicht- bis mittelgradig eingeschränkter linksventrikulärer Funktion bei einer mittleren Ejektionsfraktion von kaum mehr als 40% ist mittels transthorakaler Echokardiographie möglich. Die Einschätzung der linksventrikulären Funktion und damit der kardialen Belastungsfähigkeit anhand der echokardiographisch bestimmten linksventrikulären Ejektionsfraktion stimmt den oben aufgeführten Daten zufolge annähernd mit der als objektiv geltenden spirometrischen Einteilung der Patienten in die Weber-Klassen A/B und C/D überein. Leichte Abweichungen sind auf die Bestimmungsmethode der Ejektions-

fraktion zurückzuführen. Die echokardiographischen Untersuchungen erfolgten zu unterschiedlichen Zeitpunkten mit der Konsequenz untersucherabhängiger Variationen, nicht genau reproduzierbarer Positionen von Patient und Schallkopf sowie von Unterschieden bezüglich der untersuchten Bildfolgen und ausgewerteten Schnittebenen. Ferner konnte für diese Untersuchung aus den spiroergometrischen Patientengruppen nur ein statistisch gesehen kleines Klientel von jeweils fünf Patienten herangezogen werden.

Die Bestimmung der Ejektionsfraktion erfolgte unter Ruhebedingungen. Sowohl bei den Patienten ohne (Weber-Klassen A und B), als auch bei denen mit (Weber-Klassen C und D) relevanter Einschränkung der myokardialen Funktion werden unter Ruhebedingungen durch Änderung der Programmierung der oberen Grenzfrequenz keine statistisch signifikanten Veränderungen der mittleren linksventrikulären Ejektionsfraktion verzeichnet. Für beide Patientengruppen I und II liegen die mittleren Herzfrequenzen bei den einzelnen Programmierungen der oberen Grenzfrequenz (OGF) mit Werten zwischen 70/min und 76/min im Ruhefrequenzbereich (siehe Anhang, Kapitel 6.2., Tabellen 19 und 21). Es sind weder innerhalb der einzelnen Patientengruppen, noch beim Vergleich der beiden Patientengruppen untereinander bezüglich der jeweils ermittelten Ruheherzfrequenzen statistisch relevante Unterschiede festzustellen. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion hängt zum einen von der myokardialen Kontraktilität ab. Als weitere Determinanten gelten die Herzfrequenz sowie die Vor- und Nachlast des Herzens. Innerhalb der einzelnen Patientengruppen I und II können demnach bei gegebener Vergleichbarkeit der Patienten hinsichtlich Kontraktilität sowie Vor- und Nachlast Änderungen der Ejektionsfraktion nur durch Unterschiede in der Herzfrequenz oder durch Ischämien erklärt werden, wobei letztere bei Fehlen klinischer Symptome eher unwahrscheinlich erscheinen. Da bei den Patienten der Gruppen I und II unter Ruhebedingungen weder Unterschiede in der Herzfrequenz, noch Hinweise für Myokardischämien in signifikantem Maße vorlagen, sind zwischen den beiden Patientengruppen bei den verschiedenen oberen Grenzfrequenzen keine Unterschiede hinsichtlich der Ejektionsfraktion zu erwarten. Die diskreten, statistisch nicht signifikanten Verbesserungen der Ejektionsfraktion, die bei beiden Patientengruppen ermittelt wurden, sind demzufolge als Streuung der Meßwerte im Rahmen der statistischen Fehlerbreite zu werten. Unter Ruhebedingungen durchgeführte transthorakale echokardiographische Untersuchungen mit Ermittlung der Ejektionsfraktion erlauben somit keine Diskriminierung der kardialen Belastbarkeit bei den einzelnen Programmierungen der oberen Grenzfrequenz. Mittles dieses Untersuchungsverfahrens kann für keine der beiden Gruppen von Schrittmacherpatienten eine obere Grenzfrequenz ermittelt werden, die sich bezüglich der anhand der Ejektionsfrak-

tion bestimmten linksventrikulären Funktion gegenüber den anderen als vorteilhafter erweist.

Die Beantwortung einer derartigen Fragestellung kann jedoch durch streßechokardiographische Untersuchungen der Schrittmacherpatienten erfolgen. Über das jeweils implantierte Schrittmacheraggregat kann im VVI-Mode eine aufsteigende Stimulation mit verschiedenen passager programmierten Frequenzen durchgeführt werden, um eine Belastungssituation zu simulieren. Bei einer derartigen Veränderung der Frequenz sind in Abhängigkeit von der myokardialen Funktion Änderungen der linksventrikulären Ejektionsfraktion zu erwarten. In verschiedenen früheren Studien konnte bereits der Einfluß der Herzfrequenz auf die Ejektionsfraktion gezeigt werden [102-105]. Wird die Herzfrequenz unter Ruhebedingungen im Rahmen atrialer Stimulation erhöht, so bleibt das Herzminutenvolumen bei normaler linksventrikulärer Funktion konstant, während die Ejektionsfraktion zum einen aufgrund zunehmender Verkürzung der Diastolendauer, zum anderen als normaler Kompensationsmechanismus zur Aufrechterhaltung eines konstanten Herzminutenvolumens abnimmt. Bei Patienten mit kardialen Vorerkrankungen und Verminderung der linksventrikulären Funktion ist durch Erhöhung der Herzfrequenz eine Verringerung der Ejektionsfraktion und somit eine Abnahme des Herzminutenvolumens infolge einer verkürzten Diastolendauer, einer reduzierten Dehnbarkeit des Myokards, z.B. bei linksventrikulärer Hypertrophie oder ischämisch bedingten kardialen Vorerkrankungen, und infolge von frequenzinduzierten Myokardischämien zu verzeichnen. Die Ejektionsfraktion nimmt den Studienergebnissen zufolge signifikant in Abhängigkeit von der myokardialen Funktionslage ab. Eine Steigerung der Herzfrequenz ist mit einer Zunahme der Inotropie, in deren Folge Änderungen der Durchmesser und Volumina des linken Ventrikels eintreten, verbunden (sog. Bowditch-Effekt) [53,103,118]. Diese Gesetzmäßigkeit besitzt bei normaler Myokardfunktion bis in hohe Frequenzbereiche Gültigkeit, während Patienten mit reduzierter Ventrikelfunktion ab einer individuellen Frequenzgrenze nicht mehr vom Bowditch-Effekt profitieren. Eine Abnahme der Ejektionsfraktion mit Zunahme der Herzfrequenz war demzufolge in den Studien bei Patienten mit eingeschränkter Myokardfunktion zu verzeichnen. Solche Ergebnisse legen die Vermutung nahe, in streßechokardiographischen Untersuchungen geeignete Indices zur Evaluierung der kardialen Belastbarkeit bei verschiedenen oberen Grenzfrequenzen zu eruiieren. Die Streßechokardiographie bietet ferner methodische Vorteile im Vergleich zur Ruhe-Untersuchung, da bei den einzelnen programmierten Frequenzen weder mit untersucherabhängigen Variationen, noch mit bedeutsamen Veränderungen der Position des Schallkopfes und des Patienten oder mit relevanten Unterschieden in den ausgewerteten Bildfolgen zu rechnen ist.

### **4.3. Beurteilung der kardialen Belastbarkeit anhand der NYHA-Klassifikation**

Neben den spiroergometrischen und echokardiographischen Untersuchungen erfolgte bei jeder der drei programmierten oberen Grenzfrequenzen eine klinische Beurteilung der kardialen Leistungsfähigkeit der Patienten anhand der NYHA-Klassifikation (siehe Kapitel 3.3.). Der Ermittlung des jeweiligen NYHA-Stadiums liegt die Einschätzung der kardialen Belastbarkeit und die Bewertung möglicherweise aufgetretener Symptome sowohl durch den Patienten selbst, als auch durch den Untersucher zugrunde. Im Gegensatz zu den beiden bereits erörterten Untersuchungsmethoden handelt es sich also um eine qualitative Methode, die abhängig von subjektiven Einflußgrößen und demzufolge weniger zuverlässig ist [96,98]. Außerdem ermöglicht sie lediglich eine grobe Einteilung in vier NYHA-Stadien (siehe Kapitel 2.2., Tabelle 4). Daher ist es schwer, mit Hilfe dieser klinischen Evaluierung der kardialen Belastungsfähigkeit geringfügigen Veränderungen der erhobenen klinischen Daten Rechnung tragen zu können.

In der vorliegenden Studie erreichen Schrittmacherpatienten ohne relevante Herzinsuffizienz der Weber-Klassen A und B (Patientengruppe I) bei Programmierung der oberen Grenzfrequenz auf höhere Werte (130/min) im Vergleich zu einer niedrigeren oberen Grenzfrequenz (110/min) mit 54,76% eine deutliche, statistisch signifikante Verbesserung hinsichtlich ihres NYHA-Stadiums, d.h. hinsichtlich der klinischen Beurteilung ihrer kardialen Leistungsfähigkeit. Entgegen den Erwartungen zeigen Schrittmacherpatienten mit relevanter Herzinsuffizienz der Weber-Klassen C und D (Patientengruppe II) bei einer oberen Grenzfrequenz von 130/min im Vergleich zu einer oberen Grenzfrequenz von 110/min mit 18,92% eine geringe, statistisch nicht signifikante klinische Besserung ihrer kardialen Belastbarkeit, d.h. ihres NYHA-Stadiums. Hinsichtlich der qualitativen klinischen Beurteilung der kardialen Leistungsfähigkeit anhand der NYHA-Klassifikation kann also bei den beiden Patientengruppen I und II kein signifikant unterschiedliches Verhalten aufgezeigt werden. Beide Gruppen erzielten durch Programmierung der oberen Grenzfrequenz auf höhere Werte eine Verbesserung bezüglich des ermittelten NYHA-Stadiums. Den Untersuchungsergebnissen ist jedoch zu entnehmen, daß die Patienten der Weber-Klassen A und B mehr von einer höheren oberen Grenzfrequenz profitieren als die der Weber-Klassen C und D.

