

DEUTSCHES HERZZENTRUM MÜNCHEN
KLINIK AN DER TECHNISCHEN UNIVERSITÄT MÜNCHEN
KLINIK FÜR HERZ- UND KREISLAUFERKRANKUNGEN
(DIREKTOR: PROF. DR. MED. HERIBERT SCHUNKERT)

Auswirkung von Schrittmachersonden mit aktiver und passiver Fixierung auf die Freisetzung von high-sensitive Troponin T

Patrick Andreas Blažek

**Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen
Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines**

Doktors der Medizin (Dr. med.)

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Christof Kolb
2. Prof. Dr. Karl-Ludwig Laugwitz

Die Dissertation wurde am 23/08/2016 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 14/07/2017 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	5
Tabellenverzeichnis	6
Abbildungsverzeichnis	7
1 Einleitung.....	8
1.1 Geschichte der Herzschrittmacher	8
1.2 Indikationen für eine Herzschrittmachertherapie	10
1.3 Herzschrittmacherelektroden	11
1.3.1 Elektrodenfixierung im Myokard	11
1.3.2 Myokardschädigung bei der Sondenimplantation.....	12
1.3.3 Vergleich der Eigenschaften aktiv und passiv fixierender Schrittmacherelektroden	13
1.4 Ziele	14
2 Methoden.....	15
2.1 Studiendesign	15
2.2 Patienteneinschluss.....	15
2.3 Datengewinnung und -erfassung	17
2.4 Statistik.....	18
2.4.1 Fallzahlabeschätzung	18
2.4.2 Statistische Analysemethoden.....	19
3 Ergebnisse.....	20
3.1 Daten der Gesamtgruppe	20
3.1.1 Basisdaten der Gesamtgruppe.....	20
3.1.2 Follow-Up-Zeitraum	20
3.2 Vergleich aktiv und passiv fixierender Ventrikel­elektroden	21
3.2.1 Basisdaten der Gruppen mit aktiv und passiv fixierenden Ventrikel­elektroden	21
3.2.2 Absolute high-sensitive Troponin T-Werte vor und nach der Implantation.....	24
3.2.3 Differenz der high-sensitive Troponin T-Werte vor und nach der Implantation.....	26
3.2.4 Möglicher Einfluss des ventrikulären Sondendiameters auf die gemessene high-sensitive Troponin T-Differenz	27
3.2.5 Elektrische Stimulationsparameter bei der Implantation	28
3.2.6 Elektrische Stimulationsparameter beim 3-Monats-Follow-Up	29
3.2.7 Elektrodenassoziierte Komplikationen	29
3.3 Vergleich von Ein- und Zweikammerschrittmachern.....	30
3.3.1 Basisdaten der Gruppen mit Ein- und Zweikammerschrittmachern ...	30

3.3.2	Absolute high-sensitive Troponin T-Werte vor und nach der Implantation.....	34
3.3.3	Differenz der high-sensitive Troponin T-Werte vor und nach der Implantation.....	35
3.3.4	Möglicher Einfluss des ventrikulären Sondendiameters auf die gemessene high-sensitive Troponin T-Differenz	37
4	Diskussion.....	38
4.1	Studiendesign	38
4.2	Patientenkollektive und Beobachtungszeitraum	40
4.2.1	Gesamtkollektiv.....	40
4.2.2	Kollektive mit aktiv und passiv fixierenden Ventrikel Elektroden	40
4.2.3	Kollektive mit Ein- und Zweikammerschrittmachern	41
4.3	Beobachtete Änderungen von high-sensitive Troponin T nach der Implantation	42
4.3.1	High-sensitive Troponin T-Werte der Gruppen mit aktiv und passiv fixierenden Ventrikel Elektroden.....	42
4.3.2	High-sensitive Troponin T-Werte der Gruppen mit Ein- und Zweikammerschrittmachern.....	43
4.3.3	Möglicher Einfluss des Elektrodendiameters auf die freigesetzte Troponin T-Menge	44
4.3.4	Anteil der Patienten mit Troponin T-Werten über dem Cut-Off für einen akuten Myokardinfarkt	45
4.4	Elektrische Stimulationsparameter	46
4.5	Elektrodenassoziierte Morbidität.....	48
4.6	Limitationen.....	49
5	Schlussfolgerungen	51
6	Zusammenfassung	52
7	Literaturverzeichnis.....	55
8	Eigene Veröffentlichungen	62
9	Danksagung	63

Abkürzungsverzeichnis

ACS	Akutes Koronarsyndrom
AMI	Akuter Myokardinfarkt
AV	Atrioventrikulär
BPEG	British Pacing and Electrophysiology Group
CK	Kreatinkinase
CK-MB	Kreatinkinase (Untereinheit MB)
CoI	Current of Injury
CRF	Case Report Form
DDD	Schrittmachermodus (Dual-Dual-Dual)
Dt.	Deutsch
EKG	Elektrokardiogramm
hsTnT	High-sensitive Troponin T
ICD	Implantierbarer Cardioverter-Defibrillator
IQR	Interquartile Range (Interquartilsabstand)
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
NASPE	North American Society of Pacing and Electrophysiology
OP	Operation
PAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
RVOT	Right-Ventricular-Outflowtract (Rechts-Ventrikulärer-Ausflusstrakt)
VVI	Schrittmachermodus (Ventrikel-Ventrikel-Inhibiert)
Z.n.	Zustand nach

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Schrittmacherindikationen in Deutschland 2013	11
Tabelle 2: Ein- und Ausschlusskriterien	17
Tabelle 3: Basisdaten der Patienten in den Gruppen mit aktiv und passiv fixierenden Ventrikelelektroden (Median und IQR)	21
Tabelle 4: Schrittmacherindikationen in den Gruppen mit aktiv und passiv fixierenden Ventrikelelektroden	22
Tabelle 5: Grunderkrankungen und kardiovaskuläre Risikofaktoren in den Gruppen mit aktiv und passiv fixierenden Ventrikelelektroden	22
Tabelle 6: Sondendiameter in den Gruppen mit aktiv und passiv fixierenden Ventrikelelektroden	23
Tabelle 7: Operationsdaten in den Gruppen mit aktiv und passiv fixierenden Ventrikelelektroden (Median und IQR)	24
Tabelle 8: High-sensitive Troponin T-Differenz in den Gruppen mit aktiv und passiv fixierenden Ventrikelelektroden aufgeteilt nach ventrikulärem Sondendiameter (Median und IQR)	28
Tabelle 9: Elektrische Stimulationsparameter in den Gruppen mit aktiv und passiv fixierenden Ventrikelelektroden bei der Implantation (Median und IQR)	28
Tabelle 10: Elektrische Stimulationsparameter in den Gruppen mit aktiv und passiv fixierenden Ventrikelelektroden beim Follow-Up (Median und IQR)	29
Tabelle 11: Übersicht über die elektrodenassoziierten Komplikationen in den Gruppen mit aktiv und passiv fixierenden Ventrikelelektroden	30
Tabelle 12: Basisdaten der Patienten in den Gruppen mit Ein- und Zweikammerschrittmachern (Median und IQR)	31
Tabelle 13: Schrittmacherindikationen in den Gruppen mit Ein- und Zweikammerschrittmachern	31
Tabelle 14: Grunderkrankungen und kardiovaskuläre Risikofaktoren in den Gruppen mit Ein- und Zweikammerschrittmachern	32
Tabelle 15: Sondendiameter in den Gruppen mit Ein- und Zweikammerschrittmachern	33
Tabelle 16: Operationsdaten in den Gruppen mit Ein- und Zweikammerschrittmachern	33
Tabelle 17: High-sensitive Troponin T-Differenz in den Gruppen mit Ein- und Zweikammerschrittmachern aufgeteilt nach ventrikulärem Sondendiameter	37

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Beispiel für eine passiv fixierende Ankerelektrode (links) und eine aktiv fixierende Schraubelektrode (rechts)	12
Abbildung 2: Absolute high-sensitive Troponin T-Werte nach der Operation in den Gruppen mit aktiv und passiv fixierenden Ventrikelektroden.....	25
Abbildung 3: High-sensitive Troponin T-Differenz in den Gruppen mit aktiv und passiv fixierenden Ventrikelektroden.	26
Abbildung 4: Absolute high-sensitive Troponin T-Werte nach der Operation in den Gruppen mit Ein- und Zweikammerschrittmachern.....	34
Abbildung 5: High-sensitive Troponin T-Differenz in den Gruppen mit Ein- und Zweikammerschrittmachern.....	36

1 Einleitung

Die Implantation eines künstlichen Herzschrittmachers ist für viele Menschen mit Herzrhythmusstörungen eine lebensrettende Maßnahme. Um eine adäquate Funktion zu gewährleisten, die für den Patienten essenziell ist, müssen alle Bestandteile des Schrittmachers gut zusammenarbeiten und einwandfrei funktionieren. Ein besonders kritisches Bauteil, das häufig von Komplikationen betroffen ist, stellen die Schrittmachersonden dar. In den letzten Jahren wurden in Deutschland über 60% der Revisionsoperationen auf Grund von Sondenproblemen durchgeführt. Die Sondendislokation ist dabei die häufigste Komplikation (Markewitz 2015). Eine stabile Befestigung der Elektroden im Myokard ist daher von besonderer Bedeutung. Hierfür haben sich fast ausschließlich Befestigungen mittels Schrauben zur aktiven Fixierung sowie mittels Ankern zur passiven Fixierung etabliert (Lemke et al. 2005; Morschhäuser & Fischer 2013).

Die Befestigung aktiver Elektroden im Myokard wird über Schrauben an der Sondenspitze sichergestellt, die bei der Implantation in den Herzmuskel geschraubt werden. Passive Elektroden werden mit Hilfe eines Ankers in den Trabekeln des Herzens verankert. Die Elektrodentypen besitzen jeweils eigene spezifische Vor- und Nachteile, setzen bei der Implantation am Herzen aber beide einen gewissen myokardialen Schaden. Aktuell ist es stark von der Präferenz des Operateurs abhängig, ob ein Patient mit einer Schraub- oder Ankerelektrode versorgt wird, da sich die Vor- und Nachteile der beiden Elektrodentypen ausgleichen und insbesondere bei der Reizschwelle, die zur suffizienten Erregung des Herzens nötig ist, keine klinisch relevanten Unterschiede bestehen (Crossley et al. 1995; Schuchert 2001). Eine möglichst atraumatische Implantation kann daher ein entscheidendes Argument bei der Sondenwahl darstellen. Allgemein wird davon ausgegangen, dass passive Elektroden bei der Implantation einen geringeren Schaden am Herzen verursachen. Für diese Annahme gibt es bisher allerdings keine Evidenz in Form einer größeren prospektiv randomisierten Studie.

1.1 Geschichte der Herzschrittmacher

Die Geschichte externer Herzschrittmacher begann bereits in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts als Mark Lidwill 1929 mit seiner Erfindung das Herz eines Kindes, das mit einem Herzstillstand geboren wurde, erfolgreich zum Schlagen brachte. Er stimulierte das Herz dabei mit elektrischen Impulsen über eine in den Ventrikel eingebrachte Nadel und veröffentlichte seine Erkenntnisse ein Jahr später (Lidwill 1930). Zu etwa der gleichen Zeit arbeitet auch Albert Hyman an einer eigenen Schrittmachkonstruktion, die durch eine Handkurbel mit Federzug betrieben wurde. Er bezeichnete seine Erfindung 1932 als „artificial pacemaker“ (Hyman 1932) (dt.: künstlicher Schrittmacher) und prägte damit maßgeblich den bis heute gebräuchlichen Begriff.

Da das Interesse an Lidwills und Hymans Entdeckungen zur damaligen Zeit allerdings eher gering war und deren klinischer Nutzen bezweifelt wurde (Jeffrey 1992; Nelson 1993), dauerte es weitere 18 Jahre bis Wilfred Bigelow und John Callaghan 1950 in Kooperation mit John Hopps einen elektrisch betriebenen Herzschrittmacher bei Tierexperimenten einsetzten. Die Stimulation erfolgte dabei bei geöffnetem Brustkorb durch Elektroden, die extern am Herzen angebracht wurden (Bigelow et al. 1950), beziehungsweise unter anderem über einen transvenös in den Vorhof eingebrachten Katheter (Callaghan & Bigelow 1951). Durch die Arbeit von Bigelow, Callaghan und Hopps inspiriert, stellte Paul Zoll 1952 einen eigens entwickelten Herzschrittmacher vor, mit dessen Hilfe er erstmals, analog zur heutigen Indikation, einen menschlichen Patienten behandelte, der an Adams-Stokes-Anfällen litt. Die Stimulation erfolgte dabei nicht-invasiv über Nadelelektroden, die subkutan platziert wurden (Zoll 1952). In späteren Versuchen wurden an der Brustwand befestigte Elektroden verwendet (Zoll et al. 1954).

In den kommenden Jahren erhielten Schrittmacher immer mehr Aufmerksamkeit und die Forschung schritt schnell voran. Leatham et al. berichteten 1956 erstmals über einen Schrittmacher, der nur dann einen Impuls abgab, wenn kein intrinsischer QRS-Komplex erkannt wurde (Leatham et al. 1956). Diese Idee markierte den Anfang moderner Herzschrittmacher, die auf den Herzschlag des Patienten reagierten und synchronisiert wurden.

Während Schrittmacher in den Anfangsjahren meist sehr groß und unhandlich waren, wurden sie Ende der 50er Jahre durch mehrere Innovationen zum mobilen Einsatz weiterentwickelt. 1957 entwickelten Weirich und Lillehei eine Technik, bei der sie die Schrittmacherelektroden direkt myokardial platzierten und durch die Haut ausleiteten (Weirich et al. 1958). Im gleichen Jahr konnte Earl E. Bakken den ersten batteriebetriebenen Schrittmacher konstruieren, der durch Lillehei in der klinischen Praxis Verwendung fand (Lillehei et al. 1960). Nachdem Schrittmacher bis zu diesem Zeitpunkt stets extern am Körper befestigt wurden, gelang Åke Senning im Oktober 1958 die erste Schrittmacherimplantation eines von Rune Elmqvist entwickelten Geräts, das allerdings nur sehr kurz funktionierte (Larsson et al. 2003). Erst durch Wilson Greatbatchs Erfindung einer Schaltung, die das menschliche Herz durch intermittierende Pulse dauerhaft stimulieren konnte (Greatbatch 1984), und die Erfindung bipolarer Elektroden durch Samuel Hunter und Norman Roth (Furman 2003), konnten William Chardack und Andrew Gage 1960 die erste erfolgreiche Implantation eines permanenten Herzschrittmachers zur Langzeitbehandlung eines Patienten durchführen (Chardack et al. 1960).

Lange Zeit waren die Elektroden der große Schwachpunkt künstlicher Schrittmacher. Während die in der Anfangszeit verwendeten, oberflächlichen Elektroden durch die hohe Energie, die zur Stimulation benötigt wurde, oft zu Verbrennungen und somit Schmerzen bei den Patienten führten (Nelson 1993),

konnte mit myokardialen Elektroden zu Beginn keine stabile Reizschwelle über einen längeren Zeitraum erzielt werden (Greatbatch & Holmes 1991). Auch die Implantation der Elektroden stellte ein großes Problem dar, da sie nur mit einer kompletten Thorakotomie durchgeführt werden konnte. Nachdem Seymour Furman 1958 eine Technik zur transvenösen Insertion der Schrittmacherelektroden entwickelte (Furman & Robinson 1958), die in den kommenden Jahren ausgebaut wurde und sich nach und nach verbreitete, konnten Herzschrittmacher auch ohne die Eröffnung des Brustkorbs implantiert werden (Greatbatch & Holmes 1991). Im Laufe der 70er Jahre folgte ein weiterer Meilenstein in der Entwicklung transvenöser Schrittmacherelektroden: Die Erfindung von Ankern zur Fixierung der Sonden im Herzen, durch die das Problem der bis dahin sehr häufigen Dislokation der Elektroden stark reduziert werden konnte (Holmes Jr et al. 1979; Mond & Slocan 1980; Painter et al. 1979). Kurze Zeit später berichteten Timmis et al. (Timmis et al. 1977) und Bisping und Rupp (Bisping & Rupp 1977) von eigenen Elektroden, die mit einer Schraube am distalen Ende versehen waren und somit ebenfalls eine sichere Verankerung im Endomyokard gewährleisteten. Auch die Einführung steroidbeschichteter Elektroden um 1980, die die Entzündungsreaktion des Myokards und somit den Anstieg der Reizschwelle nach der Implantation reduzierten, stellte eine wichtige Neuerung dar (Stokes et al. 1983; Timmis et al. 1983).

Seit der Einführung der Schrittmacher haben sich diese stetig weiterentwickelt und die Zahl an Implantationen und Patienten, die mit einem Schrittmacher leben, ist deutlich gestiegen. Im Jahr 2013 wurden allein in Deutschland 75.575 Neuimplantationen durchgeführt (Markewitz 2015). Schrittmacher sind dabei zu modernen Geräten geworden, die nur wenige Zentimeter groß sind und einem Patienten problemlos viele Jahre ohne Revisionen erhalten bleiben können.

1.2 Indikationen für eine Herzschrittmachertherapie

Während Schrittmacher in der Anfangszeit fast ausschließlich zur Behandlung des Herzstillstandes eingesetzt wurden, besitzen sie heute ein breites Spektrum an Indikationen. Die mit Abstand häufigsten Indikationen sind (Markewitz 2015):

- Reizleitungs- / AV-Blockaden
- Sinusknotenerkrankungen
- Vorhofflimmern mit bradykarder Kammeraktion

Die Häufigkeit der einzelnen Indikationen im Jahr 2013 kann Tabelle 1 entnommen werden (Markewitz 2015).