Den Ergebnissen der vorliegenden Studie zufolge wurde die qualitative, klinische Beurteilung der Patienten anhand der NYHA-Klassifikation als eine subjektive und vergleichsweise grobe Methode einer exakten Beurteilung der kardialen Belastbar-

keit nicht gerecht. Sie erwies sich als wenig zuverlässig, um die Programmierung der oberen Grenzfrequenz für jeden Patienten individuell zu optimieren.

#### **4.4. Vergleichende Betrachtung der Untersuchungsverfahren**

Zur Veranschaulichung wurden die Ergebnisse der Untersuchungsverfahren, die zur Beurteilung der kardialen Leistungsfähigkeit der Schrittmacherpatienten bei den verschiedenen Programmierungen der oberen Grenzfrequenz herangezogen wurden, einander gegenübergestellt (siehe Kapitel 3.4.). Ein exemplarischer Vergleich der spiroergometrisch ermittelten Werte für die Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle ( $VO_{2AT}/kg$ ) mit den unter Ruhebedingungen echokardiographisch anhand der Ejektionsfraktion bestimmtem Daten für die linksventrikuläre Funktion (EF in Ruhe) sowie mit den anhand der klinischen Beurteilung der Patienten festgelegten NYHA-Stadien ergab unterschiedliche Ergebnisse für beide Patientengruppen.

Für Patienten ohne relevante Herzinsuffizienz der Weber-Klassen A und B (Patientengruppe I) zeigen die spiroergometrischen und die echokardiographischen Untersuchungen vergleichbare Ergebnisse. Bei Programmierung der oberen Grenzfrequenz auf 130/min kommt es sowohl zu einer statistisch signifikanten Verbesserung der Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle ( $VO_{2AT}/kg$ ), als auch zu einer geringen, nicht signifikanten Zunahme der Ejektionsfraktion (EF) (siehe Kapitel 3.4.1., Diagramm 17). Demgegenüber läßt sich für Patienten mit relevanter Herzinsuffizienz der Weber-Klassen C und D (Patientengruppe II) die bei einer oberen Grenzfrequenz von 110/min spiroergometrisch erhobene deutliche Zunahme der Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle ( $VO_{2AT}/kg$ ) nicht durch das echokardiographische Untersuchungsergebnis bestätigen. Echokardiographisch findet sich bei diesen Patienten nämlich ein diskreter Anstieg der Ejektionsfraktion (EF) bei einer oberen Grenzfrequenz von 130/min (siehe Kapitel 3.4.3., Diagramm 19).

In unter Ruhebedingungen durchgeführten transthorakalen echokardiographischen Untersuchungen kann, wie bereits in Kapitel 4.2. erörtert, eine Einschätzung der Schrittmacherpatienten bezüglich der linksventrikulären Funktion anhand der Ejektionsfraktion erfolgen. Jedoch ist für die beiden Patientengruppen I und II eine Diskriminierung der kardialen Belastbarkeit bei den einzelnen oberen Grenzfrequenzen anhand der echokardiographischen Untersuchungsergebnisse nicht möglich, da diese in der vorliegenden Studie unter Ruhebedingungen erhoben wurden. Die ermittelten leichten Verbesserungen der Ejektionsfraktion sind vor diesem

Hintergrund also kritisch zu werten, zumal sie das Signifikanzniveau verfehlten. Im Vergleich zur Spiroergometrie ist die transthorakale Echokardiographie als eine Untersuchungsmethode, die mit geringem apparativen und personellen Aufwand durchgeführt werden kann, gut für die kardiale Routinediagnostik geeignet. Sie kann als nicht belastendes diagnostisches Verfahren auch bei den Patienten Anwendung finden, für die die spiroergometrische Untersuchung aufgrund kardialer oder extrakardialer Faktoren nicht zumutbar wäre. Ferner sind die echokardiographisch ermittelten Parameter der linksventrikulären Funktion, wie die spiroergometrisch an der anaeroben Schwelle bestimmten Determinanten der kardiopulmonalen Belastbarkeit, unabhängig von subjektiven Einflußgrößen des Patienten, sowie unter standardisierten Bedingungen auch unabhängig von denen des Untersuchers. Ihre Grenzen erfährt die Echokardiographie lediglich in der Qualität der Beschallbarkeit des Patienten sowie in der Erfahrung des Untersuchers. Aufgrund der genannten Vorteile liegt die Forderung nahe, dieses diagnostische Verfahren zur Optimierung der Programmierung der oberen Grenzfrequenz bei Schrittmacherpatienten einzusetzen. Während die unter Ruhebedingungen durchgeführten echokardiographischen Untersuchungen dieser Fragestellung nicht gerecht werden, steht die Eruiierung dieser Problematik mit Hilfe der Streßechokardiographie noch aus.

Bei den Patienten der Weber-Klassen A und B (Patientengruppe I) kommt es in Übereinstimmung mit der statistisch signifikanten Zunahme der Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle ( $VO_{2AT}/kg$ ) bei Programmierung der oberen Grenzfrequenz auf 130/min ebenfalls zu einer statistisch signifikanten Verbesserung bezüglich der NYHA-Klasse (siehe Kapitel 3.4.2., Diagramm 18). Demgegenüber wird bei den Patienten der Weber-Klassen C und D (Patientengruppe II) der bei einer Programmierung der oberen Grenzfrequenz auf 110/min spiroergometrisch nachgewiesene, deutliche Anstieg der Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle ( $VO_{2AT}/kg$ ) nicht von einer entsprechenden Verbesserung NYHA-Klasse begleitet (siehe Kapitel 3.4.4., Diagramm 20).

Vergleichbare Ergebnisse zeigen frühere Studien. Weber et al. [96] konnten nur eine geringe, nicht signifikante Korrelation zwischen der spiroergometrisch ermittelten Sauerstoffaufnahme und der NYHA-Klassifikation feststellen. Ferner zeigt der Abfall der anaeroben Schwelle bei Herzinsuffizienz laut Matsumura et al. [98] lediglich eine Tendenz, mit einer Verschlechterung der NYHA-Klasse einherzugehen.

Die klinische Evaluierung der Schrittmacherpatienten anhand der NYHA-Klassifikation ist also kritisch zu beurteilen. Aus den Ergebnissen der vorliegenden Studie wird deutlich, daß sich geringfügige klinische Verbesserungen der kardialen Bela-

stungsfähigkeit nur schwer in einer Besserung der NYHA-Klasse widerspiegeln lassen. Diese vergleichsweise grobe Methode wird also einer exakten Beurteilung der kardialen Belastbarkeit und einer Aufdeckung feiner Unterschiede zwischen den einzelnen Programmierungen der oberen Grenzfrequenz nicht gerecht. Die Patienten der Weber-Klassen C und D erfahren eine Verbesserung bezüglich der NYHA-Klasse bei Programmierung der oberen Grenzfrequenz auf höhere Werte, so daß eine deutliche Diskrepanz zwischen den spiroergometrisch bestimmten Werten für die Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle und den ermittelten NYHA-Stadien besteht. Eine Erklärung für diese Diskrepanz ist in den beiden unterschiedlichen Untersuchungsverfahren zu finden. Der kardiopulmonale Belastungstest, und hierbei insbesondere der Parameter der Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle, ist ein objektives Mittel zur Quantifizierung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit. Demgegenüber werden zur klinischen Beurteilung anhand der NYHA-Klassifikation qualitative Merkmale und deren Veränderung herangezogen, so daß diese Methode subjektiven Einflußgrößen unterliegt und demzufolge weniger zuverlässig ist. Die vorliegende Studie bestätigt somit die Ergebnisse früherer Untersuchungen [96,98], die zeigen, daß die kardiale Leistungsfähigkeit nicht exakt anhand der NYHA-Klassifikation vorhergesagt werden kann.

Der kardiopulmonale Belastungstest stellt also eine geeignete diagnostische Methode dar, um die Programmierung der oberen Grenzfrequenz bei vorhofabhängiger, frequenzvariabler Schrittmachertherapie (DDD, VDD) für jeden Patienten individuell zu optimieren. Aus diesem Grund sollte im Anschluß an die Schrittmacherimplantation mittels Spiroergometrie der objektive Herzinsuffizienzgrad bestimmt werden. Auf diesen sollte dann die Programmierung der oberen Grenzfrequenz abgestimmt werden. Die unter Ruhebedingungen durchgeführten transthorakalen echokardiographischen Untersuchungen sowie die klinische Evaluierung der kardialen Leistungsfähigkeit anhand der NYHA-Klassifikation liefern dagegen bezüglich der Optimierung der Programmierung der oberen Grenzfrequenz keine ausreichend zuverlässigen Daten. Auf der einen Seite sind die subjektiven bzw. qualitativen Einflüsse auf die Untersuchungsergebnisse groß, auf der anderen Seite sind Änderungen der Herzfunktion oftmals sehr gering und somit nicht exakt als Änderung der Ejektionsfraktion (EF) und des NYHA-Stadiums erfassbar. Hinsichtlich der Optimierung der Programmierung der oberen Grenzfrequenz bei vorhofabhängiger, frequenzvariabler Schrittmacher-Therapie (DDD, VDD) bleiben Ergebnisse streßechokardiographischer Untersuchungen abzuwarten.

## **5. Zusammenfassung**

Bei Patienten mit physiologischen Schrittmachersystemen beeinflusst die Programmierung der oberen Grenzfrequenz in nicht unerheblichem Maße die kardiale Belastbarkeit, da die Steigerung der Herzfrequenz unter Belastungsbedingungen die wichtigste Determinante der Herzminutenvolumenadaptation darstellt. Die Bedeutung der oberen Grenzfrequenz wurde bislang lediglich bei chronischer VVIR-Schrittmachertherapie aufgezeigt. In der vorliegenden Studie wurde deshalb bei Patienten mit physiologischen Schrittmachersystemen (DDD, VDD) der Einfluß unterschiedlicher Programmierungen der oberen Grenzfrequenz auf die kardiopulmonale Belastungsfähigkeit in Abhängigkeit von der linksventrikulären Funktion untersucht.

Der kardiopulmonale Belastungstest hat sich als objektives, nicht-invasives diagnostisches Verfahren auf dem Gebiet der Schrittmachertherapie zur vergleichenden Untersuchung verschiedener Programmierungen bewährt. Mit Hilfe dieser Untersuchungsmethode läßt sich der Effekt der programmierten oberen Grenzfrequenz auf die Belastbarkeit quantifizieren. Vorhofabhängige, frequenzadaptive Schrittmachersysteme verbessern bei optimaler Programmierung der oberen Grenzfrequenz abhängig von der zugrundeliegenden linksventrikulären Funktion die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit. Patienten ohne relevante Herzinsuffizienz, insbesondere solche ohne begleitende koronare Herzerkrankung, profitieren signifikant von der Programmierung einer höheren oberen Grenzfrequenz. Im Gegensatz dazu erreichen Patienten mit mäßiger bis schwerer Herzinsuffizienz eine Verbesserung der Belastbarkeit durch Begrenzung der oberen Grenzfrequenz auf niedrigere Werte. Bei zunehmender Herzinsuffizienz führt die Stimulation oberhalb der meist niedrigen individuellen kritischen Herzfrequenz unter Belastungsbedingungen zu einer hämodynamischen und funktionellen Verschlechterung.

Bei den einzelnen Programmierungen der oberen Grenzfrequenz wurden ferner echokardiographische Untersuchungen zur Evaluierung der kardialen Belastbarkeit durch Bestimmung der linksventrikulären Funktion anhand der Ejektionsfraktion durchgeführt. Bei den Patienten der Weber-Klassen A und B ohne relevante Herzinsuffizienz konnte durch Programmierung der oberen Grenzfrequenz auf 130/min sowohl spiroergometrisch ein signifikanter Anstieg der kardiopulmonalen Belastungsfähigkeit, als auch echokardiographisch eine leichte Zunahme der Ejektionsfraktion dokumentiert werden. Demgegenüber läßt sich bei den Patienten der Weber-Klassen C und D mit relevanter Herzinsuffizienz bei einer oberen Grenzfrequenz von 110/min im kardiopulmonalen Belastungstest eine deutliche Verbesserung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit ermitteln, während ein diskreter

Zuwachs der Ejektionsfraktion bei höheren oberen Grenzfrequenzen (130/min) zu verzeichnen ist. Mittels dieser einfachen, nicht-invasiven und objektiven diagnostischen Routinemethode war unter Ruhebedingungen eine quantitativ zuverlässige Bestimmung der linksventrikulären Funktion für beide Patientengruppen möglich. Allerdings konnte unter diesen Bedingungen zwischen den beiden Patientengruppen keine Diskriminierung der kardialen Belastbarkeit bei den verschiedenen Programmierungen der oberen Grenzfrequenz erfolgen, so daß hinsichtlich dieser Fragestellung streßchokardiographische Untersuchungen zu fordern sind.

Zur Optimierung der Programmierung der oberen Grenzfrequenz wurde in dieser Studie zusätzlich eine klinische Beurteilung der kardialen Belastbarkeit der Patienten anhand der NYHA-Klassifikation herangezogen. In Übereinstimmung mit den spiroergometrisch erhobenen Daten war bei den Patienten ohne relevante Herzinsuffizienz eine signifikante Verbesserung hinsichtlich der NYHA-Klasse bei einer höheren oberen Grenzfrequenz festzustellen. Demgegenüber wurde die bei den Patienten mit mäßiger bis schwerer Herzinsuffizienz bei einer niedrigeren oberen Grenzfrequenz spiroergometrisch nachgewiesene Steigerung der Belastungsfähigkeit nicht durch eine entsprechende Verbesserung des NYHA-Stadiums bestätigt. Die qualitative Einstufung nach der NYHA-Klassifikation wurde als eine subjektive und vergleichsweise grobe Methode einer exakten Beurteilung der kardialen Belastbarkeit bei den verschiedenen Programmierungen der oberen Grenzfrequenz nicht gerecht.

Gegenüber den zuletzt genannten Untersuchungsverfahren erwies sich also der kardiopulmonale Belastungstest als ein geeignetes diagnostisches Verfahren, um die Programmierung der oberen Grenzfrequenz für jeden Patienten individuell zu optimieren. Deshalb sollte im Anschluß an die Implantation eines vorhofabhängigen, frequenzvariablen Schrittmachersystems mittels Spiroergometrie der objektive Herzinsuffizienzgrad bestimmt werden. An diesem sollte sich dann die Programmierung der oberen Grenzfrequenz orientieren. Bei Patienten ohne relevante Herzinsuffizienz, insbesondere solchen ohne koronare Herzerkrankung, sollte die obere Grenzfrequenz auf höhere Werte programmiert werden, um diese Patienten in ihrer kardialen Belastbarkeit so wenig wie möglich einzuschränken. Demgegenüber sollten Patienten mit relevanter Herzinsuffizienz eine Begrenzung der oberen Grenzfrequenz auf niedrigere Werte erfahren, um die Verkürzung der Diastolendauer zu limitieren, belastungsinduzierte Myokardischämien zu minimieren und auf diese Weise die linksventrikuläre Funktion zu verbessern. Die Programmierung einer niedrigen oberen Grenzfrequenz bietet bei Herzinsuffizienz sowie bei koronarer Herzerkrankung ferner den Vorteil, daß sie durch ihre negativ chronotrope und

antiischämische Wirkung Effekte induziert, die in der Therapie dieser kardialen Grunderkrankungen medikamentös herbeigeführt werden.

## 6. Anhang

### 6.1. Tabellarische Darstellung der spiroergometrischen Untersuchungsergebnisse

#### 6.1.1. Patienten der Weber-Klassen A und B

<b>WEBER A-B : VO<sub>2</sub>AT/kg</b>			
<b>Patient (Initialien)</b>	<b>OGF 1 (110/min)</b>	<b>OGF 2 (120/min)</b>	<b>OGF 3 (130/min)</b>
B., A.	13	16	18
M., E.	13	16	14
P., P.	16	18	18
M., W.	19	21	23
V., H.	14	21	22
P., R.	22	23	23
H., H.	11	13	16
T., K.	12	13	12
K., E.	12	14	15
T., A.	8	13	15
F., W.	11	13	14
<b>Mittelwert</b>	13,73	16,45	17,27
<b>Standardabweichung</b>	3,95	3,75	3,88
	<b>OGF 1 vs. 2</b>	<b>OGF 2 vs. 3</b>	<b>OGF 1 vs. 3</b>
<b>Änderung im Mittel (%)</b>	19,87	4,97	25,83
<b>Signifikanzniveau</b>	p = 0,001 (s.)	p = 0,095 (n.s.)	p = 0,001 (s.)

Tabelle 7 : Sauerstoffaufnahme an der AT (VO<sub>2</sub>AT/kg)

<b>WEBER A-B : VO<sub>2</sub>max/kg</b>			
<b>Patient (Initialien)</b>	<b>OGF 1 (110/min)</b>	<b>OGF 2 (120/min)</b>	<b>OGF 3 (130/min)</b>
B., A.	23	22	23
M., E.	19	18	17
P., P.	19	22	20
M., W.	23	28	26
V., H.	23	24	24
P., R.	27	27	27
H., H.	15	13	19
T., K.	13	18	16
K., E.	14	20	24
T., A.	11	15	16
F., W.	13	14	14
<b>Mittelwert</b>	18,18	20,09	20,55
<b>Standardabweichung</b>	5,31	5,05	4,48
	<b>OGF 1 vs. 2</b>	<b>OGF 2 vs. 3</b>	<b>OGF 1 vs. 3</b>
<b>Änderung im Mittel (%)</b>	10,5	2,26	13
<b>Signifikanzniveau</b>	p = 0,048 (s.)	p = 0,567 (n.s.)	p = 0,036 (s.)

Tabelle 8 : Maximale Sauerstoffaufnahme (VO<sub>2</sub>max/kg)

<b>WEBER A-B : Leistung AT</b>			
<b>Patient (Initialien)</b>	<b>OGF 1 (110/min)</b>	<b>OGF 2 (120/min)</b>	<b>OGF 3 (130/min)</b>
B., A.	60	70	70
M., E.	80	80	80
P., P.	100	110	120
M., W.	140	150	150
V., H.	70	120	120
P., R.	130	130	140
H., H.	90	90	80
T., K.	60	80	70
K., E.	80	80	90
T., A.	60	70	90
F., W.	80	80	80
<b>Mittelwert</b>	86,36	96,36	99,09
<b>Standardabweichung</b>	27,3	26,93	28,44
	<b>OGF 1 vs. 2</b>	<b>OGF 2 vs. 3</b>	<b>OGF 1 vs. 3</b>
<b>Änderung im Mittel (%)</b>	11,58	2,83	14,74
<b>Signifikanzniveau</b>	p = 0,049 (s.)	p = 0,341 (n.s.)	p = 0,026 (s.)