Tabelle 1: Schrittmacherindikationen in Deutschland 2013

AV-Block (II° & III°)	30.585
Sinusknotenerkrankung	28.307
Vorhofflimmern mit bradykarder Kammeraktion	12.535
Sonstige	4.148
Gesamt	75.575

(AV-Block = Atrioventrikulärer Block)

Die Therapieziele reichen dabei von einer rein symptomatischen Behandlung bis zur signifikanten Lebenszeitverlängerung. Patienten mit symptomatischem Sinusknotensyndrom erhalten beispielsweise keinen Vorteil hinsichtlich Ihrer Überlebenszeit (Shaw et al. 1980), wohl aber hinsichtlich der bestehenden Symptomatik wie möglicher Synkopen (Alboni et al. 1997; Breivik et al. 1979), wodurch auch die Anzahl an Begleitverletzungen gesenkt wird. Im Gegensatz dazu ist die Überlebenszeit nach Schrittmacherimplantation für Patienten, die an einem kongenitalen AV-Block leiden, signifikant erhöht (Michaelsson et al. 1995).

1.3 Herzschrittmacherelektroden

1.3.1 Elektrodenfixierung im Myokard

Schrittmacherelektroden stellen schon immer ein kritisches Bauteil dar, das oft von Komplikationen betroffen ist. Im Jahr 2013 wurden 62,7% der Revisionen in Deutschland auf Grund von Sondenproblemen durchgeführt, wobei die Dislokation der Sonden das häufigste Problem darstellte (Markewitz 2015). Es leuchtet daher ein, dass bei der Implantation besonderes Augenmerk auf eine stabile Fixierung der Elektroden im Herzen gelegt werden muss.

Die Sonden können dabei grundsätzlich auf verschiedene Art und Weise im Myokard befestigt werden:

- **Aktive Fixierung:** Fixierung der Sonde (meist) mithilfe einer Schraube
- **Passive Fixierung:** Fixierung der Sonde mithilfe eines Ankers
- **Keine Fixierung**

Abbildung 1 zeigt ein Beispiel für eine passiv und eine aktiv fixierende Elektrode.

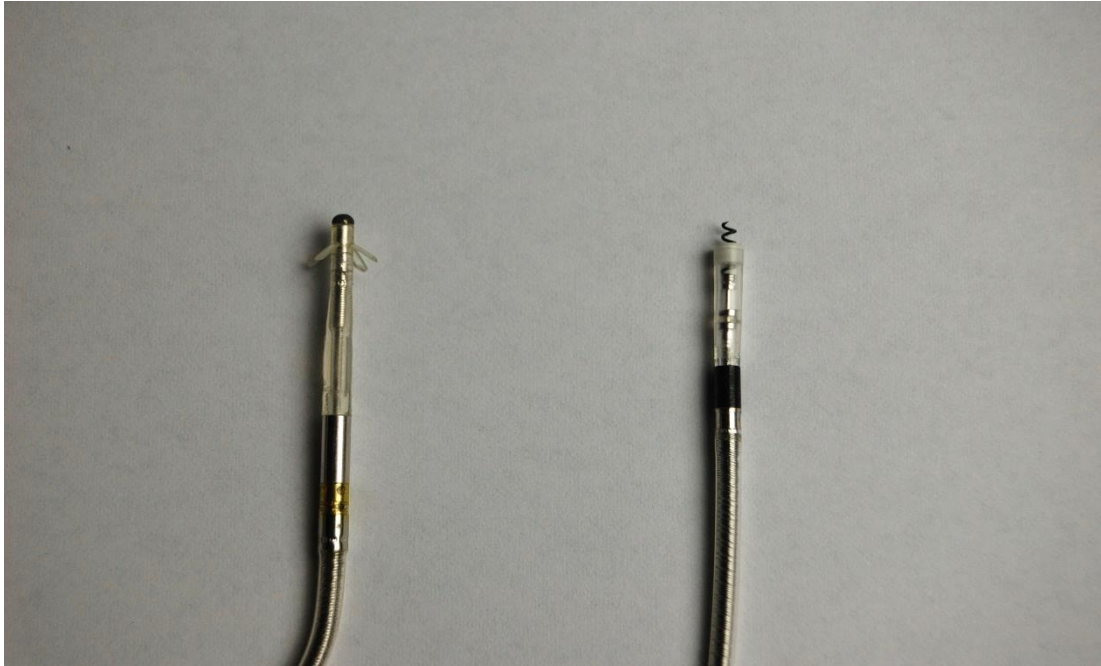


Abbildung 1: Beispiel für eine passiv fixierende Anker Elektrode (links) und eine aktiv fixierende Schraubelektrode (rechts)

Während 2013 in Deutschland im Ventrikel bei der Implantation zu 63,1% aktive Elektroden verwendet wurden, kamen passive Elektroden in 36,4% der Fälle zum Einsatz. Im Vorhof wurden mit 96,0% vorwiegend aktiv fixierende Elektroden implantiert. Elektroden ohne Fixierung fanden in der Praxis nahezu keine Verwendung mehr (Markewitz 2015).

Schrittmachersonden können an nahezu jeder denkbaren Stelle des Myokards implantiert werden, wobei sich für passive Sonden einige Einschränkungen ergeben, die in Kapitel 1.3.3 erläutert werden. Der bevorzugte Ort für die Befestigung der Schrittmachersonden liegt im rechtsventrikulären Apex.

1.3.2 Myokardschädigung bei der Sondenimplantation

Sowohl aktive als auch passive Elektroden verursachen bei der Implantation einen geringen Schaden am Herzmuskel, der durch die Messung kardialer Labormarker quantifiziert werden kann. Besonders kardiales Troponin (T oder I) gilt dabei als sehr spezifisch für das Herz und erkennt außerdem auch kleinere Schädigungen des Myokards zuverlässig (Apple et al. 1997). Im Großteil der Fälle übersteigt die Troponinkonzentration, die nach der Implantation des Schrittmachers im Blut der Patienten gemessen wird, die Schwelle zur Diagnose eines akuten Myokardinfarkts (AMI) nicht, sondern liegt im Bereich des minimalen myokardialen Schadens (Boos et al. 2004; Nikolaou et al. 2011; Nikolaou et al. 2005). In einer Studie weisen Martignani et. al allerdings darauf hin, dass der Anteil an Patienten, bei denen der Troponinwert nach der Operation formal für einen AMI spricht, bei rund einem Drittel liegt und somit durchaus beachtenswert ist (Martignani et al. 2009).

1.3.3 Vergleich der Eigenschaften aktiv und passiv fixierender Schrittmacherelektroden

Myokardiale Schraub- und Ankersonden besitzen jeweils spezifische Vor- und Nachteile, die bei der Implantation beachtet werden sollten.

Passive Sonden bieten den Vorteil, dass bei der Implantation nur eine geringe Elektrogramm-Veränderung im Sinne des „Current of Injury“ zu beobachten ist. Dieser stellt sich als temporäre, umschriebene Verbreiterung des lokalen Signals ähnlich einer ST-Hebung im Oberflächen-EKG dar, wird im Allgemeinen als Ausdruck der Schädigung des Herzens verstanden und muss für die adäquate Beurteilung der elektrischen Stimulationsparameter verschwunden sein. Passive Elektroden können nach der Implantation somit schneller auf eine gute Platzierung überprüft werden als aktive, bei denen ein ausgeprägter „Current of Injury“ entsteht. Ein Nachteil von Ankerelektroden besteht hingegen darin, dass sie nur an bestimmten Stellen im Herzen befestigt werden können. Während eine Verankerung apikal-rechtsventrikulär problemlos möglich ist, können passiv fixierende Sonden im Gegensatz zu aktiv fixierenden Sonden nicht im Bereich des His-Bündels, am rechtsventrikulären Ausflusstrakt oder im mittleren Septumbereich verwendet werden.

Aktiv fixierende Elektroden hingegen besitzen den Vorteil, dass sie in der allgemeinen Wahrnehmung verhältnismäßig einfacher aus dem Ventrikel zu extrahieren sind als passiv fixierende Sonden (Bongiorni et al. 2012). Bei der direkten Explantation durch Zug an der Elektrode ist, im Vergleich zu passiv fixierenden Sonden, ein deutlich geringerer Kraftaufwand nötig (Amitani et al. 1996). Kennergren et al. assoziierten die Explantation aktiv fixierender Sonden mit einer höheren Erfolgsrate als die Extraktion passiv fixierender Sonden und bezeichneten die manuelle Entfernung aktiv fixierender Elektroden als einfacher (Kennergren et al. 2009). Dieser Vorteil ist vor allem für mögliche Revisionsoperationen entscheidend, bei denen die Sonde auf Grund von Problemen, wie einem Anstieg der Reizschwelle oder Infektionen, explantiert werden muss. Im Hinblick auf Perforationen des Herzens sind Schraubsonden dagegen vermutlich im Nachteil gegenüber Ankersonden. Mehrere Quellen bringen aktiv fixierende Sonden mit einer signifikant höheren Perforationsrate als passiv fixierende Sonden in Verbindung (Mahapatra et al. 2005; Sterliński et al. 2009).

Besonders wichtig für eine korrekte Funktion des Schrittmachers ist eine niedrige chronische Stimulationsschwelle der Sonden. Diesbezüglich gibt es zwischen Schraub- und Ankersonden, nach der Einführung aktiv fixierender Elektroden mit Steroidbeschichtung, heute keine wirklich klinisch relevanten Unterschiede mehr (Crossley et al. 1995; Schuchert 2001).

Aktuell ist es stark von der Präferenz des Implantateurs abhängig, ob ein Patient mit einer ventrikulären Schraub- oder Ankersonde versorgt wird, da sich die Vor- und

Nachteile beider Fixierungsmethoden die Waage halten und besonders im Hinblick auf elektrische Stimationsparameter keine nennenswerten Unterschiede bestehen. Das Argument einer möglichst atraumatischen Implantation rückt daher zunehmend in den Vordergrund. Allgemein wird davon ausgegangen, dass passive Elektroden bei der Implantation die schonendere Alternative für das Endomyokard darstellen. Bisher gibt es für diese These, die durch kleinere Studien wie der von Martignani et al. gestützt werden (Martignani et al. 2009), allerdings keine ausreichende Evidenz. Insbesondere liegt keine größere, prospektive, randomisierte Studie vor, die die myokardiale Schädigung durch verschiedene Sondentypen vergleicht.

1.4 Ziele

Primäres Ziel der prospektiven, randomisierten PACMAN-Studie ist es, den durch ventrikuläre Schrittmachersonden mit aktiver beziehungsweise passiver Fixierung am Myokard gesetzten Schaden zu vergleichen. Als Surrogatmarker wird dabei die Differenz des high-sensitive Troponin T-Wertes vor und nach der Implantation verwendet (ΔhsTnT).

Weiterhin werden Patienten mit aktiver beziehungsweise passiver Ventrikelsonde hinsichtlich des Patientenanteils verglichen bei dem nach der Implantation ein high-sensitive Troponin T-Wert über dem 99. Perzentil der Normalbevölkerung gemessen wurde. Dieser Wert entspricht beim vorliegenden Assay (Roche Elecsys Troponin T high sensitive-Test) $0,014 \frac{\text{ng}}{\text{ml}}$ und gilt formal als Grenze für einen akuten Myokardinfarkt (Saenger et al. 2011; The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee 2000; Thygesen et al. 2012).

Darüber hinaus sollen die Stimationsparameter aktiv und passiv fixierender Elektroden bei der Implantation und beim 3-Monats-Follow-Up auf eventuelle Unterschiede untersucht werden. Im Rahmen des Follow-Ups wird außerdem die elektrodenassoziierte Morbidität der beiden Fixierungsmechanismen verglichen.

Analog zum Vergleich aktiver und passiver Elektroden untersucht die PACMAN-Studie auch, ob ein Unterschied bezüglich des Anstiegs von high-sensitive Troponin T nach der Implantation im Hinblick auf die Anzahl der verwendeten Elektroden zu beobachten ist.

2 Methoden

2.1 Studiendesign

Die PACMAN Studie wurde als internationale, prospektiv multizentrische Studie entworfen. Hauptstudienzentrum war das Deutsche Herzzentrum München. Weitere Studienzentren waren das Universitätsklinikum Dubrava in Zagreb (Kroatien), das Dubrovnik General Hospital in Dubrovnik (Kroatien), das Tenri Hospital in Tenri, Mishima (Japan), das Klinikum Kempten (Deutschland), sowie das Krankenhaus Landshut-Achdorf (Deutschland).

2.2 Patienteneinschluss

Die Patienten wurden vor dem Studieneinschluss über den Ablauf der Studie und die Verwendung ihrer Daten aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis. Eingeschlossen wurden Patienten über 18 Jahre, bei denen im Rahmen eines neuen Ein- oder Zweikammerschrittmachers eine ventrikuläre Elektrode implantiert oder eine zusätzliche ventrikuläre Elektrode zu einem bereits bestehenden System hinzugefügt wurde. Es durfte dabei kein Versuch unternommen werden, eventuell bereits bestehende Elektroden während der Implantation zu entfernen. Den Patienten wurde vor der Implantation durch Randomisierung entweder eine ventrikuläre Schraubelektrode (aktive Fixierung) oder eine ventrikuläre Ankerelektrode (passive Fixierung) zugewiesen. Die Randomisierung erfolgte zentral im Deutschen Herzzentrum München und wurde den Studienzentren in einem verschlossenen Umschlag übersendet, wobei für jedes Zentrum zwischen aktiven und passiven Elektroden im Verhältnis 1:1 randomisiert wurde. Gegebenenfalls zu implantierende Vorhofelektroden wurden aktiv fixiert. Falls mit der zugewiesenen Fixierungsmethode keine stabile Sondenposition erreicht werden konnte, wurde ein Wechsel zur anderen Fixierungsmethode zugelassen und dokumentiert. Patienten, bei denen ein solcher Cross-Over stattgefunden hat, wurden im Sinne der Intention-to-treat-Analyse weiterverfolgt und für die Auswertung weiterhin als jener Gruppe zugehörig angesehen, für die sie ursprünglich randomisiert wurden.

Ausgeschlossen wurden Patienten, die einen temporären Schrittmacher erhalten hatten oder bei denen eine kardiale Resynchronisationstherapie beziehungsweise eine Revision eines bereits vorhandenen Systems vorgenommen wurde. Außerdem wurden Patienten ausgeschlossen, bei denen eine Indikation zum Einsetzen eines implantierbaren Cardioverter-Defibrillators (ICD) bestand oder eine Kardioversion während oder bis zu 24 Stunden nach der Implantation geplant war. Weitere Ausschlusskriterien waren eine Lungenarterienembolie, ein Schlaganfall oder eine Dialyse in den letzten vier Wochen sowie Herzoperationen, ein akutes Koronarsyndrom, Revaskularisationen, Kardioversionen oder Ablationen innerhalb der letzten vier Wochen, bei denen ein erhöhter Troponin T-Wert gemessen

werden konnte. Auch Patienten, die wegen einer höhergradigen Trikuspidalklappeninsuffizienz \geq III° oder der geplanten Verankerung der Elektrode im mittleren Septumbereich, dem rechtsventrikulären Ausflusstrakt (RVOT) oder am His-Bündel zwingend mit einer aktiven Ventrikelelektrode versorgt werden mussten und somit nicht randomisiert werden konnten wurden ausgeschlossen. Weitere Ausschlusskriterien waren Schwangerschaft, fehlende Einwilligungsfähigkeit des Patienten, NYHA IV, kardiogener Schock sowie die Tatsache, dass vorauszusehen war, dass ein Patient für das Follow-Up nicht verfügbar sein würde.

Tabelle 2 zeigt eine Zusammenfassung der Ein- und Ausschlusskriterien.

Tabelle 2: Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien	Neuimplantation eines ventrikulären Schrittmachers
	Hinzufügen einer ventrikulären Elektrode zu bestehendem System ohne Explantationsversuch bestehender Elektroden
Ausschlusskriterien	Kardiale Resynchronisationstherapie
	Schrittmacherrevision
	Verwendung eines temporären Schrittmachers vor der Operation
	ICD Indikation
	Rechtsventrikuläre Sonde mit geplanter Verankerung am mittleren Septum, dem RVOT oder an der His-Bündelregion
	Schwere Trikuspidalinsuffizienz \geq III° mit Notwendigkeit einer aktiven Fixierung der Sonde
	Geplante Kardioversion während oder bis zu 24 Stunden nach der Implantation
	NYHA IV oder kardiogener Schock
	Herz-OP, ACS/AMI, Revaskularisation, Kardioversion oder Ablation in den letzten vier Wochen mit erhöhtem Troponin T
	Lungenarterienembolie, Schlaganfall oder Dialyse in den letzten vier Wochen
	Patient voraussehbarerweise nicht für Follow-Up verfügbar
	Patient nicht einwilligungsfähig oder unter 18 Jahren
	Schwangerschaft

(ICD = Implantierbarer Cardioverter-Defibrillator, RVOT = Right-Ventricular-Outflowtract / Rechtsventrikulärer Ausflusstrakt, NYHA IV = Stadium der Herzinsuffizienz nach New York Heart Association, Herz-OP = Herzoperation, ACS = Acute coronary syndrom / Akutes Koronarsyndrom, AMI = Akuter Myokardinfarkt)

2.3 Datengewinnung und -erfassung

Die gesammelten Daten wurden unter Zuhilfenahme eines zuvor erstellten und standardisierten Datenerhebungsbogens (case report form, CRF) dokumentiert und ausgewertet. Erfasst wurden neben Basisdaten der Patienten, wie Alter und

Geschlecht, auch der Hersteller des implantierten Schrittmachers, der Hersteller der implantierten Sonden, der Betriebsmodus des Schrittmachers (VVI / DDD) und die Indikation für die Schrittmacherimplantation. Weiterhin erfasst wurden zugrunde liegende Herzerkrankungen, inklusive Klappenvitien, kardiale Risikofaktoren, eingenommene Medikamente und die linksventrikuläre Ejektionsfraktion.