Tabelle 9 : Belastbarkeit an der AT (Leistung AT)

<b>WEBER A-B : Leistung max</b>			
<b>Patient (Initialien)</b>	<b>OGF 1 (110/min)</b>	<b>OGF 2 (120/min)</b>	<b>OGF 3 (130/min)</b>
B., A.	90	90	90
M., E.	90	90	90
P., P.	110	110	120
M., W.	160	160	160
V., H.	120	130	130
P., R.	130	140	140
H., H.	90	90	90
T., K.	60	80	80
K., E.	90	90	90
T., A.	70	90	90
F., W.	90	90	80
<b>Mittelwert</b>	100	105,45	105,45
<b>Standardabweichung</b>	28,28	26,22	27,34
	<b>OGF 1 vs. 2</b>	<b>OGF 2 vs. 3</b>	<b>OGF 1 vs. 3</b>
<b>Änderung im Mittel (%)</b>	5,45	0	5,45
<b>Signifikanzniveau</b>	p = 0,052 (n.s.)	p = 1 (n.s.)	p = 0,082 (n.s.)

Tabelle 10 : Maximale Belastbarkeit (Leistung max)

<b>WEBER A-B : HF AT</b>			
<b>Patient (Initialien)</b>	<b>OGF 1 (110/min)</b>	<b>OGF 2 (120/min)</b>	<b>OGF 3 (130/min)</b>
B., A.	100	118	117
M., E.	110	120	130
P., P.	110	115	120
M., W.	110	120	127
V., H.	100	120	122
P., R.	110	117	125
H., H.	106	118	122
T., K.	108	118	125
K., E.	108	111	114
T., A.	70	108	88
F., W.	93	110	95
<b>Mittelwert</b>	102,27	115,91	116,82
<b>Standardabweichung</b>	12,07	4,32	13,38
	<b>OGF 1 vs. 2</b>	<b>OGF 2 vs. 3</b>	<b>OGF 1 vs. 3</b>
<b>Änderung im Mittel (%)</b>	13,33	0,78	14,22
<b>Signifikanzniveau</b>	p = 0,001 (s.)	p = 0,761 (n.s.)	p = 0 (s.)

Tabelle 11 : Herzfrequenz an der AT (HF AT)

<b>WEBER A-B : HF max</b>			
<b>Patient (Initialien)</b>	<b>OGF 1 (110/min)</b>	<b>OGF 2 (120/min)</b>	<b>OGF 3 (130/min)</b>
B., A.	110	120	130
M., E.	110	120	130
P., P.	110	119	130
M., W.	110	120	130
V., H.	110	120	128
P., R.	110	120	130
H., H.	110	120	127
T., K.	110	120	128
K., E.	110	118	126
T., A.	85	116	94
F., W.	96	120	110
<b>Mittelwert</b>	106,45	119,36	123,91
<b>Standardabweichung</b>	8,26	1,29	11,49
	<b>OGF 1 vs. 2</b>	<b>OGF 2 vs. 3</b>	<b>OGF 1 vs. 3</b>
<b>Änderung im Mittel (%)</b>	12,13	3,81	16,4
<b>Signifikanzniveau</b>	p = 0 (s.)	p = 0,185 (n.s.)	p = 0 (s.)

Tabelle 12 : Maximale Herzfrequenz (HF max)

**6.1.2. Patienten der Weber-Klassen C und D**

<b>WEBER C-D : VO<sub>2</sub>AT/kg</b>			
<b>Patient (Initialien)</b>	<b>OGF 1 (110/min)</b>	<b>OGF 2 (120/min)</b>	<b>OGF 3 (130/min)</b>
B., G.	19	11	11
K., F.	17	11	13
J., H.	10	10	9
N., E.	9	9	8
K., J.	9	9	13
H., F.	8	8	9
K., K:	10	7	6
O., M.	8	7	6
S., H.	10	6	8
<b>Mittelwert</b>	11,11	8,67	9,22
<b>Standardabweichung</b>	4,01	1,8	2,64
	<b>OGF 1 vs. 2</b>	<b>OGF 2 vs. 3</b>	<b>OGF 1 vs. 3</b>
<b>Änderung im Mittel (%)</b>	-28,21	6,02	-20,48
<b>Signifikanzniveau</b>	p = 0,041 (s.)	p = 0,384 (n.s.)	p = 0,131 (n.s.)

Tabelle 13 : Sauerstoffaufnahme an der AT (VO<sub>2</sub>AT/kg)

<b>WEBER C-D : VO<sub>2</sub>max/kg</b>			
<b>Patient (Initialien)</b>	<b>OGF 1 (110/min)</b>	<b>OGF 2 (120/min)</b>	<b>OGF 3 (130/min)</b>
<b>B., G.</b>	24	16	19
<b>K., F.</b>	20	18	20
<b>J., H.</b>	14	14	15
<b>N., E.</b>	13	12	11
<b>K., J.</b>	13	13	16
<b>H., F.</b>	11	13	13
<b>K., K:</b>	14	11	10
<b>O., M.</b>	14	9	12
<b>S., H.</b>	13	9	10
<b>Mittelwert</b>	15,11	12,78	14
<b>Standardabweichung</b>	4,14	2,99	3,74
	<b>OGF 1 vs. 2</b>	<b>OGF 2 vs. 3</b>	<b>OGF 1 vs. 3</b>
<b>Änderung im Mittel (%)</b>	-18,26	8,73	-7,94
<b>Signifikanzniveau</b>	p = 0,050 (s.)	p = 0,056 (n.s.)	p = 0,261 (n.s.)

Tabelle 14 : Maximale Sauerstoffaufnahme (VO<sub>2</sub>max/kg)

<b>WEBER C-D : Leistung AT</b>			
<b>Patient (Initialien)</b>	<b>OGF 1 (110/min)</b>	<b>OGF 2 (120/min)</b>	<b>OGF 3 (130/min)</b>
<b>B., G.</b>	100	90	80
<b>K., F.</b>	110	80	100
<b>J., H.</b>	60	60	60
<b>N., E.</b>	40	40	40
<b>K., J.</b>	40	50	70
<b>H., F.</b>	50	50	40
<b>K., K:</b>	40	30	40
<b>O., M.</b>	50	80	60
<b>S., H.</b>	60	70	60
<b>Mittelwert</b>	61,11	61,11	61,11
<b>Standardabweichung</b>	26,19	20,28	20,28
	<b>OGF 1 vs. 2</b>	<b>OGF 2 vs. 3</b>	<b>OGF 1 vs. 3</b>
<b>Änderung im Mittel (%)</b>	0	0	0
<b>Signifikanzniveau</b>	p = 1 (n.s.)	p = 1 (n.s.)	p = 1 (n.s.)

Tabelle 15 : Belastbarkeit an der AT (Leistung AT)

<b>WEBER C-D : Leistung max</b>			
<b>Patient (Initialien)</b>	<b>OGF 1 (110/min)</b>	<b>OGF 2 (120/min)</b>	<b>OGF 3 (130/min)</b>
<b>B., G.</b>	110	110	120
<b>K., F.</b>	130	130	130
<b>J., H.</b>	80	100	80
<b>N., E.</b>	50	50	50
<b>K., J.</b>	70	90	80
<b>H., F.</b>	80	80	70
<b>K., K:</b>	50	40	50
<b>O., M.</b>	110	90	90
<b>S., H.</b>	70	70	60
<b>Mittelwert</b>	83,33	84,44	81,11
<b>Standardabweichung</b>	27,84	28,33	28,48
	<b>OGF 1 vs. 2</b>	<b>OGF 2 vs. 3</b>	<b>OGF 1 vs. 3</b>
<b>Änderung im Mittel (%)</b>	1,32	-4,11	-2,74
<b>Signifikanzniveau</b>	p = 0,799 (n.s.)	p = 0,347 (n.s.)	p = 0,512 (n.s.)

Tabelle 16 : Maximale Belastbarkeit (Leistung max)

<b>WEBER C-D : HF AT</b>			
<b>Patient (Initialien)</b>	<b>OGF 1 (110/min)</b>	<b>OGF 2 (120/min)</b>	<b>OGF 3 (130/min)</b>
<b>B., G.</b>	110	111	113
<b>K., F.</b>	110	109	115
<b>J., H.</b>	94	98	97
<b>N., E.</b>	88	85	83
<b>K., J.</b>	108	97	118
<b>H., F.</b>	102	114	116
<b>K., K:</b>	100	100	103
<b>O., M.</b>	93	108	102
<b>S., H.</b>	105	114	126
<b>Mittelwert</b>	101,11	104	108,11
<b>Standardabweichung</b>	7,99	9,7	13,08
	<b>OGF 1 vs. 2</b>	<b>OGF 2 vs. 3</b>	<b>OGF 1 vs. 3</b>
<b>Änderung im Mittel (%)</b>	2,86	3,95	6,92
<b>Signifikanzniveau</b>	p = 0,315 (n.s.)	p = 0,167 (n.s.)	p = 0,024 (s.)

Tabelle 17 : Herzfrequenz an der AT (HF AT)

<b>WEBER C-D : HF max</b>			
<b>Patient (Initialien)</b>	<b>OGF 1 (110/min)</b>	<b>OGF 2 (120/min)</b>	<b>OGF 3 (130/min)</b>
<b>B., G.</b>	110	120	128
<b>K., F.</b>	110	120	130
<b>J., H.</b>	106	115	122
<b>N., E.</b>	98	120	92
<b>K., J.</b>	110	118	125
<b>H., F.</b>	110	120	130
<b>K., K:</b>	108	107	106
<b>O., M.</b>	110	113	115
<b>S., H.</b>	108	119	130
<b>Mittelwert</b>	107,78	116,89	119,78
<b>Standardabweichung</b>	3,93	4,48	13,22
	<b>OGF 1 vs. 2</b>	<b>OGF 2 vs. 3</b>	<b>OGF 1 vs. 3</b>
<b>Änderung im Mittel (%)</b>	8,45	2,47	11,13
<b>Signifikanzniveau</b>	p = 0,002 (s.)	p = 0,499 (n.s.)	p = 0,008 (s.)