Während der Implantation wurden die Implantationsdauer, die Durchleuchtungszeit und das Flächendosisprodukt (sofern verfügbar), die Wahrnehmungsschwelle der Elektroden und die Anzahl der Anstimm- und Schraubversuche dokumentiert, die nötig waren, um eine stabile Sondenposition mit guten Messwerten zu erreichen. Um die minimale Stimulationsenergie E zu berechnen, die für eine Depolarisation des Herzens erforderlich war, wurden außerdem die jeweilige Stimulations- oder Reizschwelle U , die Impulsdauer t sowie die Impedanz R der implantierten Sonden gemessen. Die Energiemenge E berechnet sich daraus wie in Formel (1) dargestellt:

$$E = \frac{U^2 \times t}{R} \quad (1)$$

Um den Schaden, der durch die Sondenimplantation am Myokard verursacht wurde, zu quantifizieren, erfolgte am Morgen vor der Operation sowie innerhalb von 24 Stunden nach der Operation eine Blutentnahme, in der der kardiale Marker high-sensitive Troponin T gemessen wurde. Aus den gemessenen Werten vor und nach der Implantation wurde die Differenz berechnet, um eine Variable für die Größe des am Herzen gesetzten Schadens zu erhalten.

Im Rahmen der Nachsorge, die zwei bis vier Monate nach der Implantation stattfand, wurden die Messwerte der implantierten Sonden erneut erfasst und mit den Messwerten bei der Implantation verglichen. Weiterhin wurde dokumentiert, ob und aus welchem Grund eine Revision der ventrikulären Sonde durchgeführt wurde oder geplant war.

2.4 Statistik

2.4.1 Fallzahlabeschätzung

Da keine Daten zur Freisetzung von high-sensitive Troponin T nach Schrittmacherimplantation, differenziert nach dem verwendeten Fixierungsmechanismus, vorliegen, wurden Patienten identifiziert, die im Jahr 2011 eine Schrittmacherimplantation im Deutschen Herzzentrum München erhielten und bei denen die Plasmakonzentration von hsTnT vor und nach der Implantation bekannt war. Zur Fallzahlabeschätzung wurden jeweils die letzten 15 Patienten mit implantierter ventrikulärer Schraub- oder Ankersonde ausgewählt. Da die beobachteten hsTnT-Änderungen nicht normalverteilt waren, wurde der nicht-parametrische Mann-Whitney-U-Test zur Fallzahlabeschätzung verwendet.

In den Pilotdaten betrug die Wahrscheinlichkeit, dass ein zufällig ausgewählter Patient mit aktiv fixierender Ventrikelelektrode (A = aktive Fixierung) einen höheren Δ hsTnT-Wert als ein zufällig ausgewählter Patient mit passiv fixierender Ventrikelelektrode (P = passive Fixierung) aufweist $P(A > P) = 59\%$. Läge mindestens ein tatsächlicher Effekt der Größe $P(A > P) = 60\%$ oder $P(P > A) = 60\%$ vor, der als klinisch relevant angesehen werden kann, so kann die Nullhypothese $H_0: P(A > P) = P(P > A) = 50\%$ bei einer angestrebten Power von 80% ab einer Fallzahl von 262 eingeschlossenen Patienten mit einer adäquaten Wahrscheinlichkeit abgelehnt werden (zweiseitiger Test, $\alpha = 5\%$).

Bei einem erwarteten Drop-Out von 10% war somit der Einschluss von mindestens 290 Patienten (145 Patienten pro Gruppe) erforderlich.

2.4.2 Statistische Analysemethoden

Qualitative Daten, wie das Geschlecht der Patienten, sind als absolute oder relative Häufigkeiten angegeben. Quantitative Daten, wie das Alter der Studienteilnehmer, wurden grafisch und mit Hilfe des Shapiro-Wilk-Tests auf Normalverteilung untersucht. Da im Studienkollektiv, abgesehen vom Gewicht der Patienten, keine normalverteilten Messwerte vorlagen, wurde auf die Angabe von Mittelwerten verzichtet. Stattdessen wurden jeweils der Median und der Interquartilsabstand (IQR) angegeben.

Für die Überprüfung auf signifikante Unterschiede zwischen einzelnen Gruppen wurden zweiseitige statistische Testverfahren verwendet. Bei qualitativen Werten wurde der Chi-Quadrat-Test eingesetzt. Bei quantitativen Werten kam der Mann-Whitney-U-Test, oder im Falle von mehr als zwei zu vergleichenden Gruppen, der Kruskal-Wallis-Test zum Einsatz. Als statistisch signifikant wurden Ergebnisse mit $p < 0,05$ betrachtet.

3 Ergebnisse

3.1 Daten der Gesamtgruppe

3.1.1 Basisdaten der Gesamtgruppe

Insgesamt wurden 326 Patienten in die PACMAN-Studie eingeschlossen. 166 (50,9%) Patienten wurden für eine ventrikuläre Schraub-, 160 (49,1%) Patienten für eine ventrikuläre Ankersonde randomisiert. Im Vorhof wurden ausschließlich aktiv fixierende Elektroden verwendet.

Von den eingeschlossenen Patienten waren 209 (64,1%) männlich und 117 (35,9%) weiblich. Der Altersmedian der Gesamtgruppe lag bei 75,0 (IQR 69,0 – 80,0) Jahren, wobei der jüngste Patient 25 und der älteste 93 Jahre alt waren. Als Indikation für die Schrittmacherimplantation ergab sich bei 131 (40,2%) Patienten ein AV-Block, bei 103 (31,6%) Patienten eine Sinusknotenerkrankung, bei 73 (22,4%) Patienten Vorhofflimmern mit einer bradykarden Kammeraktion, bei 15 (4,6%) Patienten eine Zweiknotenerkrankung und bei 4 (1,2%) Patienten eine andere Erkrankung. Für die statistische Analyse wurden Zweiknoten- und andere Erkrankungen als „Sonstige“ zusammengefasst. Insgesamt wurden 202 (62,0%) Zweikammerschrittmacher im Betriebsmodus DDD und 124 (38,0%) Einkammerschrittmacher im Betriebsmodus VVI eingesetzt.

Den Patienten wurden im Laufe der Studie ventrikuläre Sonden von fünf Herstellern implantiert: 245 (75,2%) Sonden von Medtronic, 44 (13,5%) Sonden von Biotronik, 22 (6,7%) Sonden von Vitatron, 10 (3,1%) Sonden von St. Jude Medical und 5 (1,5%) Sonden der Sorin Group. Bei der Implantation lag bei 199 (61,0%) Patienten ein Sinusrhythmus, bei 91 (27,9%) Patienten eine supraventrikuläre Tachyarrhythmie und bei 36 (11,0%) Patienten ein anderer Rhythmus, wie zum Beispiel ein ventrikulärer Ersatzrhythmus bei atrioventrikulärem Block oder eine ventrikuläre Tachykardie, vor.

Bezüglich der Herzfunktion (n=291) hatten bei Einschluss 211 (72,5%) Patienten eine normale linksventrikuläre Ejektionsfraktion im Herzultraschall ($\geq 55\%$) und 80 (27,5%) Patienten eine eingeschränkte Herzfunktion. Bei 35 (10,7%) Patienten war keine präoperative Echokardiografie zur Einschätzung der Pumpfunktion verfügbar.

3.1.2 Follow-Up-Zeitraum

Um elektrische Langzeitmesswerte und eine Abschätzung über die elektrodenassoziierten Komplikationen zu erhalten, wurde zwei bis vier Monate nach der Implantation eine Kontrolle des Schrittmachers durchgeführt. Insgesamt lagen Follow-Up-Daten von 311 (95,4%) Patienten vor. Bei den restlichen 15 (4,6%) Patienten, deren Kontrollen zumeist extern durchgeführt wurden und von denen 7 (4,4% der passiven Gruppe) aus der passiven und 8 (4,8% der aktiven Gruppe) aus

der aktiven Gruppe stammten, konnten die entsprechenden Daten nicht gesammelt werden.

Die Nachsorgeuntersuchung wurde im Median nach 76 (IQR 63 – 92) Tagen durchgeführt. In der Gruppe mit aktiv fixierenden Ventrikelelektroden lag der Zeitpunkt des Follow-Ups im Median 76 (IQR 63 – 91,25) Tage, in der Gruppe mit passiv fixierenden Elektroden 77 (IQR 64 – 94,5) Tage nach der Implantation ($p=0,605$).

3.2 Vergleich aktiv und passiv fixierender Ventrikelelektroden

3.2.1 Basisdaten der Gruppen mit aktiv und passiv fixierenden Ventrikelelektroden

Beim Vergleich der Patientencharakteristika in den beiden Gruppen ergaben sich, mit Ausnahme eines etwas geringeren Alters in der Gruppe mit aktiv fixierenden Elektroden, keine signifikanten Unterschiede. Im Folgenden wird näher auf die wichtigsten Daten der Patienten eingegangen.

Das Alter der Patienten in der Gruppe mit passiver Fixierung lag im Median bei 76 (IQR 70,25 – 81,00) Jahren, das der Patienten in der Gruppe mit aktiver Fixierung bei 74 (IQR 68,75 – 79,25) Jahren ($p=0,025$). In der Gruppe mit aktiv fixierender Ventrikelsonde wurden 103 (62,0%) Männer und 63 (38,0%) Frauen, in der mit passiv fixierender Ventrikelsonde 106 (66,3%) Männer und 54 (33,8%) Frauen eingeschlossen ($p=0,429$). Eine Übersicht über die Basisdaten der Patienten kann Tabelle 3 entnommen werden.

Tabelle 3: Basisdaten der Patienten in den Gruppen mit aktiv und passiv fixierenden Ventrikelelektroden (Median und IQR)

	Aktive Fixierung	Passive Fixierung	p-Wert
Geschlecht	Männlich: 103 (62,0%) Weiblich: 63 (38,0%)	Männlich: 106 (66,3%) Weiblich: 54 (33,8%)	0,429
Alter [Jahre]	74 (IQR 68,75 – 79,25)	76 (IQR 70,25 – 81,00)	0,025
Größe [m]	1,72 (IQR 1,64 – 1,80)	1,71 (IQR 1,65 – 1,78)	0,443
Gewicht [kg]	80 (IQR 70 – 90)	80 (IQR 71 – 88)	0,801

In der Gruppe mit aktiv fixierenden Ventrikelelektroden wurden 61 (36,7%) Einkammerschrittmacher und 105 (63,3%) Zweikammerschrittmacher implantiert, während in der Gruppe mit passiv fixierenden Ventrikelelektroden 63 (39,4%) Einkammerschrittmacher und 97 (60,6%) Zweikammerschrittmacher zum Einsatz kamen ($p=0,625$). Auch bei den Indikationen für die Schrittmacherimplantation, die in Tabelle 4 dargestellt sind, unterschieden sich die beiden Gruppen nicht signifikant voneinander ($p=0,373$).

Tabelle 4: Schrittmacherindikationen in den Gruppen mit aktiv und passiv fixierenden Ventrikel Elektroden

	Aktive Fixierung	Passive Fixierung	Gesamtgruppe
AV-Block	65 (39,2%)	66 (41,3%)	131 (40,2%)
Sinusknotenerkrankung	58 (34,9%)	45 (28,1%)	103 (31,6%)
Vorhofflimmern mit bradykarder Kammeraktion	32 (19,3%)	41 (25,6%)	73 (22,4%)
Sonstige	11 (6,6%)	8 (5,0%)	19 (5,8%)

(AV-Block = Atrioventrikulärer Block)

Tabelle 5 zeigt eine Übersicht über kardiale Grunderkrankungen und kardiovaskuläre Risikofaktoren in den beiden Gruppen und stellt die errechneten p-Werte dar.

Tabelle 5: Grunderkrankungen und kardiovaskuläre Risikofaktoren in den Gruppen mit aktiv und passiv fixierenden Ventrikel Elektroden

	Aktive Fixierung	n	Passive Fixierung	n	p-Wert
Koronare Herzerkrankung	61 (36,7%)	166	54 (33,8%)	160	0,571
Klappenerkrankung	40 (24,1%)	166	53 (33,1%)	160	0,071
Andere Herzerkrankung	15 (9,0%)	166	8 (5,0%)	160	0,155
Arterielle Hypertonie	150 (90,4%)	166	137 (85,6%)	160	0,188
Hyperlipidämie	99 (59,6%)	166	88 (55,0%)	160	0,397
Diabetes mellitus	39 (23,6%)	165	52 (32,9%)	158	0,064
Adipositas (BMI \geq 30)	28 (17,6%)	159	34 (22,4%)	152	0,294
Raucher (aktiv)	29 (17,7%)	164	30 (18,8%)	160	0,803
Z.n. Schlaganfall	26 (15,8%)	165	15 (9,4%)	160	0,083
PAVK	21 (12,8%)	164	20 (12,5%)	160	0,934

(BMI = Body-Mass-Index, Z.n. = Zustand nach, PAVK = Periphere Arterielle Verschlusskrankheit)

Um absolute Troponinwerte zu vergleichen, ist es wichtig, dass es zwischen den beiden Vergleichsgruppen keine Unterschiede hinsichtlich der Nieren- und Herzfunktion gibt. Die Nierenfunktion wurde in der vorliegenden Studie über den Serum-Kreatininwert, die Herzfunktion über die echokardiographisch bestimmte linksventrikuläre Ejektionsfraktion erfasst. Der Median des gemessenen Kreatinins betrug in der Gruppe mit aktiver Ventrikelsonde (n=166) 1,07 (IQR 0,89 – 1,24) $\frac{mg}{dl}$ und in der Gruppe mit passiver Ventrikelsonde (n=159) 1,10 (IQR 0,89 – 1,39) $\frac{mg}{dl}$ (p=0,443). Die durchgeführte Ultraschalluntersuchung des Herzens ergab in der Ankergruppe (n=143) bei 42 (29,4%) Patienten, in der Schraubgruppe (n=148) bei 38 (25,7%) Patienten eine eingeschränkte linksventrikuläre Pumpfunktion (LVEF < 0,55) (p=0,480).

Weiterhin ist es wichtig, dass sich die grundlegenden Operationsdaten zwischen den beiden Gruppen gleichen. Bei der Implantation waren 90 (56,3%) Patienten in der Gruppe mit passiv fixierenden Ventrikel Elektroden und 109 (65,7%) Patienten in der Gruppe mit aktiv fixierenden Ventrikel Elektroden im Sinusrhythmus, 49 (30,6%) Patienten in der passiven und 42 (25,3%) Patienten in der aktiven Gruppe hatten eine supraventrikuläre Tachyarrhythmie und bei 21 (13,1%) Patienten in der passiven und 15 (9,0%) Patienten in der aktiven Gruppe wurde ein anderer Herzrhythmus registriert (p=0,198).

Die verwendeten Sondendiameter im Vorhof (n=202) und im Ventrikel (n=326) sind in Tabelle 6, die restlichen Operationsdaten in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 6: Sondendiameter in den Gruppen mit aktiv und passiv fixierenden Ventrikel Elektroden

	Aktive Fixierung	Passive Fixierung	p-Wert
RA-Diameter			
< 6,0 Fr	44 (41,9%)	46 (47,4%)	0,085
= 6,0 Fr	41 (39,0%)	43 (44,3%)	
> 6,0 Fr	20 (19,0%)	8 (8,2%)	
RV-Diameter			
< 6,0 Fr	19 (11,4%)	50 (31,3%)	<0,001
= 6,0 Fr	116 (69,9%)	85 (53,1%)	
> 6,0 Fr	31 (18,7%)	25 (15,6%)	

(RA-Diameter = Rechsatrialer Sondendiameter, RV-Diameter = Rechsventrikulärer Sondendiameter)

Tabelle 7: Operationsdaten in den Gruppen mit aktiv und passiv fixierenden Ventrikel Elektroden (Median und IQR)

	Aktive Fixierung	n	Passive Fixierung	n	p-Wert
Rechtsatriale Schraubvorgänge	1 (IQR 1 – 2)	98	1 (IQR 1 – 2)	92	0,730
Rechtsventrikuläre Schraubvorgänge	1 (IQR 1 – 2)	160	-	-	-
Flächendosisprodukt [cGy \cdot cm ²]	309,3 (IQR 131,3 – 734,5)	76	261,0 (IQR 123,7 – 503,2)	70	0,484
OP-Dauer [min]	55 (IQR 40 – 72)	159	53 (IQR 36 – 68)	154	0,152
Zeit nach OP bis 2. Blutentnahme [h]	17,8 (IQR 15,3 – 19,9)	60	18,4 (IQR 16,2 – 20,0)	56	0,495

Es fällt auf, dass sich die rechtsventrikulären Elektrodendiameter zwischen aktiver und passiver Gruppe signifikant voneinander unterscheiden ($p < 0,001$).

3.2.2 Absolute high-sensitive Troponin T-Werte vor und nach der Implantation

Die gemessene absolute Konzentration an high-sensitive Troponin T vor der Implantation ergab in der Gesamtgruppe einen Median von $0,014 \text{ (IQR } 0,009 - 0,024) \frac{ng}{ml}$. In der Ankergruppe lag der Median bei $0,016 \text{ (IQR } 0,010 - 0,024) \frac{ng}{ml}$, in der Schraubgruppe bei $0,013 \text{ (IQR } 0,008 - 0,023) \frac{ng}{ml}$ mit einem p-Wert von $p = 0,133$.

Nach der Implantation ergaben sich für die absoluten high-sensitive Troponin T-Werte in der Gesamtgruppe ein Median von $0,026 \text{ (IQR } 0,016 - 0,041) \frac{ng}{ml}$, in der passiven Gruppe ein Median von $0,026 \text{ (IQR } 0,016 - 0,043) \frac{ng}{ml}$ und in der aktiven Gruppe ebenfalls ein Median von $0,026 \text{ (IQR } 0,016 - 0,041) \frac{ng}{ml}$. Wiederrum war der Vergleich aktiv und passiv fixierender Elektroden mit einem p-Wert von $p = 0,958$ statistisch nicht signifikant. Abbildung 2 zeigt den direkten Vergleich der absoluten Troponin T-Werte nach der Implantation zwischen den beiden genannten Gruppen.

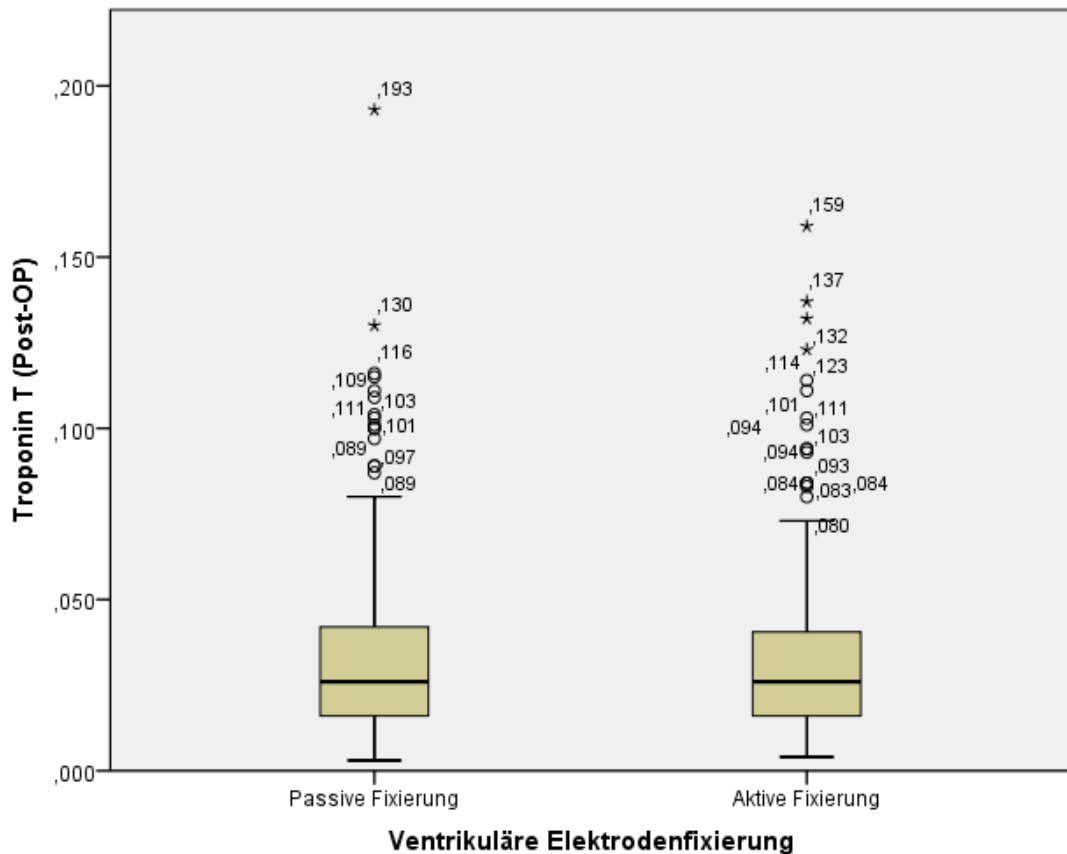


Abbildung 2: Absolute high-sensitive Troponin T-Werte nach der Operation in den Gruppen mit aktiv und passiv fixierenden Ventrikelektroden. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurde ein einzelner Ausreißer in der Gruppe mit aktiv fixierenden Ventrikelektroden ($\text{hsTnT} = 0,307 \frac{\text{ng}}{\text{ml}}$) nicht dargestellt.

In beiden Gruppen wurde weiterhin der Anteil an Patienten vor und nach der Operation bestimmt, bei dem aus laborchemischer Sicht formal die Kriterien für einen akuten Myokardinfarkt erfüllt sind. Auffällig ist hierbei, dass in der Gesamtgruppe bereits vor der Operation 174 (53,4%) Patienten über dem Referenzwert von $0,014 \frac{\text{ng}}{\text{ml}}$ liegen, wobei sich die entsprechenden Patienten mit 81 (48,8%) Patienten in der aktiven und 93 (58,1%) Patienten in der passiven Gruppe gleichmäßig auf beide Fixierungsmechanismen aufteilen ($p=0,091$).

Bei den Werten nach der Implantation stieg der Anteil an Patienten, die die laborchemischen Kriterien für einen AMI erfüllen, nochmal deutlich an. Insgesamt weisen nun 256 (81,5%) Patienten in der Gesamtgruppe einen erhöhten Troponinwert auf. Erneut sind die Patienten mit 128 (80,5%) Patienten in der aktiven und 128 (82,6%) Patienten in der passiven Gruppe gleichmäßig aufgeteilt. Es konnte daher kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p=0,635$).

3.2.3 Differenz der high-sensitive Troponin T-Werte vor und nach der Implantation

Als primärer Endpunkt der Studie wurde der Vergleich der high-sensitive Troponin T-Änderung festgelegt, die sich aufgrund der Schädigung des Myokards durch die Implantation der aktiv beziehungsweise passiv fixierenden Schrittmachersonde ergibt. Sie berechnet sich aus der Differenz der Troponinwerte vor und nach der Operation. Die Troponindifferenz konnte für n=314 Patienten berechnet werden. Bei 12 (3,7%) Patienten, 5 (3,1% der passiven Gruppe) aus der Gruppe mit passiv fixierenden Elektroden und 7 (4,2% der aktiven Gruppe) aus der Gruppe mit aktiv fixierenden Elektroden, wurde die postoperative Troponinmessung nicht durchgeführt.

Der Median der Troponindifferenz lag in der Gesamtgruppe bei 0,009 (IQR 0,004 – 0,020) $\frac{ng}{ml}$ und war in der Gruppe mit passiver Ankersonde mit 0,008 (IQR 0,003 – 0,020) $\frac{ng}{ml}$ leicht geringer als in der Gruppe mit aktiver Schraubsonde 0,009 (IQR 0,004 – 0,021) $\frac{ng}{ml}$. Der gemessene Unterschied zwischen den beiden Gruppen war mit einem p-Wert von p=0,491 allerdings nicht statistisch signifikant. Abbildung 3 stellt die Troponin T-Änderung grafisch dar.

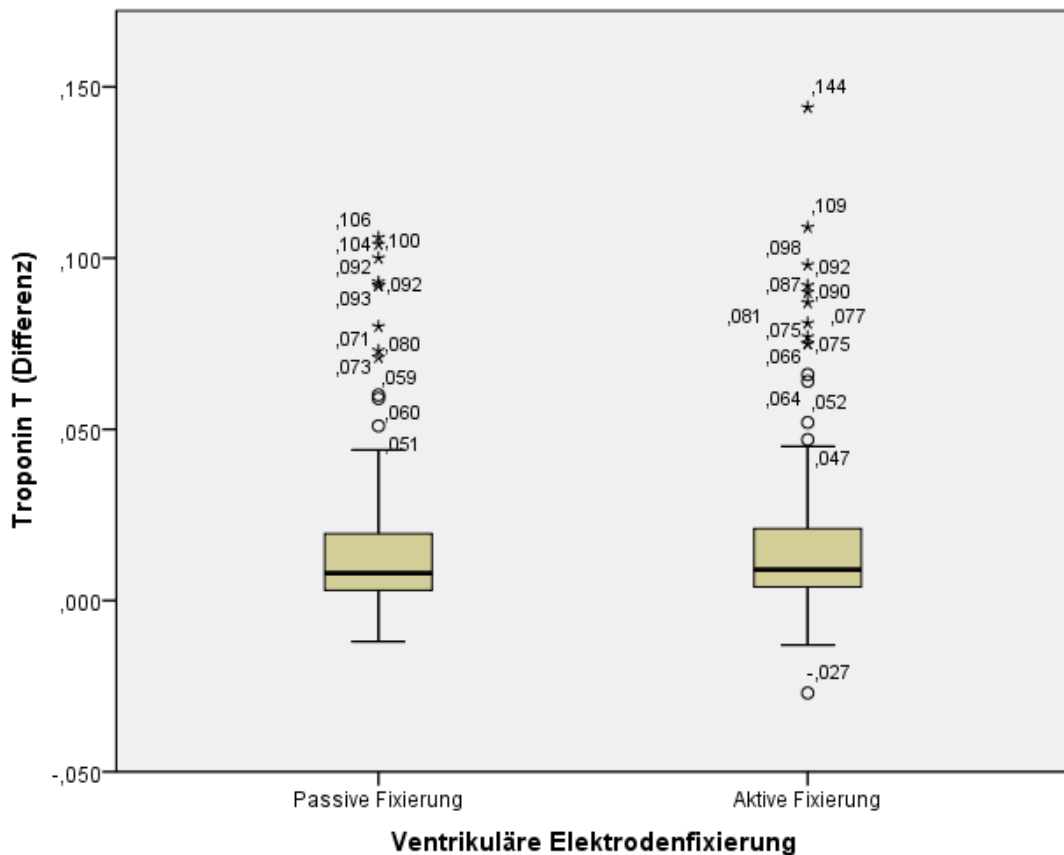


Abbildung 3: High-sensitive Troponin T-Differenz in den Gruppen mit aktiv und passiv fixierenden Ventrikelektroden. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurde ein einzelner Ausreißer in der Gruppe mit aktiv fixierenden Ventrikelektroden ($\Delta\text{hsTnT} = 0,297 \frac{ng}{ml}$) nicht dargestellt.

3.2.4 Möglicher Einfluss des ventrikulären Sondendiameters auf die gemessene high-sensitive Troponin T-Differenz

Wie in Kapitel 3.2.1 erwähnt, unterscheiden sich die beiden Gruppen mit aktiv und passiv fixierenden Ventrikelelektroden signifikant beim verwendeten ventrikulären Elektrodendiameter. Es wurden daher verschiedene Tests durchgeführt, um einen Einfluss der unterschiedlichen Diameter auf den primären Endpunkt der Studie auszuschließen.

Die Patienten wurden, unabhängig von der verwendeten ventrikulären Elektrodenfixierung, in drei Gruppen eingeteilt, eine mit einem ventrikulären Elektrodendiameter < 6 Fr (n=69), eine mit einem Diameter = 6 Fr (n=201) und eine mit einem Diameter > 6 Fr (n=56). Die Gruppen wurden anschließend mithilfe des Kruskal-Wallis-Tests auf signifikante Unterschiede des absoluten Troponinwerts und der Troponinänderung nach der Implantation untersucht. Es konnte dabei weder ein statistisch signifikanter Zusammenhang des ventrikulären Sondendiameters mit dem absoluten postoperativen Troponinwert ($p=0,164$) noch ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit der Troponindifferenz ($p=0,082$) gefunden werden. Im Median lagen die absoluten Troponinwerte in der Gesamtgruppe nach der Implantation für einen Diameter von < 6 Fr bei $0,028$ (IQR $0,020 - 0,040$) $\frac{ng}{ml}$, für einen Diameter = 6 Fr bei $0,024$ (IQR $0,015 - 0,041$) $\frac{ng}{ml}$ und für einen Diameter > 6 Fr bei $0,030$ (IQR $0,019 - 0,048$) $\frac{ng}{ml}$. Die Mediane der Troponindifferenz lagen für einen Diameter < 6 Fr bei $0,011$ (IQR $0,005 - 0,022$) $\frac{ng}{ml}$, für einen Diameter = 6 Fr bei $0,008$ (IQR $0,003 - 0,018$) $\frac{ng}{ml}$ und für einen Diameter > 6 Fr bei $0,011$ (IQR $0,005 - 0,026$) $\frac{ng}{ml}$.

Um einen Einfluss des ventrikulären Sondendurchmessers auf das Ergebnis sicher auszuschließen, wurde die Troponindifferenz in den Gruppen mit aktiv und passiv fixierenden Elektroden darüber hinaus sowohl in der Gesamtgruppe (siehe Kapitel 3.2.3) als auch stratifiziert nach den ventrikulären Elektrodendiametern untersucht. Das Ergebnis der getrennten Untersuchung kann Tabelle 8 entnommen werden.

Tabelle 8: High-sensitive Troponin T-Differenz in den Gruppen mit aktiv und passiv fixierenden Ventrikelelektroden aufgeteilt nach ventrikulärem Sondendiameter (Median und IQR)

Ventrikulärer Sondendiameter	Aktive Fixierung (Troponin T-Differenz)	n	Passive Fixierung (Troponin T-Differenz)	n	p-Wert
< 6 Fr	0,007 (IQR 0,001 – 0,011) $\frac{ng}{ml}$	19	0,012 (IQR 0,005 – 0,030) $\frac{ng}{ml}$	46	0,030
= 6 Fr	0,008 (IQR 0,004 – 0,020) $\frac{ng}{ml}$	111	0,006 (IQR 0,002 – 0,016) $\frac{ng}{ml}$	85	0,162
> 6 Fr	0,015 (IQR 0,008 – 0,030) $\frac{ng}{ml}$	29	0,008 (IQR 0,002 – 0,024) $\frac{ng}{ml}$	24	0,124

Abgesehen von der Patientengruppe mit einem Sondendiameter unter 6 French, in der nur sehr wenige aktiv fixierende Sonden implantiert wurden, zeigten sich auch in den Untergruppen keine signifikanten Unterschiede.

3.2.5 Elektrische Stimulationsparameter bei der Implantation

Die elektrischen Stimulationsparameter stellten sich bei der Implantation wie in Tabelle 9 aufgelistet dar.

Tabelle 9: Elektrische Stimulationsparameter in den Gruppen mit aktiv und passiv fixierenden Ventrikelelektroden bei der Implantation (Median und IQR)

	Aktive Fixierung	Passive Fixierung	Gesamtgruppe	p-Wert
RA-Wahrnehmungsschwelle [mV]	3,2 (IQR 2,5 – 4,3)	3,5 (IQR 2,8 – 4,5)	3,3 (IQR 2,6 – 4,4)	0,158
RA-Stimulationsschwelle [μ J]	0,36 (IQR 0,23 – 0,62)	0,45 (IQR 0,22 – 0,76)	0,41 (IQR 0,22 – 0,75)	0,226
RV-Wahrnehmungsschwelle [mV]	12,5 (IQR 10,0 – 15,7)	13,5 (IQR 10,8 – 18,0)	13,2 (IQR 10,0 – 16,9)	0,047
RV-Stimulationsschwelle [μ J]	0,20 (IQR 0,11 – 0,33)	0,07 (IQR 0,03 – 0,13)	0,12 (IQR 0,06 – 0,22)	<0,001

(RA = Rechtsatrial, RV = Rechtsventrikulär)

Rechtsatriale Sonden wurden ausschließlich mittels eines Schraubmechanismus im Myokard fixiert. Es traten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Randomisierungsgruppen mit aktiv und passiv fixierenden Ventrikelelektroden bezüglich der Wahrnehmungs- und Stimulationsschwelle auf Vorhofebene auf.

Anders stellten sich die rechtventrikulären Werte dar. Es zeigten sich sowohl in Bezug auf die Wahrnehmungsschwelle, also die maximale Spannung, mit der die R-Zacke des EKG registriert wurde, als auch bezüglich der minimalen

Stimulationsenergie signifikante Unterschiede. Während passive Sonden bei der Implantation signifikant höhere Wahrnehmungsschwellen aufwiesen ($p=0,047$), benötigten sie weniger Energie, um das Myokard suffizient zu erregen ($p<0,001$).

3.2.6 Elektrische Stimulationsparameter beim 3-Monats-Follow-Up

Tabelle 10 gibt einen Überblick über die elektrischen Stimulationsparameter drei Monate nach der Implantation.

Tabelle 10: Elektrische Stimulationsparameter in den Gruppen mit aktiv und passiv fixierenden Ventrikel Elektroden beim Follow-Up (Median und IQR)

	Aktive Fixierung	Passive Fixierung	Gesamtgruppe	p-Wert
RA-Wahrnehmungsschwelle [mV]	3,6 (IQR 2,5 – 5,0)	3,8 (IQR 2,0 – 5,6)	3,7 (IQR 2,2 – 5,1)	0,692
RA-Stimulationschwelle [μ J]	0,34 (IQR 0,22 – 0,51)	0,26 (IQR 0,20 – 0,44)	0,30 (IQR 0,21 – 0,49)	0,069
RV-Wahrnehmungsschwelle [mV]	11,9 (IQR 9,2 – 15,7)	14,2 (IQR 11,1 – 15,7)	12,0 (IQR 10,1 – 15,7)	0,176
RV-Stimulationschwelle [μ J]	0,34 (IQR 0,16 – 0,48)	0,12 (IQR 0,08 – 0,21)	0,18 (IQR 0,10 – 0,38)	<0,001

(RA = Rechtsatrial, RV = Rechtsventrikulär)

Während bei den Messwerten des rechten Vorhofs weiterhin keine signifikanten Unterschiede zu verzeichnen waren, war auch die Wahrnehmungsschwelle der Kammerelektroden beim Follow-Up nicht mehr signifikant verschieden ($p=0,176$).

Anders verhielt es sich mit der Energie, die für eine suffiziente Erregung des Myokards erforderlich war. Diese war bei aktiv fixierenden Elektroden nach wie vor signifikant höher, als dies bei passiv fixierenden Elektroden der Fall war ($p<0,001$). Um die klinische Relevanz dieser Beobachtung zu überprüfen, wurde die Energie unter Verwendung der nach der Spannung aufgelösten Formel (1) und durchschnittlicher Langzeitparameter, also einer Impulsdauer von 0,5 ms und einer Impedanz von 600 Ω , auf die Reizschwelle zurückgerechnet. Es ergab sich für aktive Sonden eine Reizschwelle von 0,64 (IQR 0,44 – 0,76) V und für passive Sonden eine Reizschwelle von 0,38 (IQR 0,31 – 0,50) V.