Tabelle 18 : Maximale Herzfrequenz (HF max)

## 6.2. Tabellarische Darstellung der echokardiographischen Untersuchungsergebnisse

### 6.2.1. Patienten der Weber-Klassen A und B

<b>WEBER A-B : EF (Ruhe)</b>			
<b>Patient (Initialien)</b>	<b>OGF 1 (110/min)</b>	<b>OGF 2 (120/min)</b>	<b>OGF 3 (130/min)</b>
M., E.	52,3	50,7	54,1
V., H.	53,7	54,1	53,3
H., H.	47,1	45,8	47,6
P., P.	46,6	48,6	47,4
P., R.	53,9	56,3	57,4
<b>Mittelwert</b>	50,72	51,1	51,96
<b>Standardabweichung</b>	3,59	4,2	4,35
	<b>OGF 1 vs. 2</b>	<b>OGF 2 vs. 3</b>	<b>OGF 1 vs. 3</b>
<b>Änderung im Mittel (%)</b>	0,75	1,68	2,44
<b>Signifikanzniveau</b>	p = 0,667 (n.s.)	p = 0,368 (n.s.)	p = 0,136 (n.s.)

Tabelle 19 : Linksventrikuläre Ejektionsfraktion in Ruhe der Patientengruppe I  
(EF in Ruhe)

<b>WEBER A-B : HF(EF/Ruhe)</b>			
<b>Patient (Initialien)</b>	<b>OGF 1 (110/min)</b>	<b>OGF 2 (120/min)</b>	<b>OGF 3 (130/min)</b>
M., E.	69	80	75
P., P.	75	72	76
V., H.	72	74	73
P., R.	74	70	72
H., H.	60	59	65
<b>Mittelwert</b>	70	71	72,2
<b>Standardabweichung</b>	6,04	7,68	4,32
	<b>OGF 1 vs. 2</b>	<b>OGF 2 vs. 3</b>	<b>OGF 1 vs. 3</b>
<b>Änderung im Mittel (%)</b>	1,43	1,69	3,14
<b>Signifikanzniveau</b>	p=0,730 (n.s.)	p=0,569 (n.s.)	p=0,207 (n.s.)

Tabelle 20 : Herzfrequenz bei Bestimmung der linksventrikulären Ejektionsfraktion in Ruhe (HF (EF / Ruhe))

**6.2.2. Patienten der Weber-Klassen C und D**

<b>WEBER C-D : EF (Ruhe)</b>			
<b>Patient (Initialien)</b>	<b>OGF 1 (110/min)</b>	<b>OGF 2 (120/min)</b>	<b>OGF 3 (130/min)</b>
N., E.	30,9	34,3	37,4
B., G.	41,3	43,5	42,1
K., J.	47,1	48,4	46,1
K., F.	51,8	49,2	50,7
S., H.	33,5	30,8	31,6
<b>Mittelwert</b>	40,92	41,24	41,58
<b>Standardabweichung</b>	8,83	8,32	7,43
	<b>OGF 1 vs. 2</b>	<b>OGF 2 vs. 3</b>	<b>OGF 1 vs. 3</b>
<b>Änderung im Mittel (%)</b>	0,78	0,82	1,61
<b>Signifikanzniveau</b>	p = 0,812 (n.s.)	p = 0,746 (n.s.)	p = 0,688 (n.s.)

Tabelle 21 : Linksventrikuläre Ejektionsfraktion in Ruhe der Patientengruppe II  
(EF in Ruhe)

<b>WEBER C-D : HF(EF/Ruhe)</b>			
<b>Patient (Initialien)</b>	<b>OGF 1 (110/min)</b>	<b>OGF 2 (120/min)</b>	<b>OGF 3 (130/min)</b>
B., G.	70	66	72
K., F.	72	68	76
N., E.	81	84	82
K., J.	78	76	72
S., H.	82	78	76
<b>Mittelwert</b>	76,6	74,4	75,6
<b>Standardabweichung</b>	5,37	7,4	4,1
	<b>OGF 1 vs. 2</b>	<b>OGF 2 vs. 3</b>	<b>OGF 1 vs. 3</b>
<b>Änderung im Mittel (%)</b>	-2,87	1,61	-1,31
<b>Signifikanzniveau</b>	p=0,180 (n.s.)	p=0,646 (n.s.)	p=0,658 (n.s.)

Tabelle 22 : Herzfrequenz bei Bestimmung der linksventrikulären  
Ejektionsfraktion in Ruhe (HF (EF / Ruhe))

### 6.3. Tabellarische Darstellung der klinischen Evaluierung anhand der NYHA-Klassifikation

#### 6.3.1. Patienten der Weber-Klassen A und B

<b>WEBER A-B : NYHA-Stadien</b>			
<b>Patient (Initialien)</b>	<b>OGF 1 (110/min)</b>	<b>OGF 2 (120/min)</b>	<b>OGF 3 (130/min)</b>
B., A.	2	0	0
M., E.	2	1,5	1
P., P.	2	1	1
M., W.	1	0	0
V., H.	2	1,5	1
P., R.	1	0	0
T., A.	2	1	1
F., W.	2	2	2
T., K.	1	1	0
K., E.	3	2	1
H., H.	3	2,5	2,5
<b>Mittelwert</b>	1,91	1,14	0,86
<b>Standardabweichung</b>	0,7	0,87	0,84
	<b>OGF 1 vs. 2</b>	<b>OGF 2 vs. 3</b>	<b>OGF 1 vs. 3</b>
<b>Änderung im Mittel (%)</b>	-40,48	-24	-54,76
<b>Signifikanzniveau</b>	p = 0,001 (s.)	p = 0,052 (n.s.)	p = 0 (s.)

Tabelle 23 : NYHA-Stadien der Patientengruppe I

**6.3.2. Patienten der Weber-Klassen C und D**

<b>WEBER C-D : NYHA-Stadien</b>			
<b>Patient (Initialien)</b>	<b>OGF 1 (110/min)</b>	<b>OGF 2 (120/min)</b>	<b>OGF 3 (130/min)</b>
<b>B., G.</b>	1	1	1
<b>K., F.</b>	1,5	1,5	1
<b>J., H.</b>	2	0	0
<b>N., E.</b>	3	2,5	2,5
<b>K., J.</b>	1	1	1
<b>H., F.</b>	3	2,5	2
<b>O., M.</b>	3	2,5	2,5
<b>S., H.</b>	2	3	3
<b>K., K.</b>	2	2	2
<b>Mittelwert</b>	2,06	1,78	1,67
<b>Standardabweichung</b>	0,81	0,97	0,97
	<b>OGF 1 vs. 2</b>	<b>OGF 2 vs. 3</b>	<b>OGF 1 vs. 3</b>
<b>Änderung im Mittel (%)</b>	-13,51	-6,25	-18,92
<b>Signifikanzniveau</b>	p = 0,325 (n.s.)	p = 0,169 (n.s.)	p = 0,193 (n.s.)

Tabelle 24 : NYHA-Stadien der Patientengruppe II

## **6.4. Abkürzungen**

### **• Schrittmacher**

VVI-System	: Ventrikel-Demand-Schrittmacher
AAI-System	: Vorhof-Demand-Schrittmacher
DDD-System	: Zweikammer-Schrittmacher
VDD-System	: vorhofabhängiger Ventrikel-Demand-Schrittmacher
VAT-System	: P-Wellen-synchroner Ventrikel-Schrittmacher
VVI-Modus	: festfrequente Ventrikelstimulation
VVIR-Modus	: frequenzvariable Ventrikelstimulation
OGF	: obere Grenzfrequenz

### **• Untersuchungsmethoden**

CPX	: kardiopulmonaler Belastungstest (Spiroergometrie)
VO <sub>2</sub> /kg	: Sauerstoffaufnahme pro Kilogramm Körpergewicht
VCO <sub>2</sub> /kg	: Kohlendioxidabgabe pro Kilogramm Körpergewicht
AT	: anaerobe Schwelle
RQ	: respiratorischer Quotient
HF	: Herzfrequenz
bpm (.../min)	: "beats per minute", Schläge pro Minute
TTE	: Transthorakale Echokardiographie
EF	: Ejektionsfraktion
NYHA	: New-York-Heart-Association
HMV	: Herzminutenvolumen
LV-Funktion	: linksventrikuläre Funktion

### **• Statistische Auswertung**

$\alpha$	:	statistisches Signifikanzniveau ( $\alpha = 0,05$ )
p	:	Irrtumswahrscheinlichkeit ( $p \leq \alpha$ )