3.2.7 Elektrodenassoziierte Komplikationen

Besonders im Hinblick auf die Langzeitfunktionalität des Schrittmachers ist es wichtig, dass die Anzahl an elektrodenassoziierten Komplikationen möglichst gering ist. Aus diesem Grund wurden die Deaktivierung und eventuelle Revisionen der rechtsventrikulären Sonden im Nachverfolgungszeitraum registriert und die Gründe dafür dokumentiert. Atriale Sondenkomplikationen wurden nicht betrachtet.

In der gesamten Zeit der Nachbeobachtung gab es keine Deaktivierung der ventrikulären Sonde, weder in der Gruppe mit aktiv fixierenden Sonden (n=158), noch in der Gruppe mit passiv fixierenden Sonden (n=153). Elektrodenrevisionen dagegen wurden in 10 (3,2%) Fällen durchgeführt. Die Gründe hierfür waren in 5 (1,6%) Fällen ein Reizschwellenanstieg, in 2 (0,6%) Fällen eine Sondendislokation, in 2 (0,6%) Fällen eine Perforation und in einem Fall ein Sensingabfall (0,3%). Tabelle 11 gibt einen Überblick über die elektrodenassoziierte Morbidität. Die p-Werte wurden dabei, aufgrund der geringen Anzahl der Ereignisse, mit dem exakten Test nach Fisher bestimmt.

Tabelle 11: Übersicht über die elektrodenassoziierten Komplikationen in den Gruppen mit aktiv und passiv fixierenden Ventrikelelektroden

	Aktive Fixierung	Passive Fixierung	p-Wert
Reizschwellenanstieg	4 (2,5%)	1 (0,7%)	0,371
Sondendislokation	0 (0,0%)	2 (1,3%)	0,241
Perforation	2 (1,3%)	0 (0,0%)	0,499
Sensingabfall	0 (0,0%)	1 (0,7%)	0,492
Gesamt	6 (3,8%)	4 (2,6%)	0,750

Beim Vergleich der beiden Gruppen konnte für keine der Komplikationen ein signifikantes Ergebnis beobachtet werden. Während zwei der Ankersonden auf Grund einer Dislokation revidiert werden mussten, trat dieses Ereignis für Schraubsonden nicht auf (p=0,241). Umgekehrt mussten zwei der aktiv fixierenden Elektroden wegen einer Perforation des Myokards revidiert werden, was bei keiner der passiv fixierenden Elektroden der Fall war (p=0,499). Beide Beobachtungen waren statistisch nicht signifikant, werden aber wegen ihrer Bedeutung in Kapitel 4.5 der Diskussion nochmals aufgegriffen.

3.3 Vergleich von Ein- und Zweikammerschrittmachern

3.3.1 Basisdaten der Gruppen mit Ein- und Zweikammerschrittmachern

Vergleicht man die Basisdaten der Patienten in den Gruppen mit VVI-beziehungsweise DDD-Schrittmachern ergeben sich einige Unterschiede, beispielsweise bei der Anzahl an Patienten mit Vorhofflimmern oder bei der Indikation für den Schrittmacher. Im Folgenden werden die einzelnen Patientencharakteristika kurz erläutert. Signifikante Unterschiede werden in Kapitel 4.2.3 bezüglich ihrer Relevanz diskutiert.

Das Alter der Patienten mit Einkammersystem lag im Median bei 77 (IQR 71,25 – 82,00) Jahren, das der Patienten mit Zweikammersystem bei 74 (IQR 68,00 – 78,25) Jahren (p<0,001). In der VVI-Gruppe wurden 81 (65,3%) männliche und 43 (34,7%)

weibliche Patienten eingeschlossen, in der DDD-Gruppe 128 (63,4%) männliche und 74 (36,6%) weibliche ($p=0,721$). Eine Übersicht über die Basisdaten kann Tabelle 12 entnommen werden.

Tabelle 12: Basisdaten der Patienten in den Gruppen mit Ein- und Zweikammerschrittmachern (Median und IQR)

	VVI-Schrittmacher	DDD-Schrittmacher	p-Wert
Geschlecht	Männlich: 81 (65,3%) Weiblich: 43 (34,7%)	Männlich: 128 (63,4%) Weiblich: 74 (36,6%)	0,721
Alter [Jahre]	77 (IQR 71,25 – 82,00)	74 (IQR 68,00 – 78,25)	<0,001
Größe [m]	1,73 (IQR 1,65 – 1,78)	1,71 (IQR 1,64 – 1,79)	0,630
Gewicht [kg]	81 (IQR 72 – 90)	78 (IQR 69 – 89)	0,105

Hinsichtlich des Anteils an ventrikulären Schraub- und Ankerelektroden gab es zwischen den beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied. In der Einkammergruppe wurden im Ventrikel 61 (49,2%) aktiv fixierende Elektroden und 63 (50,8%) passiv fixierende Elektroden verwendet, während in der Zweikammergruppe im Ventrikel 105 (52,0%) aktiv fixierende Elektroden und 97 (48,0%) passiv fixierende Elektroden zum Einsatz kamen ($p=0,625$).

Die Indikationen unterschieden sich in den beiden Gruppen signifikant voneinander ($p<0,001$). Tabelle 13 gibt einen Überblick über die Häufigkeit der einzelnen Indikationen.

Tabelle 13: Schrittmacherindikationen in den Gruppen mit Ein- und Zweikammerschrittmachern

	VVI-Schrittmacher	DDD-Schrittmacher	Gesamtgruppe
AV-Block	28 (22,6%)	103 (51,0%)	131 (40,2%)
Sinusknotenerkrankung	22 (17,7%)	81 (40,1%)	103 (31,6%)
Vorhofflimmern mit bradykarder Kammeraktion	68 (54,8%)	5 (2,5%)	73 (22,4%)
Sonstige	6 (4,8%)	13 (6,4%)	19 (5,8%)

(AV-Block = Atrioventrikulärer Block)

Tabelle 14 zeigt eine Übersicht über kardiale Grunderkrankungen und kardiovaskuläre Risikofaktoren in den beiden Gruppen und stellt die errechneten p-Werte dar.

Tabelle 14: Grunderkrankungen und kardiovaskuläre Risikofaktoren in den Gruppen mit Ein- und Zweikammerschrittmachern

	VVI-Schrittmacher	n	DDD-Schrittmacher	n	p-Wert
Koronare Herzerkrankung	40 (32,3%)	124	75 (37,1%)	202	0,372
Klappenerkrankung	55 (44,4%)	124	38 (18,8%)	202	<0,001
Andere Herzerkrankung	12 (9,7%)	124	11 (5,4%)	202	0,147
Arterielle Hypertonie	111 (89,5%)	124	176 (87,1%)	202	0,519
Hyperlipidämie	65 (52,4%)	124	122 (60,4%)	202	0,157
Diabetes mellitus	39 (32,2%)	121	52 (25,7%)	202	0,210
Adipositas (BMI ≥ 30)	28 (23,7%)	118	34 (17,6%)	193	0,190
Raucher (aktiv)	17 (13,9%)	122	42 (20,8%)	202	0,121
Z.n. Schlaganfall	19 (15,4%)	123	22 (10,9%)	202	0,230
PAVK	25 (20,5%)	122	16 (7,9%)	202	0,001

(BMI = Body-Mass-Index, Z.n. = Zustand nach, PAVK = Periphere Arterielle Verschlusskrankheit)

Signifikante Unterschiede bei Grunderkrankungen und kardiovaskulären Risikofaktoren im Vergleich der beiden Gruppen sind im Hinblick auf Klappenerkrankungen und den Anteil an Patienten mit einer PAVK festzustellen.

Auch in Bezug auf die Kreatininwerte sowie die LVEF zeigten sich in den beiden Gruppen signifikante Unterschiede. Der Kreatininspiegel in der Einkammergruppe lag bei 1,13 (IQR 0,94 – 1,36) $\frac{mg}{dl}$, der Spiegel in der Zweikammergruppe hingegen bei 1,03 (IQR 0,82 – 1,27) $\frac{mg}{dl}$ (p=0,002). Bei der Messung der LVEF ergab sich in der VVI-Gruppe (n=106) bei 40 (37,7%) Patienten, in der DDD-Gruppe (n=185) ebenfalls bei 40 (21,6%) Patienten eine eingeschränkte Pumpfunktion (p=0,003).

Darüber hinaus gab es beim Herzrhythmus im Verlauf der Implantation zwischen den beiden Gruppen signifikante Abweichungen. Während in der Einkammergruppe 36 (29,0%) Patienten im Sinusrhythmus waren, 77 (62,1%) Patienten eine supraventrikuläre Tachyarrhythmie hatten und bei 11 (8,9%) Patienten ein anderer Rhythmus vorlag, befanden sich in der Zweikammergruppe 163 (80,7%) Patienten im Sinusrhythmus, 14 (6,9%) Patienten hatten eine supraventrikuläre Tachyarrhythmie und bei 25 (12,4%) Patienten lag ein anderer Rhythmus vor

($p < 0,001$). Die verwendeten Sondendiameter im Vorhof ($n=202$) und im Ventrikel ($n=326$) sind in Tabelle 15 dargestellt, alle sonstigen OP-Daten in Tabelle 16.

Tabelle 15: Sondendiameter in den Gruppen mit Ein- und Zweikammerschrittmachern

	VVI-Schrittmacher	DDD-Schrittmacher	p-Wert
RA-Diameter			
< 6,0 Fr	-	90 (44,6%)	-
= 6,0 Fr	-	84 (41,6%)	
> 6,0 Fr	-	28 (13,9%)	
RV-Diameter			
< 6,0 Fr	18 (14,5%)	51 (25,2%)	0,006
= 6,0 Fr	90 (72,6%)	111 (55,0%)	
> 6,0 Fr	16 (12,9%)	40 (19,8%)	

(RA-Diameter = Rechsatrialer Sondendiameter, RV-Diameter = Rechtsventrikulärer Sondendiameter)

Tabelle 16: Operationsdaten in den Gruppen mit Ein- und Zweikammerschrittmachern

	VVI-Schrittmacher	n	DDD-Schrittmacher	n	p-Wert
Rechtsatriale Schraubvorgänge	-	-	1 (IQR 1 – 2)	190	-
Rechtsventrikuläre Schraubvorgänge	1 (IQR 0 – 1)	122	1 (IQR 0 – 1)	192	0,492
Flächendosisprodukt [cGycm ²]	144,3 (IQR 50,7 – 309,5)	28	317,2 (IQR 144,0 – 768,5)	118	0,001
OP-Dauer [min]	40 (IQR 31 – 50)	118	65 (IQR 50 – 80)	195	<0,001
Zeit nach OP bis 2. Blutentnahme [h]	17,8 (IQR 16,5 – 19,7)	19	17,9 (IQR 15,3 – 20,0)	97	0,908

Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen ergeben sich erneut, wie schon bei den Gruppen mit aktiv und passiv fixierenden Ventrikel Elektroden, bei den ventrikulären Sondendiametern. Analog zur Analyse bei aktiv und passiv fixierenden Elektroden wurden aus diesem Grund auch hier beim Vergleich der Troponindifferenz, neben der Analyse der Gesamtgruppe, die in Kapitel 3.2.4 genannten Untergruppen getrennt voneinander untersucht.

Neben den Unterschieden bei den ventrikulären Elektrodendurchmessern sind bezüglich der Strahlendosis sowie der OP-Dauer signifikante Unterscheidungen zu verzeichnen. Weitere Überlegungen hierzu können dem Diskussionsteil der Arbeit entnommen werden.

3.3.2 Absolute high-sensitive Troponin T-Werte vor und nach der Implantation

Die Messung der Konzentration von high-sensitive Troponin T im Blut der Patienten vor der Implantation ergab in der Einkammergruppe einen signifikant höheren Wert als in der Zweikammergruppe. Der Median des absoluten high-sensitive Troponin T-Wertes betrug in der VVI-Gruppe $0,016$ (IQR $0,011 - 0,027$) $\frac{ng}{ml}$, in der DDD-Gruppe hingegen $0,013$ (IQR $0,008 - 0,022$) $\frac{ng}{ml}$ ($p=0,019$).

Nach der Implantation ergab sich, entgegengesetzt zu den beobachteten Werten vor der Implantation, für den absoluten high-sensitive Troponin T-Wert in der Einkammergruppe ein Median von $0,023$ (IQR $0,013 - 0,038$) $\frac{ng}{ml}$ und in der Zweikammergruppe ein Median von $0,029$ (IQR $0,017 - 0,045$) $\frac{ng}{ml}$ ($p=0,002$). Abbildung 4 stellt die postoperativen gemessenen, absoluten Troponin T-Werte grafisch gegenüber.

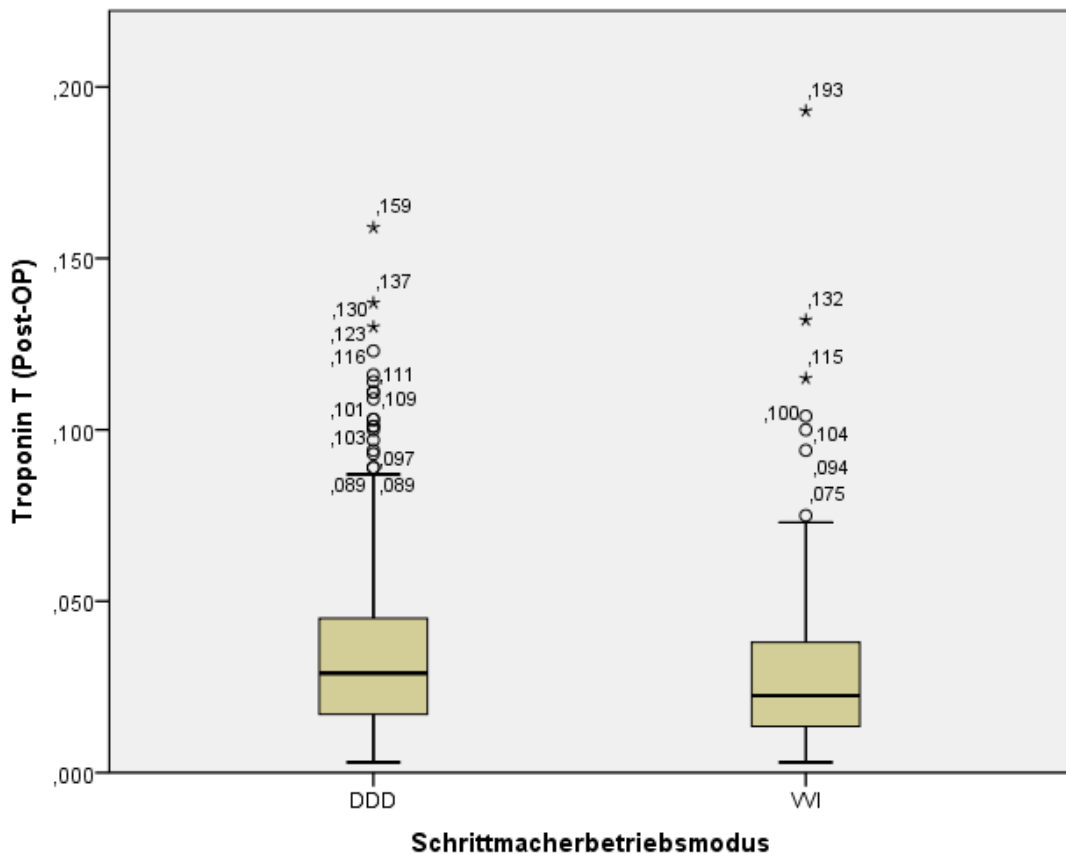


Abbildung 4: Absolute high-sensitive Troponin T-Werte nach der Operation in den Gruppen mit Ein- und Zweikammerschrittmachern. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurde ein einzelner Ausreißer in der Gruppe mit Zweikammersystemen ($hsTnT = 0,307 \frac{ng}{ml}$) nicht dargestellt.

Der Gesamtanteil an Patienten, die vor der Implantation laborchemisch die formalen Kriterien für einen AMI erfüllen, kann Kapitel 3.2.2 entnommen werden. Dabei ist der Anteil in der Einkammergruppe mit 75 (60,5%) Patienten gegenüber

dem Anteil in der Zweikammergruppe mit 99 (49,0%) Patienten signifikant höher ($p=0,044$).

Hinsichtlich der postoperativen Werte stellen sich die Anteile erneut umgekehrt dar. In der VVI-Gruppe ($n=120$) ist bei 90 (75,0%) Patienten, in der DDD-Gruppe ($n=194$) bei 166 (85,6%) Patienten ein erhöhter Troponinwert nachweisbar. Das Ergebnis ist dabei ebenfalls statistisch signifikant ($p=0,019$).

3.3.3 Differenz der high-sensitive Troponin T-Werte vor und nach der Implantation

Wie schon beim Vergleich aktiv und passiv fixierender Schrittmachersonden, konnte die high-sensitive Troponin T-Differenz auch beim Vergleich von Ein- und Zweikammersystemen für $n=314$ Patienten berechnet werden. Für 12 (3,7%) Patienten, 4 (3,2% der VVI-Gruppe) Patienten in der VVI-Gruppe und 8 (4,0% der DDD-Gruppe) Patienten in der DDD-Gruppe, standen keine postoperativen Troponinwerte zur Verfügung.

Im Median betrug die Differenz der gemessenen Troponin T-Werte bei den Patienten, die mit einem Einkammersystem versorgt wurden, $0,005$ (IQR $0,002 - 0,011$) $\frac{ng}{ml}$. Der Median in der Gruppe der Patienten, die ein Zweikammersystem erhielten, betrug dahingegen $0,011$ (IQR $0,006 - 0,025$) $\frac{ng}{ml}$. Der beobachtete Unterschied zwischen den beiden Gruppen war dabei hoch signifikant ($p<0,001$). Abbildung 5 stellt die gemessenen Troponindifferenzen grafisch dar.

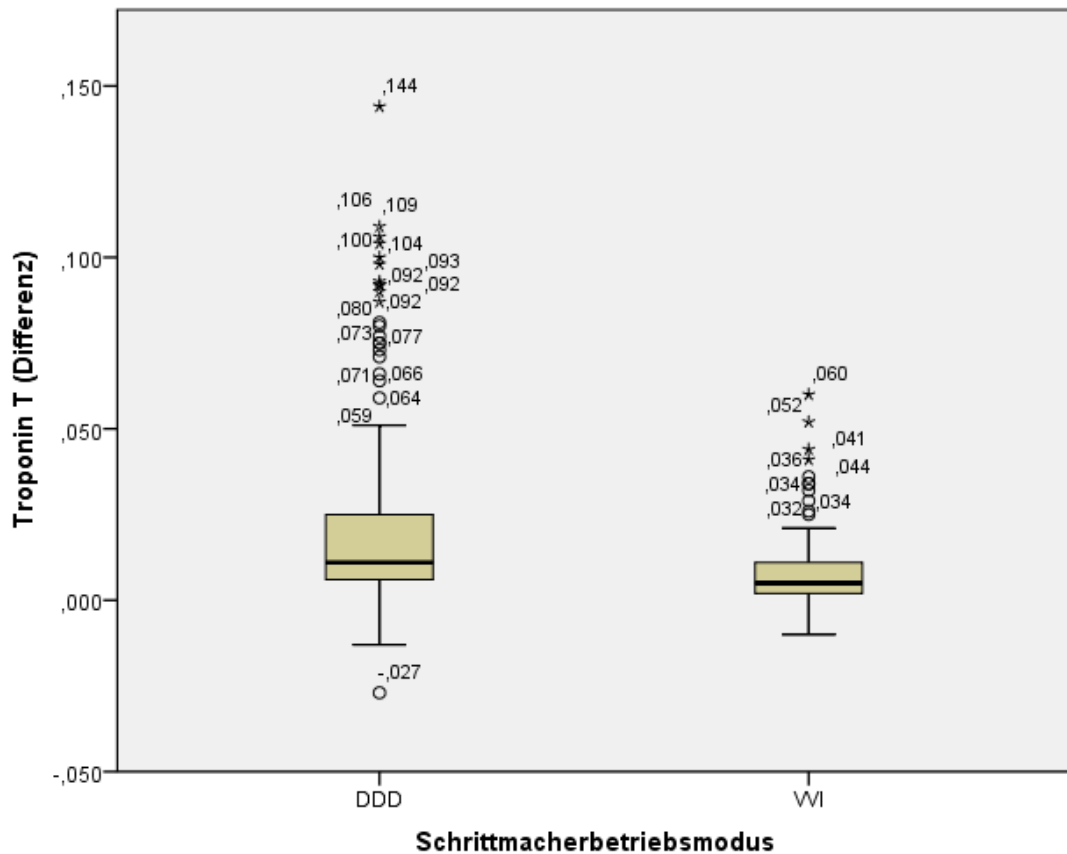


Abbildung 5: High-sensitive Troponin T-Differenz in den Gruppen mit Ein- und Zweikammerschrittmachern. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurde ein einzelner Ausreißer in der Gruppe mit Zweikammersystemen ($\Delta\text{hsTnT} = 0,297 \frac{\text{ng}}{\text{ml}}$) nicht dargestellt.

Betrachtet man die Boxplots, so fällt auf, dass in der Gruppe der Patienten mit Zweikammersystemen im Allgemeinen eine höhere Troponinfreisetzung beobachtet werden kann. Weitere Überlegungen hierzu finden sich in Kapitel 4.3.2.

3.3.4 Möglicher Einfluss des ventrikulären Sondendiameters auf die gemessene high-sensitive Troponin T-Differenz

Erneut wurden die Patienten in den Gruppen mit Ein- und Zweikammerschrittmachern, analog wie in Kapitel 3.2.4 für aktiv und passiv fixierende Elektroden beschrieben, in drei Untergruppen aufgeteilt. Diese wurden anschließend verglichen, um einen Einfluss der sich unterscheidenden ventrikulären Sondendiameter auf das Ergebnis auszuschließen. Die Ergebnisse, die in jeder einzelnen Untergruppe analog zum Ergebnis der Gesamtgruppe ausfielen und ebenso jeweils signifikant waren, sind in Tabelle 17 zusammengefasst.

Tabelle 17: High-sensitive Troponin T-Differenz in den Gruppen mit Ein- und Zweikammerschrittmachern aufgeteilt nach ventrikulärem Sondendiameter

Ventrikulärer Sondendiameter	VVI-Schrittmacher (Troponin T-Differenz)	n	DDD-Schrittmacher (Troponin T-Differenz)	n	p-Wert
< 6 Fr	0,004 (IQR 0,000 – 0,011) $\frac{ng}{ml}$	17	0,011 (IQR 0,006 – 0,029) $\frac{ng}{ml}$	48	0,003
= 6 Fr	0,005 (IQR 0,002 – 0,012) $\frac{ng}{ml}$	89	0,010 (IQR 0,004 – 0,021) $\frac{ng}{ml}$	107	<0,001
> 6 Fr	0,004 (IQR 0,000 – 0,010) $\frac{ng}{ml}$	14	0,017 (IQR 0,008 – 0,040) $\frac{ng}{ml}$	39	<0,001

4 Diskussion

Zahlreiche Studien legen nahe, dass transvenöse Sonden, die im Herz implantiert werden, einen gewissen Schaden am Endo- und Myokard verursachen. Wie in mehreren histologischen Untersuchungen gezeigt, ist kurze Zeit nach der Implantation vor allem eine Inflammation des Endokards sowie eine Degeneration der Kardiomyozyten zu beobachten, während im weiteren Verlauf fibröses Narbengewebe gebildet wird (Fishbein et al. 1977; Higashi et al. 2003; Huang & Baba 1972; Mase et al. 2005). Mase et al. schlussfolgerten aus Ihren Beobachtungen dabei, dass der Langzeitschaden vor allem auf mechanische Komponenten zurückzuführen sei (Mase et al. 2005). Es erscheint naheliegend, dass es schon bei der Implantation und der Fixierung der Schrittmachersonden mittels Schraube oder Anker durch den starken mechanischen Reiz zu einer Schädigung des Herzmuskels kommt. Damit einhergehend ist bereits kurze Zeit nach der Implantation ein Anstieg des kardialen Troponins im peripheren Blut zu messen (Boos et al. 2004; Martignani et al. 2009; Nikolaou et al. 2011; Nikolaou et al. 2005). Die meisten der in diesem Zusammenhang veröffentlichten Studien beschäftigen sich hauptsächlich mit der Frage, ob es nach der Implantation zu einem Troponinanstieg kommt und wie hoch dieser ausfällt ohne einen Zusammenhang mit der Art der ventrikulären Elektrodenfixierung zu untersuchen (Boos et al. 2004; Nikolaou et al. 2011; Nikolaou et al. 2005), der durchaus relevant sein könnte. Eine Erhöhung des Troponinwerts wurde beispielsweise bei eingeschränkter Herzfunktion oder einem akuten Koronarsyndrom bereits vielfach in Verbindung mit einem schlechteren Outcome für den Patienten gebracht (Nakamura et al. 2014; Ottani et al. 2000; Wu & Lane 1995) und auch geringe Erhöhungen besitzen bereits prognostische Aussagekraft (Latini et al. 2007). Auch bei der Implantation von ICDs wurde eine Erhöhung des kardialen Troponins postoperativ mit einem höheren Mortalitätsrisiko für den Patienten in Verbindung gebracht (Vamos et al. 2016). Eine ähnliche Verknüpfung zwischen der freigesetzten Menge an Troponin T bei der Implantation eines Schrittmachers und der Prognose des Patienten erscheint wahrscheinlich. Die PACMAN-Studie ist neben der Studie von Martignani et al. (Martignani et al. 2009) die einzige Studie, die Schraub- und Ankersonden auf Unterschiede hinsichtlich des myokardialen Schadens bei der Implantation eines Herzschrittmachers untersucht.

4.1 Studiendesign

Bezüglich des Studienaufbaus bestehen zwischen der PACMAN-Studie und der Studie durch Martignani et al. wichtige Unterschiede.

Martignani et al. führten keine Randomisierung zwischen aktiv und passiv fixierenden Sonden durch und schlossen in ihre Untersuchungen lediglich 70 Patienten ein, wodurch die Aussagekraft der Ergebnisse limitiert ist. In die PACMAN-Studie konnte dagegen ein deutlich größeres Patientenkollektiv von insgesamt 326

Patienten eingeschlossen werden, die randomisiert auf die Gruppen verteilt wurden.

Ein weiterer Unterschied offenbart sich im Hinblick auf das verwendete Troponin-Assay. In der Studie von Martignani et al. kam dabei ein Troponin I-Messansatz zur Anwendung, der keine genaue Differenzierung im Bereich geringer Troponinwerte erlaubte. Aus diesem Grund liegt ein großer Teil der gemessenen Werte unterhalb der Nachweisgrenze und ist somit nicht näher bestimmt. Im Gegensatz dazu wurde in der PACMAN-Studie ein high-sensitive Troponin T-Kit verwendet, dessen Sensitivität der eines normalen Assays bei der Erkennung myokardialer Schädigungen überlegen ist (Reichlin et al. 2009) und das auch Werte bis zu $0,003 \frac{ng}{ml}$ quantifizieren kann. Dies ermöglicht einen deutlich aussagekräftigeren Vergleich und erlaubt den Ausschluss von Diskrepanzen im Bereich der Troponinwerte vor der Implantation, der Martignani et al. aufgrund des von ihnen verwendeten Troponin-Assays nicht möglich war.

Der wohl wichtigste Unterschied der beiden Studien ist aber die unterschiedliche Verwendung des Surrogatparameters für die Quantifizierung des myokardialen Schadens. Martignani et al. verwendeten in ihrer Studie durchgehend absolute Troponinwerte, was durchaus kritisch zu beurteilen ist, da zahlreiche Zustände zu einer Troponinerhöhung führen können. Beispiele dafür sind eine eingeschränkte Nierenfunktion (Abbas et al. 2005) und eine erhöhte linksventrikuläre Masse (Hamwi et al. 2003; Siciliano et al. 2000). In zwei Reviews fassten Roongsritong et al. und Giannitsis & Katus weitere Faktoren zusammen, die mit einer Erhöhung des Troponins einhergehen können, wie zum Beispiel akute Pulmonalarterienembolien oder Diabetes mellitus (Giannitsis & Katus 2013; Roongsritong et al. 2004). Es ist unklar, ob sich die Gruppen in der Studie von Martignani et al. hinsichtlich dieser Erkrankungen unterscheiden. Um eine Beeinflussung des Ergebnisses durch eventuell unerkannte Grunderkrankungen zu vermeiden, wurden in der PACMAN-Studie statt absoluter Troponinwerte hauptsächlich relative Troponinwerte, also die Unterschiede des gemessenen Troponins vor und nach der Operation, verwendet. Diese erscheinen robuster gegenüber einer Veränderungen durch vorbestehende Pathologien. Weiterhin wurden die Patienten in der PACMAN-Studie umfassend auf Begleiterkrankungen gescreent und die beiden Gruppen auf signifikante Unterscheidungen untersucht.

Insgesamt stellt die PACMAN-Studie somit die erste große, randomisierte Studie dar, die anhand relativer Troponinwerte, unter Verwendung eines hochsensitiven Troponin T-Assays, das Ausmaß der myokardialen Schädigung durch aktiv und passiv fixierende Schrittmacherelektroden bei der Implantation eines Herzschrittmachers untersucht.

4.2 Patientenkollektive und Beobachtungszeitraum

4.2.1 Gesamtkollektiv

Die PACMAN-Studie umfasst ein Patientenkollektiv, das mit den Angaben aus dem deutschen Herzschrittmacherregister vergleichbar und somit typisch für Schrittmacherimplantationen ist (Markewitz 2015). Im Besonderen beim Alter, der Indikation für die Implantation und der OP-Dauer sind die Kollektive nahezu identisch. Die Patienten sind im Mittel rund 75 Jahre alt, wobei der Anteil an Patienten unter 60 Jahren nur knapp 6% beträgt. Die vorherrschenden Schrittmacherindikationen sind der AV-Block und die Sinusknotenerkrankung. Vorhofflimmern mit bradykarder Kammeraktion ist bei rund einem Fünftel der Patienten der Grund für die Implantation, während sonstige Erkrankungen nur in ungefähr jedem zwanzigsten Fall ausschlaggebend sind. Im Median liegt die Dauer für den Eingriff bei etwas unter einer Stunde und ist für VVI-Schrittmacher geringer als für DDD-Schrittmacher. Leichte Abweichungen zwischen den Kollektiven ergeben sich lediglich in der Geschlechterverteilung und der Auswahl des Schrittmachersystems. Während im Referenzkollektiv beide Geschlechter ungefähr mit gleicher Häufigkeit anzutreffen sind und DDD-Schrittmacher in gut 76% der Fälle und VVI-Schrittmacher in gut 21% der Fälle zum Einsatz kommen, ist im Patientengut der PACMAN-Studie mit 64% eine Dominanz des männlichen Geschlechts zu verzeichnen. Weiterhin kamen DDD-Schrittmacher nur in 62% der Fälle zum Einsatz, während der Anteil an VVI-Schrittmachern bei 38% liegt. Da sich die Patienten bezüglich beider Punkte allerdings gleichmäßig auf die jeweiligen Untergruppen verteilen, erscheint es wahrscheinlich, dass der Vergleich der Gruppen durch die geringen Abweichungen des Kollektivs vom Referenzkollektiv nicht signifikant beeinflusst wird und weiterhin repräsentativ ist.

Die Dauer des Nachbeobachtungszeitraumes wurde bewusst auf zwei bis vier Monate festgelegt. Zum einen erfolgt nach diesem Zeitraum meist die erste Schrittmacherkontrolle, wodurch die Patienten nicht extra für Studienzwecke einbestellt werden mussten. Zum anderen ist nach diesem Zeitraum mit dem Erreichen der chronischen Sondenmesswerte zu rechnen.

4.2.2 Kollektive mit aktiv und passiv fixierenden Ventrikelelektroden

Wie bereits in Kapitel 3.2.1 beschrieben, unterscheiden sich die beiden Gruppen mit aktiv und passiv fixierender Kammersonde hinsichtlich ihrer Grundcharakteristika lediglich beim Alter.

Der Zusammenhang zwischen zunehmendem Alter und der Erhöhung der Troponinwerte ist bereits vielfach belegt (Chenevier-Gobeaux et al. 2013; Collinson et al. 2012; Gore et al. 2014; Normann et al. 2012; Reiter et al. 2011; Saenger et al. 2011). Es steht allerdings zur Diskussion, ob das Alter hier der ausschlaggebende

Faktor ist, oder ob andere Begleiterscheinungen, wie Unterschiede bei Komorbiditäten oder der Nierenfunktion zwischen alten und jungen Patienten, nicht entscheidend zum beobachteten Ergebnis beitragen (Chenevier-Gobeaux et al. 2013; Normann et al. 2012). Collinson et al. konnten nach Angleichung der Begleiterkrankungen zumindest eine deutliche Abschwächung des Zusammenhangs nachweisen (Collinson et al. 2012). Für die in der PACMAN-Studie verwendeten, relativen Troponinwerte spielt der Altersunterschied vermutlich keine Rolle. Es bleibt aber festzuhalten, dass ein gewisser Einfluss des Alters auf den bestimmten Anteil der Patienten, die über dem Referenzwert für einen AMI liegen, nicht auszuschließen ist. Da der Altersunterschied zwischen den beiden Gruppen allerdings sehr klein ist und sich die Patienten außerdem im Hinblick auf gescreente Komorbiditäten gleichmäßig auf die Gruppen mit aktiv und passiv fixierender Elektrode verteilen, ist dieser Effekt allenfalls gering ausgeprägt.

4.2.3 Kollektive mit Ein- und Zweikammerschrittmachern

Zwischen den beiden Patientenkollektiven mit Einkammer- und Zweikammerschrittmachern bestehen beim Vergleich der Grundcharakteristika einige Unterschiede. Diese sind überwiegend auf die Art und Komplexität des Eingriffes zurückzuführen. In die PACMAN-Studie wurden lediglich Patienten eingeschlossen, die entweder einen Schrittmacher im VVI- oder einen Schrittmacher im DDD-Modus erhalten haben. Die Abkürzungen entsprechen dabei dem international gebräuchlichen NASPE/BPEG-Code (Bernstein et al. 2002).

VVI- und DDD-Schrittmacher besitzen jeweils unterschiedliche Indikationen, bei denen sie bevorzugt zum Einsatz kommen sollten (Lemke et al. 2005). Dementsprechend sind die signifikanten Unterscheidungen der Gruppen bei der Schrittmacherindikation, dem Vorhandensein und gegebenenfalls der Art des Vorhofflimmerns sowie dem Rhythmus bei der Implantation keineswegs verwunderlich und stehen im Einklang mit dem deutschen Schrittmacherregister (Markewitz 2015). Auch bezüglich des Flächendosisprodukts sowie der Eingriffsdauer sind die beiden Gruppen signifikant verschieden, mit jeweils höheren Werten in der DDD-Gruppe. Wiederrum sind die Differenzen eingriffsbedingt zu erklären, da die Implantation von zwei Sonden naturgemäß aufwändiger als die Implantation einer einzigen Sonde ist. Die Abweichungen stehen dabei ebenfalls im Einklang mit dem gesamtdeutschen Trend (Markewitz 2015).