## **6.5. Literaturverzeichnis**

- [1] Lüderitz, B.: Herzschrittmacher : Therapie und Diagnostik kardialer Rhythmusstörungen, Springer-Verlag (1986)
- [2] Lüderitz, B.: Historische Entwicklung des Herzschrittmachers, Z.Kardiol. 75: 57 (1986)
- [3] Elmquist, R., Senning, A.: An implantable pacemaker for the heart, Medical Electronics 2nd Int. Conf. Paris (ed. C.N. Smyth), London (1959)
- [4] Nathan, D.A., Center, S.: An implantable synchronous pacemaker for the long-term correction of complete heart block, Am. J. Cardiol. 11, 362 (1963)
- [5] Castellanos, A., Lemberg, L., Berkovits, B.V.: The demand cardiac pacemaker: a new instrument for the treatment of a-v conduction disturbances, Inter-Am. Coll. of Cardiol. Meeting, Montreal (1964)
- [6] Stangl, K., Heuer, H., Wirtzfeld, A.: Frequenzadaptive Herzschrittmacher, Steinkopff-Verlag (1990)
- [7] Berkowitz, B., Castellanos, A., Lemberg, L.: Bifokal demand pacing, Circulation Suppl. 39: III-44 (1969)
- [8] Rogel, S., Mahler, Y.: The universal pacer, A synchronized demand pacemaker, J.Thorac.Cardiovasc.Surg. 61: 466 (1971)
- [9] Funke, H.D., Herpers, L.: Electrocardiographic findings in patients treated with optimized sequential stimulation, 1st Europ.Symp. on Cardiac Pacing, London 7.5.-9.5., pp 43 (1978)
- [10] Funke, H.D.: Ein Herzschrittmacher mit belastungsabhängiger Frequenzregulation, Biomed. Technik 20:225 (1975)
- [11] Lüderitz, B.: Klinische Bedeutung der Programmierung von Herzschrittmachern, Dtsch.Med.Wochenschr. 110: 1519 (1985)
- [12] Lüderitz, B.: Therapie der Herzrhythmusstörungen, Springer-Verlag (1993)
- [13] Irnich, W., Batz, L.: Jahresbericht 1998 des Deutschen Zentralregisters Herzschrittmacher, Herzschrittmacher (1998)
- [14] Seipel, L., Pietrek G., Körfer, R., Loogen, F.: Prognose nach Schrittmacherimplantation, Internist 18: 21 (1977)
- [15] Hesselton, A.B., Parsonnet, V., Bernstein, A.D., Bonavita, G.J.: Deleterious Effects of Long-Term Single-Chamber Ventricular Pacing In Patients With Sick Sinus Syndrom : The Hidden Benefits of Dual Chamber Pacing, J Am Coll Cardiol 19: 1542 (1992)
- [16] Samet, Ph., Bernstein, W.H., Medow, A., Nathan, D.A.: Effect of alterations in ventricular rate on cardiac output in complete heart block, Am.J.Cardiol. 14: 477 (1964)

- [17] Bevegard, S., Jonsson, B., Karlöf, I., Lagergren, H., Sowton, E.: Effect of changes in ventricular rate on cardiac output and central pressures at rest and during exercise in patients with artificial pacemakers, *Cardiovasc.Res.* 1: 21 (1967)
- [18] Sowton, E. : The relationship between maximal oxygen uptake and heart rate in patients treated with artificial pacemakers, *Cardiologia* 50:15 (1967)
- [19] Adolph, R.J., Holmes, J.C., Fukusumi, H.: Hemodynamic studies in patients with chronically implanted pacemakers, *Am.Heart J.* 76:829 (1968)
- [20] Zoll, P.M., Frank, H. A.: Four-year experience with an implanted cardiac pacemaker, *Ann.Surg.* 160:351 (1964)
- [21] Sowton, E., Flores, J.: Natural history of pacemaker patients, *Bull NY Acad Med* 47:999 (1971)
- [22] Zion, M.M., Marchand, P.E., Obel, I.W.P.: Long-term prognosis after cardiac pacing in atrioventricular block, *Br.Heart J.* 35:359 (1973)
- [23] Simon, A.B., Zloto, A.E.: Atrioventricular block : natural history after permanent ventricular pacing, *Am.J.Cardiol.* 41:500 (1978)
- [24] Thormann, H., Paepfer, H., Nasser, M.: Langzeiterfahrung mit der Schrittmacherbehandlung bradykarder Rhythmusstörungen, *Herz Kreisl.* 7:144 (1975)
- [25] Shaw, D.B., Holman, R.R., Gowers, J.I.: Survival in sinuatrial disorder (sick sinus syndrome), *Br.Med.J.* 1:139 (1980)
- [26] Alt, E., Völker, R., Wirtzfeld, A., Ulm, K.: Survival and follow -up after pacemaker implantation: a comparison of patients with sick sinus syndrome, complete heart block and atrial fibrillation, *PACE* 8:849 (1985)
- [27] Sutton, R., Citron, P.: Electrophysiological and hemodynamic basis for application of new pacemaker technology in sick sinus syndrome and atrioventricular block, *Br.Heart J.* 41:600 (1979)
- [28] Bergbauer, M., Sabin, G.: Hämodynamische Langzeitresultate der bifokalen Schrittmacherstimulation, *Dtsch.Med.Wochensch.* 14:545 (1983)
- [29] Antonioli, G.E. : Single lead atrial synchronous ventricular pacing : a dream come true, *PACE* 17: 1531 (1994)
- [30] Curcio, J. and the Multicenter Study Group: A multicenter evaluation of a single-pass lead VDD pacing system, *PACE* 14: 434 (1991)
- [31] Lau, C.-P., Tai, Y.-T., Li J. P.-S., Chung, F. L.-W., Sung, S., Yamamoto, A. : Initial clinical experience with a single pass VDDR-pacing system, *PACE* 15 : 1894 (1992)
- [32] Percoco, G.F., Ansani, D.B., Guardigli, G., Toselli, T., Audoglio, R., Antonioli, G.E.: A new single lead VDD pacing system, *PACE* 13: 1906 (1990)

- [33] Kappenberger, L., Gloor, H.O., Babotai, I., Steinbrunn, W., Turina, M.: Hemodynamic effects of atrial synchronization in acute and long-term ventricular pacing, *PACE* 5:639 (1982)
- [34] Rediker, D.E., Eagle, K.A., Homma, S., Gillam, L.D., Harthorne, J.W.: Clinical and hemodynamic comparison of VVI versus DDD pacing in patients with DDD pacemakers, *Am.J.Cardiol.* 61:323 (1988)
- [35] Sutton, R., Perrins, E.J., Morley, C., Chan, S.L.: Sustained improvement in exercise tolerance following physiological cardiac pacing, *Eur.Heart J.* 4:781 (1983)
- [36] Alpert, M.A., Curtis, J.J., SanFelippo, J.F., Flaker, G.C., Walls, J.T., Mukerji, V., Villarreal, D., Katti, S.K., Madigan, N.P., Krol, R.B.: Comparative survival after permanent ventricular dual chamber pacing for patients with chronic high degree atrioventricular block with and without preexistent congestive heart failure, *J.Am.Coll.Cardiol.* 7:925 (1986)
- [37] Rossi, P., Rognoni, G., Occhetta, E., Aina, F., Prando, M.D., Plicchi, G., Minella, M.: Respiration-dependent ventricular pacing compared with fixed ventricular and atrial-ventricular synchronous pacing: aerobic and hemodynamic variables, *J.Am.Coll.Cardiol.* 6:646 (1985)
- [38] Rossi, P., Prando, M.D., Magnani, A., Aina, F., Rognoni, G., Occhetta, E.: Physiological sensitivity of respiratory-dependent cardiac pacing: A four-year follow-up, *PACE* 11:1267 (1988)
- [39] Hedman, A., Nordlander, R.: QT sensing rate responsive pacing versus fixed rate ventricular pacing : A controlled clinical study, *PACE* 11: 506 (1988)
- [40] Bellocchi, F., Montenero, S., Scabbia, E., Zecchi, P., Spampinato, A., Nobile, A.: Long-term follow-up of activity sensing rate responsive pacemaker, *PACE* 11 Suppl. : 798 (1988)
- [41] Buetikofer, J., Milstein, S., Mianulli, M., Benditt, D.G.: Sustained improvement in peak oxygen consumption with activity-initiated rate-variable pacing, *PACE* 10 (Part II) : 652 (1987)
- [42] Wassermann, K.: Determinants and detection of anaerobic threshold and consequences of exercise above it, *Circulation* 76, Suppl.VI : 29 (1987)
- [43] Wassermann, K.: New concepts in assessing cardiovascular function, *Circulation* 78: 1060 (1988)
- [44] Wassermann, K., Hansen, J.E., Sue, D.Y., Whipp, B.J.: Principles of exercise testing and interpretation, Lea & Febiger, Philadelphia (1987)
- [45] Weber, K.T., Janicki, J.S.: Cardiopulmonary exercise testing, WB Saunders, Philadelphia (1986)
- [46] Wassermann, K., Stringer, W.W., Casaburi, R., Koike, A., Cooper, C.B.: Determination of the anaerobic threshold by gas exchange: biochemical