Abschließend unterscheiden sich die Patienten in den beiden Kollektiven hinsichtlich des Alters, des Anteils der Patienten mit Klappenerkrankungen, des Anteils an Patienten mit eingeschränkter LVEF, des Kreatinins, des Anteils an Patienten mit PAVK und des Baselinetroponins. In allen Fällen wurden die jeweils höheren Werte in der Gruppe der Patienten mit VVI-Schrittmachern beobachtet. Dies deutet darauf hin, dass im Patientenkollektiv mit Einkammerschrittmachern

eine höhere Morbidität vorzufinden ist, als im Kollektiv mit Zweikammersystemen. Sowohl der Zusammenhang der Troponinwerte mit der Nierenfunktion (Abbas et al. 2005) als auch mit dem Alter (Chenevier-Gobeaux et al. 2013; Collinson et al. 2012; Gore et al. 2014; Normann et al. 2012; Reiter et al. 2011; Saenger et al. 2011) wurde bereits diskutiert. Auch andere Zustände können zu einer generellen Troponinerhöhung führen (Giannitsis & Katus 2013; Roongsritong et al. 2004). Die Unterschiede besitzen aus diesem Grund durchaus Relevanz. Im Zusammenhang mit der PACMAN-Studie und den vorgestellten Ergebnissen ist es allerdings unwahrscheinlich, dass die Signifikanz der beschriebenen Erkenntnisse torpediert wird, da vor allem relative Werte betrachtet wurden. Darüber hinaus ist die Morbidität der Patienten in der VVI-Gruppe als insgesamt höher einzuschätzen als die der Patienten in der DDD-Gruppe. Vermutlich damit einhergehend zeigte sich auch das Baselinetroponin in der Gruppe mit Einkammergeräten höher als in der Gruppe mit Zweikammerschrittmachern. Nach der Implantation konnten trotz alledem höhere Troponinwerte in der DDD-Gruppe verzeichnet werden. Dies kann als eine Stärkung der Erkenntnis betrachtet werden, dass bei der Implantation eines DDD-Schrittmachers potentiell mehr Myokard geschädigt wird als bei der Implantation eines Einkammersystems im Betriebsmodus VVI (siehe Kapitel 4.3.2).

4.3 Beobachtete Änderungen von high-sensitive Troponin T nach der Implantation

4.3.1 High-sensitive Troponin T-Werte der Gruppen mit aktiv und passiv fixierenden Ventrikel Elektroden

Der primäre Endpunkt der PACMAN-Studie bestand darin, aktiv und passiv fixierende ventrikuläre Schrittmacherelektroden auf Unterschiede beim Ausmaß der myokardialen Schädigung bei der Implantation zu untersuchen.

Trotz einer großen Zahl an Patienten und vergleichbarer Gruppen konnten zwischen Schraub- und Ankerelektroden keine signifikanten Unterschiede bei der implantationsassoziierten Troponin T-Änderung oder den absoluten postoperativen high-sensitive Troponin T-Werten festgestellt werden. Auch der Anteil an Patienten, die nach der Implantation die laborchemischen Kriterien eines AMI erfüllen, war in beiden Gruppen nicht signifikant verschieden. Das Studiendesign lässt die Aussage, aktiv und passiv fixierende Sonden seien bei der Implantation in gleichem Maße traumatisch für das Myokard, zwar nicht zu, legt auf Grund der großen Patientenzahl und des weit vom Signifikanzniveau von 5% entfernten Ergebnisses eine entsprechende Annahme aber nahe.

Das Ergebnis steht dabei im Einklang mit dem Ergebnis von Hurst et al., die bei der Implantation von ICDs ebenfalls keinen Unterschied zwischen aktiv und passiv fixierenden Sonden feststellen konnten (Hurst et al. 1999). Auch Dworschak et al. deuten in ihrer Studie zu ICDs ein ähnliches Ergebnis an (Dworschak et al. 2001). Da

allerdings nicht ganz klar ist, ob die Troponinfreisetzung bei der Implantation von ICD-Elektroden vor allem, wie von Dworschak et al. und Furniss et al. vorgeschlagen, auf das mechanische Trauma (Dworschak et al. 2001; Furniss et al. 2015) oder, wie von anderen Autoren vorgeschlagen, auf die Defibrillation im Rahmen der intraoperativen Defibrillationsschwellenabschätzung zurückzuführen ist (Davoodi et al. 2013; Hurst et al. 1999; Semmler et al. 2015; Vamos et al. 2016), sind die Ergebnisse zu ICDs nicht direkt auf Schrittmachersonden übertragbar.

In einer Studie zu Schrittmachersonden kamen Martignani et al., im Gegensatz zum Ergebnis der PACMAN-Studie, zu der Schlussfolgerung, dass die Auswahl von aktiv oder passiv fixierenden Elektroden einen signifikanten Einfluss auf die Troponin-Freisetzung besitzt (Martignani et al. 2009). Die sich unterscheidenden Beobachtungen zwischen der PACMAN-Studie und der Studie durch Martignani et al. sind dabei unter Beachtung der obengenannten Limitationen der Studie durch Martignani et al. und der untenstehenden Limitationen dieser Studie zu bewerten. Besonders hervorzuhebende Vorteile der PACMAN-Studie sind, dass eine Randomisierung erfolgte, dass statt eines normalen ein high-sensitive-Assay verwendet wurde und dass als primärer Endpunkt relative statt absolute Troponinwerte verglichen wurden. Es ist wahrscheinlich, dass diese den Implantationsschaden besser abbilden, als es bei absoluten Werten der Fall ist, weniger anfällig gegenüber Schwankungen durch eventuell nicht erkannte Erkrankungen sind und somit eine höhere Aussagekraft besitzen. Dass die unterschiedlichen Beobachtungen der beiden Studien darauf zurückzuführen sind, dass in der PACMAN-Studie Troponin T verwendet wurde, während bei Martignani et al. Troponin I zum Einsatz kam, ist unwahrscheinlich.

4.3.2 High-sensitive Troponin T-Werte der Gruppen mit Ein- und Zweikammerschrittmachern

Eine weitere Beobachtung der Analyse ist der hoch signifikante Unterschied zwischen Ein- und Zweikammerschrittmachern bei der Troponinfreisetzung nach der Implantation. Entsprechende Erkenntnisse sind in der Literatur bisher rar und teilweise widersprüchlich. Während Boos et al. keinen Einfluss der Art des implantierten Schrittmachers auf die gemessene Troponinmenge feststellen konnten (Boos et al. 2004), führten Nikolaou et al. ein gegenteiliges Ergebnis an (Nikolaou et al. 2005). Martignani et al. stellten bei drei Messungen innerhalb der ersten zwölf Stunden nach der Implantation keinen signifikanten Unterschied fest, nach 24 Stunden dagegen schon. Sie schlussfolgerten ähnlich zu Boos et al., dass die Anzahl der Sonden keinen signifikanten Einfluss besitzt (Martignani et al. 2009). Allen Studien ist dabei gemein, dass sie ein lediglich kleines Patientenkollektiv von 30 bis maximal 76 Patienten untersucht hatten und nicht auf den entsprechenden

Vergleich gepowert wurden. Es ist somit nicht auszuschließen, dass bei einer größeren Kohorte signifikante Unterschiede aufgetreten wären.

In der PACMAN-Studie wurde bei der Implantation von Zweikammergeräten eine signifikant höhere Troponinfreisetzung als bei der Implantation von Einkammergeräten gemessen. Damit einhergehend war auch der Anteil an Patienten, die nach der Implantation die laborchemischen Kriterien eines AMI erfüllen, in der Zweikammergruppe nach der Implantation höher als in der Einkammergruppe. Dieses Ergebnis ist vor der Limitation zu sehen, dass auch die PACMAN-Studie nicht primär für den entsprechenden Vergleich geplant wurde und die Patientenkohorte nicht randomisiert waren. Trotzdem ist die Beobachtung als Stärkung des oben beschriebenen Ergebnisses von Nikolaou et al. zu interpretieren (Nikolaou et al. 2005).

Da sich die Kollektive der PACMAN-Studie in vielen Baselinewerten signifikant voneinander unterscheiden haben, ist keine sichere Aussage darüber möglich, ob die unterschiedliche Troponinfreisetzung auf die Anzahl der Sonden oder andere Faktoren zurückzuführen ist. Ergebnisse die andeuten, die Anzahl der Elektroden sei der entscheidende Faktor, gab es bereits sowohl für ICDs (Hurst et al. 1999) als auch für Herzschrittmacher (Nikolaou et al. 2005). Vor dem Hintergrund, dass Troponin in den Ventrikeln in signifikant größerer Menge als im Atrium vorkommt (Swaanenburg et al. 2001), ist es allerdings durchaus möglich, dass die Implantation einer atrialen Sonde, zusätzlich zur Implantation einer ventrikulären, keinen großen Einfluss auf die Gesamtmenge des freigesetzten Troponins besitzt. In Anbetracht dieser Tatsachen kann nicht sicher davon ausgegangen werden, dass die zusätzliche Elektrode der ausschlaggebende Faktor für die signifikant höhere Troponinfreisetzung bei der Implantation eines DDD-Schrittmachers ist. Angesichts des repräsentativen Patientenkollektivs und der großen Anzahl an Patienten, ist daher lediglich folgende Schlussfolgerung möglich: Die Gesamtzahl unterschiedlicher Faktoren, die mit der Implantation eines Zweikammer- im Vergleich zur Implantation eines Einkammerschrittmachers einhergeht, führt zu einer größeren Schädigung des Myokards bei der Implantation eines DDD-Geräts und damit zu einer erhöhten Troponin T-Freisetzung.

4.3.3 Möglicher Einfluss des Elektrodendiameters auf die freigesetzte Troponin T-Menge

Was den Einfluss des ventrikulären Elektrodendiameters auf die freigesetzte Troponinmenge angeht, ist die in der Literatur zu findende Evidenz sehr gering. Nikolaou et al. stellten eine Troponin I-Erhöhung mit steigendem Elektrodendiameter fest (Nikolaou et al. 2005). In der PACMAN-Studie konnte bei der Analyse der Gesamtgruppe allerdings kein signifikanter Einfluss des Durchmessers der Kammersonde auf die freigesetzte Menge an high-sensitive

Troponin T oder die absoluten high-sensitive Troponin T-Werte nach der Implantation beobachtet werden.

In der durchgeführten Subanalyse, bei der die Patienten nach dem ventrikulären Sondendiameter stratifiziert wurden, ergab sich beim Vergleich aktiv und passiv fixierender Ventrikelelektroden in zwei der drei Gruppen kein signifikanter Unterschied. In der dritten Gruppe, in der das Resultat gegenteilig ausfiel, wurden nur wenig aktiv fixierende Sonden verwendet, wodurch das Ergebnis als wenig aussagekräftig einzustufen ist. Beim Vergleich von Ein- und Zweikammersystemen konnte in allen drei Untergruppen ein signifikantes Ergebnis nachgewiesen werden. Beide Ergebnisse decken sich dabei gut mit dem Gesamtergebnis. Insgesamt wird das Ergebnis der PACMAN-Studie durch die sich unterscheidenden Diameter in seiner Aussagekraft daher vermutlich nicht beeinflusst.

4.3.4 Anteil der Patienten mit Troponin T-Werten über dem Cut-Off für einen akuten Myokardinfarkt

Ein interessantes Ergebnis der PACMAN-Studie zeigte sich bei der Analyse des Anteils an Patienten, die vor und nach der Implantation laborchemisch die Kriterien für einen akuten Myokardinfarkt erfüllen. Während es keinen signifikanten Unterschied macht, ob Schraub- oder Ankerelektroden verwendet werden, ist der gesamte Anteil an Patienten durchaus erstaunlich. Bereits in vorausgegangenen Studien konnte eine generelle Troponin I-Erhöhung nach der Implantation eines Herzschrittmachers festgestellt werden (Boos et al. 2004; Martignani et al. 2009; Nikolaou et al. 2011; Nikolaou et al. 2005). Während diese im Großteil der Fälle mild ausfällt, gibt es auch Patienten, deren Troponinwerte nach der Operation mit dem Vorliegen eines akuten Myokardinfarkts vereinbar wären. Die Angaben über den Patientenanteil mit den entsprechenden Kriterien schwanken dabei stark zwischen 1,8% und 38,6% (Martignani et al. 2009; Nikolaou et al. 2011; Nikolaou et al. 2005). Eine Gemeinsamkeit der Studien ist, dass bei keinem Patienten erhöhte Baselinewerte festgestellt wurden und Troponin I als Marker verwendet wurde.

Diese Ergebnisse stehen in starkem Kontrast zur Erkenntnis der PACMAN-Studie, dass bereits vor der Operation knapp über 50% der Patienten nach aktuellen Kriterien Troponinwerte über dem Referenzwert vorweisen. Die unterschiedlichen Beobachtungen der vorliegenden Studie und der oben genannten Studien hinsichtlich des Troponinwerts vor der Implantation sind dabei vor dem Hintergrund zu betrachten, dass mit der Verwendung immer sensitiverer Troponin Assays mittlerweile auch schon sehr kleine Troponinwerte nachgewiesen werden können. Die Sensitivität neuer hs-Troponin-Assays ist der eines Standardassays bei der Diagnose eines Myokardinfarkts, also bei der Erkennung eines myokardialen Schadens, überlegen (Reichlin et al. 2009). Durch die bereits vor der Implantation erhöhten Werte der meisten Patienten und das repräsentative Patientenkollektiv

erscheint die Schlussfolgerung naheliegend, dass das Herz bereits bei der Indikationsstellung einem großen Stress ausgesetzt ist, der sich auch bei den Labormarkern widerspiegelt und akute Geschehnisse verschleiern kann.

Während in anderen Studien nach der Implantation bei 1,8% (Nikolaou et al. 2011), 13,3% (Nikolaou et al. 2005), beziehungsweise 38,6% (Martignani et al. 2009) Troponinwerte über den AMI-Kriterien festgestellt wurden - wobei die Studien nicht alle die gleichen Cut-Off-Werte verwenden - sind in der PACMAN-Studie bei drei viertel der Patienten entsprechende Werte zu beobachten. Im Hinblick auf die große Relevanz erhöhter Troponinwerte für die Diagnose eines Herzinfarkts (Thygesen et al. 2012) ($>0,014 \frac{ng}{ml}$ für Troponin T beim vorliegenden Ansatz (Saenger et al. 2011)) besitzt dieser hohe Anteil durchaus Relevanz. Die Erkenntnis der PACMAN-Studie für hsTnT ist dabei, ähnlich der Aussagen anderer Autoren für Troponin I (Boos et al. 2004; Martignani et al. 2009; Nikolaou et al. 2011; Nikolaou et al. 2005), dass bei einem Großteil der Patienten, die kürzlich einer Schrittmacherimplantation ausgesetzt waren, besondere Vorsicht bei akuten Symptomen wie Brustschmerz nötig ist. Eine Messung des kardialen Troponins lässt in diesem Setting keine sichere Diagnostik zu.

4.4 Elektrische Stimulationsparameter

Neben den Veränderungen der Troponinkonzentration im Blut wurden als sekundärer Endpunkt der PACMAN-Studie die Stimulationsparameter zwischen aktiv und passiv fixierenden Ventrikelsonden verglichen. Die gemessenen Werte stimmen dabei erneut gut mit dem nationalen Durchschnitt überein (Markewitz 2015). Es zeigten sich signifikante Unterschiede aktiv und passiv fixierender Elektroden im Bereich der Stimulationsenergie und des Sensing. Während Ankersonden bei der Implantation einen signifikant höheren Ausschlag der R-Welle messen konnten als Schraubsonden, benötigten Schraubsonden signifikant mehr Energie zur suffizienten Stimulation des Herzens als Ankersonden.

Hinsichtlich des Sensing steht das Ergebnis damit im Kontrast zu mehreren anderen Studien, die zwischen aktiv und passiv fixierenden Elektroden sowohl bei atrialen (Luria et al. 2007; Masterson et al. 1990; Schuchert et al. 1996) wie auch ventrikulären Sonden, egal ob steroidbeschichtet (Burkhardt et al. 1997) oder nicht (de Buitelir et al. 1990), bei der Implantation keinen Unterschied beim Sensing feststellen konnten. Vor dem Hintergrund dieser Studien und im Hinblick auf das Follow-Up nach drei Monaten, bei dem das Sensing nicht mehr signifikant verschieden war, liegt eine Erklärung der Unterschiede durch den Current of Injury nahe. Es ist allgemein anerkannt, dass dieser für aktiv fixierende Sonden größer als für passiv fixierende Sonden ist und somit zu einer geringeren Anstiegssteilheit des intrakardialen Signals führt. Der Col aktiver Elektroden nimmt dabei im Verlauf der

ersten Minuten rapide ab (Saxonhouse et al. 2005). Da die Messungen unmittelbar nach der Implantation erfolgten und der Col für die Schraubelektroden somit noch stark ausgeprägt war, beeinflusste er maßgeblich das Ergebnis. Vermutlich wären bei einer Messung zehn Minuten nach der Implantation keine signifikanten Unterschiede mehr aufgetreten. Es besteht daher vermutlich keine klinische Relevanz.

Bei der Messung der Stimulationsenergie bei Implantation zeigte sich, wie bereits erwähnt, dass passiv ankernde Sonden eine signifikant geringere Energie zur Erregung des Myokards benötigen. Da die gemessene Reizschwelle im Quadrat in die Berechnung der Energie eingeht, besitzt sie den größten Einfluss auf das Ergebnis. Allgemein herrscht die Meinung vor, passiv fixierende Elektroden wiesen bei der Implantation geringere Reizschwellen auf als aktiv fixierende Elektroden. Mehrere Studien weisen dabei bei bipolaren Messungen auf atrialer Ebene explizit (Luria et al. 2007; Schuchert et al. 1996) oder zumindest implizit (Crossley et al. 1995; Glikson et al. 1999) auf die Richtigkeit dieser Annahme hin und sind somit gut mit dem Ergebnis der PACMAN-Studie vereinbar. Kistler et al. zeigten für aktive Elektroden allerdings einen signifikanten Abfall der Reizschwelle bereits Minuten nach der Implantation (Kistler et al. 2005). Ein analoges Ergebnis stellten auch Saxonhouse et al. für aktive Elektroden mit initial vorhandenem Col fest (Saxonhouse et al. 2005). Die anfangs höhere Reizschwelle beziehungsweise Stimulationsenergie aktiver Elektroden hat für den fehlerfreien Betrieb des Schrittmachers somit keine große Bedeutung.