- considerations, methodology and physiological effects, *Z.Kardiol.*83, Suppl. III : 1 (1994)
- [47] Köhler, E.: Ein- und Zweidimensionale Echokardiographie mit Dopplertechnik, Enke-Verlag, Stuttgart (1990)
- [48] Erbel, R.: Funktionsdiagnostik des linken Ventrikels mittels zweidimensionaler Echokardiographie : Experimentelle und klinische Untersuchungsergebnisse, Habilitationsschrift, Medizinische Fakultät der RWTH-Aachen (1982)
- [49] Bubenheimer, P., Kneissl, G.D.: Doppler-Echokardiographie, VCH-Verlag
- [50] Erbel, R., Schweizer, P., Meyer, J., Grenner, H., Krebs, W., Effert, S.: Left Ventricular Volume and Ejection Fraction Determination by Cross-sectional Echocardiography in Patients with Coronary Artery Disease : A Prospective Study, *Clin. Cardiol.* 3 : 377 (1980)
- [51] Erbel, R., Schweizer, P., Lambertz, H., Meyer, J., Effert, S.: Kann die zweidimensionale Echokardiographie Änderungen der Ventrikelfunktion zuverlässig erfassen ?, *Z.Kardiol.* 71 : 154 (1982)
- [52] Kan, G., Visser, C.A., Lie, K.I., Durrer, D.: Left ventricular volumes and ejection fraction by single plane two-dimensional apex echocardiography, *Eur.Heart.J.* 2 : 339 (1981)
- [53] Krayenbühl, H.P., Bussmann, W.D., Turina, M., Lüthy, E.: Is the Ejection Fraction an Index of Myocardial Contractility ?, *Cardiologia* 53 : 1 (1968)
- [54] Sullivan, M.J., Cobb, F.R.: The Anaerobic Treshold in Chronic Heart Failure - Relation to Blood Lactate, Ventilatory Basis, Reproducibility, and Response to Exercise training, *Circulation* 81, Suppl. II : 47 (1990)
- [55] Sowton, E.: Hemodynamic studies in patients with artificial pacemakers, *Br.Heart.J.* 26:737 (1964)
- [56] Alt, E., Wirtzfeld, A., Klein, G.: Häodynamische Ergebnisse bei ventrikulärer und physiologischer Stimulation, *Herz Kreislauf* 2: 31 (1983)
- [57] Pehrsson, S.K., Hedman, A., Hjemdahl, P., Nordlander, R., Aström, H.: Myocardial oxygen uptake and sympathetic activity - A comparison between fixed rate ventricular pacing (VVI), atrial synchronous (VAT) and rate responsive QT sensing (TX) pacing, *PACE* 10: 1224 (1987)
- [58] Vogt, P., Goy, J.J., Kuhn, M., Leuenberger, P., Sigwart, Kappenberger, L.: Single versus double chamber rate responsive pacing: comparison by cardiopulmonary exercise testing, *PACE* 11 (Suppl.): 797 (1988)
- [59] Haltern, G., Sigmund, M., Ochs, G., Kempa, L., Firnich, G., Hanrath, P.: Effect of different upper rates on exercise capacity in chronic rate responsive pacing, *PACE* 16, Part II, Abstract 329 : 1194 (1993)

- [60] Nordlander, R., Hedman, A.: Hemodynamics and exercise capacity during pacemaker stimulation, *Herz* 16 : 149 (1991)
- [61] Wasserman, K., Beaver, W.L., Whipp, B.J.: Gas exchange theory and the lactic acidosis (anaerobic) threshold, *Circulation* 81, Suppl. II : 14 (1990)
- [62] Karlöf, I.: Hemodynamic effect of atrial triggered versus fixed rate pacing at rest and during exercise in complete heart block, *Acta med. scand.* 197 : 195 (1975)
- [63] Kruse, I., Arnman, K., Conradson, T.-B., Ryden, L.: A comparison of the acute and long-term hemodynamic effects of ventricular inhibited and atrial synchronous ventricular inhibited pacing, *Circulation* 65 : 846 (1982)
- [64] Pehrsson, S.K., Aström, H.: Left ventricular function after long-term treatment with ventricular inhibited compared to atrial triggered ventricular pacing, *Acta med. scand.* 214 : 295 (1983)
- [65] Nordlander, R., Pehrsson, S.K., Aström, H., Karlsson, J.: Myocardial demands of atrial triggered versus fixed-rate ventricular pacing in patients with complete heart block, *PACE* 10 : 1154 (1987)
- [66] Pehrsson, S.K.: Influence of heart rate and atrioventricular synchronization on maximal work tolerance in patients treated with artificial pacemakers, *Acta med. scand.* 214 : 311 (1983)
- [67] Sigmund, M., Haltern, G., Firmich, G., Reupcke, C., Hanrath, P.: Belastbarkeit im Langzeitversuch. VVI versus DDD bzw. VVIR ("QT"), *Herzschrittmacher und Elektrophysiologie* 2, 4 : 16 (1991)
- [68] Yashar, J.J., Kitzes, D.L., Arif, M., Carleton, R.A., Goldberg, M., Burnard, R.J., Weyman, A.K., Yashar, J.: Atrioventricular sequential pacemakers : Indications, complications and long-term follow-up, *Ann. Thorac. Surg.* 29, 1 : 91 (1980)
- [69] Frielingsdorf, J., Dür, P., Gerber, A.E., Vuilliomenet, A., Bertel, O.: Physical work capacity with rate responsive ventricular pacing (VVIR) versus dual chamber pacing (DDD) in patients with normal and diminished left ventricular function, *Int. J. Cardiol.* 49 : 239 (1995)
- [70] Chu-Pak, L., Cheuk-Kit, W., Wing-Hung, L., Wen-Xiu, L.: Superior cardiac hemodynamics of atrioventricular synchrony over rate responsive pacing at submaximal exercise: Observations in activity sensing DDDR pacemakers, *PACE* 13 : 1832 (1990)
- [71] Kristensson, B.-E., Arnman, K., Ryden, L.: The hemodynamic importance of atrioventricular synchrony and rate increase at rest and during exercise, *Eur Heart J.* 6 : 773 (1985)
- [72] French, W.J., Haskell, R.J., Wesley, G.W., Florio, J.: Physiological benefits of a pacemaker with dual chamber pacing at low heart rates and single chamber rate responsive pacing during exercise, *PACE* 11 : 1840 (1988)

- [73] Greenberg, B., Chatterjee, K., Parmley, W.W., Werner, J.A., Holly, A.N.: The influence of left ventricular filling pressure on atrial contribution to cardiac output, *Am. Heart J.* 98, 6 : 742 (1979)
- [74] Reynolds, D.W., Wilson, M.F., Burow, R.D., Schaefer, C.F., Lazzara, R., Thadani, U.: Hemodynamic evaluation of atrioventricular sequential versus ventricular pacing in patients with normal and poor ventricular function at variable heart rates and posture, *PACE* 6: A-80 (1983)
- [75] Occhetta, E., Piccinino, C., Francalacci, G., Magnani, A., Bolognese, L., Devecchi, P., Rognoni, G., Rossi, P.: Lack of influence of atrioventricular delay on stroke volume at rest in patients with complete atrioventricular block and dual chamber pacing, *PACE* 13 : 916 (1990)
- [76] Goldreyer, B.: Physiologic pacing : The role of AV synchrony, *PACE* 5: 613 (1982)
- [77] Barrington, W.W., Windle, J.R., Easley, A.R.jr., Rundlett, R., Eisenger, G.: Clinical comparison of acute single to dual chamber pacing in chronotropically incompetent patients with left ventricular dysfunction, *PACE* 18 : 433 (1995)
- [78] Frielingsdorf, J., Gerber, A.E., Hess, O.M.: Importance of maintained atrioventricular synchrony in patients with pacemakers, *Eur Heart J.* 15 : 1431 (1994)
- [79] Frielingsdorf, J., Gerber, A.E., Dür, 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 (1994)
- [80] Ausubel, K., Steingart, R.M., Shimshi, M., Klementowicz, P., Furman, S.: Maintenance of exercise stroke volume during ventricular versus atrial synchronous pacing : role of contractility, *Circulation* 72, 5 : 1037 (1985)
- [81] Linde-Edelstam, C., Hjemdahl, P., Pehrsson, S.K., Aström, H., Nordlander, R.: Is DDD pacing superior to VVIR ? A study on cardiac sympathetic nerve activity and myocardial oxygen consumption at rest and during exercise, *PACE* 15 : 425 (1992)
- [82] Pehrsson, S.K., Hjemdahl, P., Nordlander, R., Aström, H.: A comparison of sympathoadrenal activity and cardiac performance at rest and during exercise in patients with ventricular demand or atrial synchronous pacing, *Br. Heart J.* 60 : 212, (1988)
- [83] Faerstrand, S., Ohm, O.J.: AV-valvular function during longterm dual chamber pacing (DDD) and activity sensing rate responsive ventricular pacing (RRP), Abstract, *PACE* 10 : 419 (1987)
- [84] Weiss, W.: Hämodynamische Betrachtungen über den Stellenwert des Vorhofbeitrages im Rahmen einer permanenten elektrischen Stimulation des Herzens, *Herzschrittmacher* 12 : 53 (1992)

- [85] Van Erckelenz, F., Sigmund, M., Reupcke, Ch., Niewind, P., Hanrath, P.: Einfluß einer unterschiedlichen Programmierung des AV-Intervalls auf die maximale und submaximale Belastbarkeit bei DDD-Schrittmacher-Patienten während Fahrradergospirometrie, *Herzschrittmacher und Elektrophysiologie* 3 : 110 (1992)
- [86] Braunwald, E., Frahm, C.J.: Studies on Starling's law of the heart, IV. Observations on the hemodynamic functions of the left atrium in man, *Circulation* 24 : 633 (1961)
- [87] Ritter, Ph., Vai, F., Bonnet, J.L., Pioger, G., Occhetto, E., Rognoni, G., Aina, F., Rossi, P., Toselli, T., Percoco, G.F., Pradella, A., Antonioli, G.E., Kutalek, S.P., Harper, G.R., Goy, J.J., Vogt, P., Kappenberger, L.: Ein frequenzabhängiges atrioventrikuläres Intervall verbessert die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit von Patienten mit einem Zweikammerschrittmacher bei komplettem AV-Block, *Herzschrittmacher* 12 : 96 (1992)
- [88] Ritter, P., Mabo, P., Cazeau, S., Varin, C., Kermarrec, A., Leclercq, C., Berder, V., Daubert, C.: Benefits of automatic atrio-ventricular delay function in dual-chamber pacing, *Herzschrittmacher und Elektrophysiologie* 3 : 141 (1992)
- [89] Rossi, P., Prando, M.D., Occhetto, E., Aina, F., Rognoni, G., Magnani, A.: Influence of heart rate on anaerobic threshold, *Adv. Cardiol.* 35 : 108 (1986)
- [90] Treese, N., Coutinho, M., Stegmaier, A., Meyer, J.: Optimierung frequenzvarialer Schrittmachersysteme durch Spiroergometrie, *Herzschrittmacher und Elektrophysiologie* 1 :13 (1990)
- [91] Treese, N., Mac Carter, D., Akbulut, O., Coutinho, M., Baez, M., Liebrich, A., Meyer, J.: Ventilation and heart rate response during exercise in normals : Relevance for rate variable pacing, *PACE* 16 : 1693 (1993)
- [92] Astrand, P.O., Cuddy, T.E., Saltin, B., Stenberg, J.: Cardiac output during submaximal and maximal work, *J. Appl. Physiol.* 19 : 268 (1964)
- [93] Mulieri, L.A., Hasenfuss, G., Leavitt, B., Allen, P.D., Alpert, N.R.: Altered myocardial force-frequency relation in human heart failure, *Circulation* 85 : 1743 (1992)
- [94] Feldman, M.D., Alderman, J.D., Aroesty, J.M., Royal, H.D., Ferguson, J.J., Owen, R.M., Grossman, W., Mac Kay, R.G.: Depression of systolic and diastolic myocardial reserve during atrial pacing tachycardia in patients with dilated cardiomyopathy, *J. Clin. Invest.* 82 : 1661 (1988)
- [95] Treese, N., Jungfleisch, S., Rhein, S., Nixdorf, U., Geeren, M., Pop, T., Meyer, J.: Cardiopulmonary exercise : A new approach for control of rate responsive pacing, Abstract, *PACE* 11 : 847 (1988)
- [96] Weber, K.T., Janicki, J.S.: Cardiopulmonary exercise testing for evaluation of chronic cardiac failure, *Am. J. Cardiol.* 55 : 22A (1985)

- [97] Weber, K.T., Kinasewitz, G.T., Janicki, J.S., Fishman, A.P.: Oxygen utilization and ventilation during exercise in patients with chronic cardiac failure, *Circulation* 65 :1213 (1982)
- [98] Matsumura, N., Nishijima, H., Kojima, S., Hashimoto, F., Minami, M., Yasuda, H.: Determination of anaerobic threshold for assessment of functional state in patients with chronic heart failure, *Circulation* 68 : 360 (1983)
- [99] Itoh, H., Taniguchi, K., Koike, A., Doi, M.: Evaluation of severity of heart failure using ventilatory gas analysis, *Circulation* 81, Suppl. II : 31 (1990)
- [100] Hofgärtner, F., Maier, B., Eisele, R., Hauber, J., Sigel, H.: Schrittmachertherapie beim Syndrom des kranken Sinusknotens, *Dtsch.med.Wschr.* 119 : 1683 (1994)
- [101] Linde-Edelstam, C., Gullberg, B., Norlander, R., Pehrsson, S.K., Rosenqvist, M., Ryden, L.: Longevity in Patients With High Degree Atrioventricular Block Paced in the Atrial Synchronous or the Fixed Rate Ventricular Inhibited Mode, *PACE* 15: 304 (1992)
- [102] Erbel, R., Schweizer, P., Krebs, W., Langen, H.-J., Meyer, J., Effert, S.: Effects of Heart Rate Changes on Left Ventricular Volume and Ejection Fraction : A 2-Dimensional Echocardiographic Study, *Am.J.Cardiol.* 53 : 590 (1984)
- [103] Erbel, R., Schweizer, P., Lambertz, H., Langen, H.-J., Meyer, J., Effert, S.: Einfluß der Herzfrequenz auf die Volumina und die Ejektionsfraktion des linken Ventrikels - eine zweidimensionale echokardiographische Studie, *Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med.* 88 : 201 (1982)
- [104] Ricci, D.R., Orlick, A.E., Alderman, E.L., Ingels, N.B., Daughters, G.T., Stinson, E.B.: Influence of Heart Rate on Left Ventricular Ejection Fraction in Human Beings, *Am.J.Cardiol.*, 44 : 447 (1979)
- [105] Narahara, K.A., Blettel, M.L.: Effect of Rate on Left Ventricular Volumes and Ejection Fraction During Chronic Ventricular Pacing, *Circulation* 67 : 323 (1983)
- [106] Van Erckelens, F., Sigmund, M., Hanrath, P.: Vorhofflimmern bei Schrittmachertherapie wegen AV-Block III°. Untersuchungen an Patienten mit VVI-, VVIR- und DDD-Schrittmachern, *Herzschr.Elektrophys.* 2 : 63 (1991)
- [107] Winter, U.J., Lemke, B.: Praktische Hinweise zur Einstellung eines individuell optimalen AV-Verzögerungsintervalls bei Zweikammer-Schrittmachern in Ruhe und bei körperlicher Belastung, *Herzschr.Elektrophys.* 3 : 134 (1992)
- [108] Schwinger, R.H.G., Böhm, M., Müller-Ehmsen, J., Uhlmann, R., Schmidt, U., Stäblein, A., Überfuhr, P., Kreuzer, E., Reichart, B., Eissner, H.J., Erdmann, E. : Effect of Inotropic Stimulation on the Negative Force Frequency Relationship in the Failing Human Heart, *Circulation* 88 : 2267 (1993)
- [109] Classen, M., Diehl, V., Kochsiek, K.: *Innere Medizin*, 3. Auflage 1994, Urban & Schwarzenberg-Verlag, München

- [110] Gregoratos, G. et al.: ACC/AHA Guidelines for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices : Executive Summary, *Circulation* 97:1325 (1998)
- [111] Andersson, B., Strömblad, S.-O., Lomsky, M., Waagstein, F.: Heart rate dependency of cardiac performance in heart failure patients treated with metoprolol, *Eur. Heart J.* 20:575 (1999)
- [112] Bavendiek, U., Brixius, K., Münch, G., Zobel, C., Müller-Ehmsen, J., Schwinger, R.H.G.: Effect of inotropic interventions on the force-frequency relation in the human heart, *Basic Research in Cardiology* 93/7:s076 (Abstract) / (1998)
- [113] Bhargava, V. et al.: Loss of Adrenergic Control of the Force-Frequency Relation in Heart Failure Secondary to Idiopathic or Ischemic Cardiomyopathy, *Am. J. Cardiol.* 81:1130 (1998)
- [114] Hidetsugu Asanoi et al.: Altered Inotropic and Lusitropic Responses to Heart Rate in Conscious Dogs with Tachycardia-induced Heart Failure, *JACC* 27/3: 728 (1996)
- [115] Davies, C.H. et al.: Reduced Contraction and Altered Frequency Response of Isolated Ventricular Myocytes From Patients With Heart Failure, *Circulation* 92:2540 (1995)
- [116] Eising, G.P. et al.: Force-frequency relations during heart failure in pigs, *Am. J. Physiol.* 267:H2516 (1994)
- [117] Hasenfuss, G. et al.: Influence of the force-frequency relationship on hemodynamics and left ventricular function in patients with non-failing hearts and in patients with dilated cardiomyopathy, *Eur. Heart J.* 15:164 (1994)
- [118] Bowditch, H.P.: Über die Eigenthümlichkeiten der Reizbarkeit, welche die Muskelfasern des Herzens zeigen, *Ber. Sachs. Ges. (Akad.) Wiss.* 23:652 (1871)

## **Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Martin Sigmund für die sowohl fachlich kompetente, als auch persönlich sehr engagierte Betreuung dieser Arbeit.

Ebenso möchte ich mich bei Herrn Dr. med. Stefan Krüger für die gute Unterstützung bei der Planung und Durchführung der Untersuchungen sowie der Auswertung der erhobenen Daten und bei Herrn Günther Firnich für die tatkräftige Hilfe bei der praktischen Durchführung der Versuche und der Datenverarbeitung bedanken.

Desweiteren gilt mein Dank den Mitarbeitern der Medizinischen Klinik I des Universitätsklinikums der RWTH-Aachen für die Unterstützung bei den im Rahmen der Studie erforderlichen Untersuchungen, der Abteilung für Medizinische Statistik der RWTH-Aachen für die statistische Beratung und allen Patienten, die diese Arbeit durch ihre freiwillige Teilnahme an der Studie ermöglichten.

## Lebenslauf

### • Persönliche Daten

Name, Vorname	Hermanns, Elvira Maria
Geburtsdatum	31. August 1970
Geburtsort	Erkelenz
Staatsangehörigkeit	deutsch
Familienstand	ledig

### • Schulbildung

1977 - 1981	Katholische Grundschule in Heinsberg
1981 - 1990	Kreisgymnasium in Heinsberg
1990	Abitur

### • Hochschulstudium

10/1990 - 9/1996	Medizinstudium an der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen
9/1992	Ärztliche Vorprüfung
3/1994	1. Staatsexamen
9/1996	2. Staatsexamen
10/1996 - 10/1997	Praktisches Jahr im Marienhospital Aachen Wahlfach : Anaesthesie
11/1997	3. Staatsexamen

### • Berufstätigkeit

12/1997 - 6/1999	Ärztin im Praktikum im Krankenhaus Bethanien / Moers, Medizinische Klinik I (Gastroenterologie, Hepatologie, Diabetologie und Onkologie) und Medizinische Klinik III (Pulmologie, Allergologie und Schlaflabor)
seit 6/1999	Assistenzärztin für Innere Medizin im Krankenhaus Bethanien / Moers, Medizinische Klinik II (Kardiologie, Angiologie, internistische Intensivstation)