Von besonderer Wichtigkeit für den Langzeitbetrieb eines Schrittmachers ist die chronisch benötigte Stimulationsenergie, die wiederum maßgeblich von der Reizschwelle beeinflusst wird. Sie ist ein wichtiger Einflussfaktor für die Batterielaufzeit des Geräts. In Zeiten steroidbeschichteter Schrittmachersonden bieten sowohl aktive (Hidden-Lucet et al. 2000; Kistler et al. 2006) als auch passive Sonden (Mond & Stokes 1996; Schwaab et al. 1999; Singarayar et al. 2005) relativ stabile Langzeitreizschwellen im Ventrikel und erlauben somit die Programmierung des Schrittmachers im Sinne eines geringen Energieverbrauchs. Auch in der PACMAN-Studie war die durchschnittliche Stimulationsenergie nach drei Monaten weiterhin auf einem niedrigen Niveau. Für aktiv fixierende Sonden konnte dabei ein signifikant höherer Wert als für passiv fixierende Sonden gemessen werden. Um die klinische Relevanz des Ergebnisses zu evaluieren, wurden, ausgehend von der Stimulationsenergie, die Reizschwellen für aktive und passive Sonden für ein imaginäres Standardsystem mit einer Impedanz von 600 Ω und einer Impulsbreite von 0,5 ms berechnet. Dieser Umweg wurde nötig, da zu Beginn der Studie keine Impulsbreite definiert war, bei der die Messung der Reizschwelle im Rahmen des Follow-Ups durchgeführt werden musste. Dies hatte eine große Zahl unterschiedlicher Messzeiten zur Folge. Trotz des statistisch signifikanten Ergebnisses ist die klinische Relevanz der Beobachtung gering, weil die errechnete

Reizschwelle sowohl für passive als auch für aktive Sonden in einem sehr niedrigen Bereich liegt. Da Schrittmacher nach gängigen Standards mit einer Sicherheitsmarge von 100%, nicht aber unter 2,0 V oder 2,5 V programmiert werden, ergibt sich eine kritische Reizschwelle von 1,0 V beziehungsweise 1,25 V. Die Sonden liegen, unabhängig davon ob eine Schraube oder ein Anker zur Fixierung verwendet wurde, weit unterhalb dieses Wertes. Die Programmierung könnte somit bei beiden Designs mit den minimalen Stimulationsparametern von 2,0 V erfolgen. Eine unterschiedliche Batterielaufzeit ergäbe sich somit nicht.

4.5 Elektrodenassoziierte Morbidität

Ein weiterer Endpunkt der PACMAN-Studie war der Vergleich der Komplikationen, die bei den ventrikulären Schrittmachersonden bis zum Follow-Up nach drei Monaten aufgetreten waren. Der Schwerpunkt lag dabei im Vergleich der Perforations- und Dislokationsrate, da sich diese in der vorherrschenden Meinung je nach gewähltem Fixierungsmechanismus unterscheiden. Insgesamt zeigte sich die Rate an Sondenkomplikationen gering und es gab keinen signifikanten Unterschied im Vergleich aktiver und passiver Ventrikelsonden.

Es ist weithin akzeptiert, dass aktive Elektroden eine sehr geringe Rate an Dislokationen aufweisen. In der PACMAN-Studie traten in der Gruppe der Patienten mit aktiv fixierenden Elektroden keinerlei Dislokationen auf, womit sich das Ergebnis gut mit der vorherrschenden Meinung deckt. Sowohl für temporäre als auch für permanente Schrittmacher werden aktive Sonden oft mit einer signifikant geringeren Dislokationsrate als vergleichbare passive Sonden in Verbindung gebracht (De Cock et al. 2003; Dodinot et al. 1985). Auch wenn in der PACMAN-Studie kein signifikanter Unterschied bei der Dislokationsrate beim Vergleich der beiden Fixierungsmechanismen nachgewiesen werden konnte, geht der festgestellte Trend für die verwendeten permanenten Schrittmacher in die gleiche Richtung. Auch in der PACMAN-Studie war die Rate an Elektrodendislokationen für passive Sonden höher als für aktive Sonden.

Bezüglich der Perforationsrate herrscht allgemein die Meinung vor, aktive Sonden neigten im Vergleich zu passiven Sonden eher dazu, das Myokard zu durchdringen. Die Literatur liefert hierzu widersprüchliche Aussagen. Während aktive Sonden teilweise mit einer höheren Perforationsrate als passive Sonden in Verbindung gebracht werden (Mahapatra et al. 2005; Sterliński et al. 2009), sprechen andere Quellen von einer annähernd gleichen Perforationsrate (Hirschl et al. 2007; Migliore et al. 2014). In der vorliegenden Studie konnte ein Trend in Richtung eines höheren Perforationsanteils bei aktiv fixierenden Sonden erkannt werden, der sich allerdings nicht signifikant darstellte. Das Ergebnis kann dabei als Stärkung der Erkenntnisse von Mahapatra et al. (Mahapatra et al. 2005) und Sterliński et al. (Sterliński et al. 2009) verstanden werden.

Es ist möglich, dass das Fehlen eines signifikanten Ergebnisses der Tatsache geschuldet ist, dass die Studie nicht primär auf den Vergleich der Sondenkomplikationen ausgelegt war. Die Anzahl der Patienten mit Sondenperforationen und –dislokationen war aus diesem Grund vermutlich zu gering, um einen signifikanten Unterschied nachzuweisen. Es wäre denkbar, dass die nachgewiesenen Trends im Falle einer größeren Patientenzahl zu einem signifikanten Ergebnis geworden wären.

4.6 Limitationen

Die Ergebnisse der PACMAN-Studie sind vor einigen wenigen Limitationen zu betrachten und zu interpretieren.

Die PACMAN-Studie war als multizentrische, internationale Studie ausgelegt. Es wurden dabei alle Bemühungen unternommen, eine einheitliche Studiendurchführung zu garantieren. Die Randomisierung erfolgte zentral am Deutschen Herzzentrum München. Trotz aller Anstrengungen ist es nicht mit letzter Sicherheit möglich zu gewährleisten, dass Grenzfälle, wie zum Beispiel die Unterscheidung zwischen mäßig- und höhergradigen Klappenvitien, in allen Zentren gleich interpretiert wurden. Durch die nach Zentren stratifizierte Randomisierung ist jedoch nicht zu erwarten, dass die gegebenenfalls vorhandenen Unterschiede einen relevanten Einfluss auf die Integrität des Gesamtdatensatzes oder das Gesamtergebnis haben.

Darüber hinaus ergibt sich die Limitation, dass im Voraus keine feste Zeitangabe gemacht wurde, wann die Bestimmung des kardialen Troponins nach der Implantation zu erfolgen hatte. Die Blutentnahme musste lediglich zwingend am Tag nach der Implantation durchgeführt werden und geschah meist in der Früh des darauffolgenden Tages. Hieraus ergibt sich die Möglichkeit, dass zwischen der Zeit der Operation und der Zeit der Blutentnahme bei einzelnen Patienten eine unterschiedliche Zeitspanne lag. Bei Patienten, die in der Früh operiert wurden, ergeben sich dabei längere Zeiten zwischen Operation und Troponinbestimmung als bei Patienten, deren Schrittmacherimplantation am Nachmittag stattfand. Wie bei den Ergebnissen gezeigt, ergaben sich zwischen den verschiedenen Gruppen mit aktiver und passiver Fixierung beziehungsweise mit VVI- und DDD-Schrittmachern allerdings keine signifikanten Unterschiede, da diese Einschränkung auf alle eingeschlossenen Patienten gleichermaßen zutraf. Die unterschiedlichen Zeitabstände zwischen Implantation und Laborentnahme, die im Vergleich einzelner Patienten bestanden, mittelten sich beim Vergleich aller Patienten somit heraus.

Wie erwähnt unterschieden sich die beiden Gruppen mit aktiv und passiv fixierenden Elektroden und die Gruppen mit Ein- und Zweikammerschrittmachern hinsichtlich des ventrikulären Sondendiameters signifikant voneinander. Diese

Einschränkung könnte möglicherweise den Vergleich der Kollektive hinsichtlich des bei der Implantation freigesetzten Troponins beeinflussen. Das Ergebnis zu Schraub- und Ankersonden ist allerdings weit vom Signifikanzniveau entfernt und auch in der Subanalyse, bei denen die Patienten nach Sondendiametern angeglichen wurden, waren in zwei von drei Gruppen keine signifikanten Unterschiede zu beobachten. Es ist daher anzunehmen, dass die unterschiedlichen Durchmesser das Ergebnis nicht beeinflussen. Auch beim Vergleich von VVI- und DDD-Geräten kann aufgrund der Subanalyse, die in jeder der drei gebildeten Untergruppen einen signifikanten Unterschied zwischen Ein- und Zweikammergeräten, analog zum Gesamtergebnis, nachweisen konnte, davon ausgegangen werden, dass das Ergebnis nicht beeinflusst wird.

5 Schlussfolgerungen

Die PACMAN-Studie erbrachte folgende Ergebnisse:

1. Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Verwendung von passiven, ventrikulären Anker- beziehungsweise aktiven, ventrikulären Schraubsonden und dem myokardialen Schaden bei der Implantation eines Herzschrittmachers festgestellt werden.
2. Aktiv und passiv fixierende ventrikuläre Schrittmacherelektroden zeigen im Hinblick auf den Langzeitbetrieb eines Schrittmachers keine Unterschiede bei den elektrischen Stimulationsparametern, die als klinisch relevant einzustufen sind.
3. Es konnte kein signifikanter Einfluss des Fixierungsmechanismus auf die Rate an Sondendislokationen oder -perforationen des Ventrikels festgestellt werden. Der Trend der Ergebnisse zeigt allerdings eine höhere Rate an Dislokationen in der Gruppe mit passiv fixierenden Elektroden und eine höhere Rate an Perforationen in der Gruppe mit aktiv fixierenden Elektroden an und steht damit im Einklang mit der allgemein vorherrschenden Meinung.
4. Die Gesamtzahl unterschiedlicher Faktoren, die mit der Implantation eines Zweikammer- im Vergleich zur Implantation eines Einkammerschrittmachers einhergeht, führt zu einer größeren Schädigung des Myokards bei der Implantation eines DDD-Geräts und damit zu einer erhöhten Troponin T-Freisetzung.
5. Bei Verwendung eines hoch-sensitiven Troponin-Assays ist der Anteil an Patienten, deren Troponinwerte über dem Cut-Off eines akuten Myokardinfarkts liegen, bereits vor der Implantation eines Herzschrittmachers hoch und steigt nach der Implantation nochmals deutlich an. Die Verwendung der Troponinwerte zur Diagnostik im Rahmen von Brustschmerz ist nach der Implantation eines Schrittmachers daher nur eingeschränkt möglich.

6 Zusammenfassung

Bei der Implantation von Schrittmachersonden entsteht ein gewisser Schaden am Herzmuskel. Es herrscht allgemein der Glaube vor, dass aktiv fixierende Schraubsonden einen größeren myokardialen Schaden setzen als passiv fixierende Ankersonden.

Primäres Ziel der PACMAN-Studie war es, aktiv und passiv fixierende Schrittmacherelektroden hinsichtlich der Schädigung des Herzmuskels zu vergleichen, die bei der Implantation stattfindet. Es wurden hierfür insgesamt 326 Patienten in die prospektiv, multizentrische PACMAN-Studie eingeschlossen und randomisiert auf zwei Gruppen aufgeteilt. Die eine Gruppe mit 160 (49,1%) Patienten erhielt bei der Elektrodenimplantation eine passiv fixierende, ventrikuläre Ankersonde, die andere Gruppe mit 166 (50,9%) Patienten eine aktiv fixierende, ventrikuläre Schraubsonde. Vor und nach Abschluss der Implantation wurden die high-sensitive Troponin T-Werte im Blut der Patienten und die Differenz aus Prä- und Postimplantationswert bestimmt, um das Ausmaß der myokardialen Schädigung zu quantifizieren.

Der Median der gemessenen Troponindifferenz lag in der Gesamtgruppe bei 0,009 (IQR 0,004 – 0,020) $\frac{ng}{ml}$, für passiv fixierende Sonden bei 0,008 (IQR 0,003 – 0,020) $\frac{ng}{ml}$ und für aktiv fixierende Sonden bei 0,009 (IQR 0,004 – 0,021) $\frac{ng}{ml}$. Der Vergleich aktiv und passiv fixierender Sonden zeigte sich mit $p=0,491$ nicht signifikant. Aufgrund des großen Patientenkollektivs erscheint es daher naheliegend, dass bei der Implantation aktiver und passiver Sonden kein nennenswerter Unterschied hinsichtlich des verursachten Schadens am Myokard besteht.

Darüber hinaus erfolgte ein Vergleich der beiden Gruppen bei den elektrischen Stimulationsparametern direkt nach der Implantation und nach einem Follow-Up von ungefähr drei Monaten (2 – 4 Monate). Es ergab sich bei der Implantation ein signifikant unterschiedliches Sensing der Elektroden mit einem Median von 13,5 (IQR 10,8 – 18,0) mV in der Gruppe mit passiv fixierenden Elektroden und einem Median von 12,5 (IQR 10,0 – 15,7) mV in der Gruppe mit aktiv fixierenden Elektroden ($p=0,047$). Auch die Stimulationsenergie zeigte sich bei der Implantation signifikant verschieden. Der Median der Gruppe mit Ankersonden lag dabei bei 0,07 (IQR 0,03 – 0,13) μJ , der der Gruppe mit Schraubsonden bei 0,20 (IQR 0,11 – 0,33) μJ ($p<0,001$). Der Unterschied beim Sensing konnte nach drei Monaten nicht mehr nachgewiesen werden, wohl aber der Unterschied bei der Stimulationsenergie. Diese lag in der Gruppe mit passiver Fixierung beim Follow-Up im Median bei 0,12 (IQR 0,08 – 0,21) μJ , in der Gruppe mit aktiver Fixierung bei 0,34 (IQR 0,16 – 0,48) μJ ($p<0,001$). Da die, für ein Beispielsystem bei 0,5 ms und einer Impedanz von 600 Ω errechneten, medianen Reizschwellen von 0,38 (IQR 0,31 – 0,50) V in der Gruppe mit passiver Ankersonde und 0,64 (IQR 0,44 – 0,76) V in der Gruppe mit aktiver Schraubsonde für beide Fixierungsmechanismen trotzdem weit

unter der Reizschwelle von 1,0 V liegen, die die minimal zu veranlassende Programmierung von 2,0 V erlaubt, ist die klinische Relevanz dieser Beobachtungen als gering einzuschätzen.

Weiterhin wurden Sonden mit aktiver und passiver Fixierung auf Unterschiede bei den aufgetretenen Komplikationen im Rahmen des 3-Monats-Follow-Ups untersucht. Es lagen dabei Follow-Up-Daten von n=311 (95,4%) Patienten vor, davon 153 in der passiven und 158 in der aktiven Gruppe. Insgesamt ergaben sich 10 (3,2%) Komplikationen, 6 (3,8% der aktiven Gruppe) in der Gruppe mit aktiv fixierenden Elektroden, 4 (2,6% der passiven Gruppe) in der Gruppe mit passiv fixierenden Elektroden ($p=0,750$). In der Gruppe mit passiv fixierenden Sonden ergaben sich 2 (1,3%) Sondendislokationen, während es 0 (0,0%) in der Gruppe mit aktiv fixierenden Sonden gab ($p=0,241$). Umgekehrt ereigneten sich in der Gruppe mit aktiver Fixierung 2 (1,3%) Perforationen des Ventrikels, während 0 (0,0%) in der Gruppe mit passiver Fixierung auftraten ($p=0,499$). Auch wenn beide Ergebnisse nicht signifikant waren, steht der beobachtete Trend doch im Einklang mit der allgemeinen Meinung, passiv fixierende Ankersonden neigten eher zur Dislokation, während aktiv fixierende Schraubsonden eher eine Perforation begünstigten.

Da im Verlauf der PACMAN-Studie sowohl Ein- als auch Zweikammersysteme implantiert wurden, konnte außerdem ein Vergleich angestellt werden, ob VVI- oder DDD-Schrittmacher einen größeren myokardialen Schaden bei der Implantation verursachen. Es wurden insgesamt 202 (62,0%) Zweikammerschrittmacher im Betriebsmodus DDD und 124 (38,0%) Einkammerschrittmacher im Betriebsmodus VVI eingesetzt, wobei die Aufteilung der Patienten auf die Gruppen nicht randomisiert war. Bezüglich der Baselinecharakteristika gab es zwischen den beiden Gruppen naturgemäß einige Unterschiede, die allerdings für das Ergebnis als nicht relevant einzustufen sind. Es zeigte sich, dass im Rahmen der Implantation bei DDD-Geräten mit einem Median von 0,011 (IQR 0,006 – 0,025) $\frac{ng}{ml}$ eine signifikant höhere Menge an Troponin T freigesetzt wird, als dies bei VVI-Geräten mit einem Median von 0,005 (IQR 0,002 – 0,011) $\frac{ng}{ml}$ der Fall ist ($p<0,001$). Es liegt daher die Schlussfolgerung nahe, dass die Gesamtzahl unterschiedlicher Faktoren bei der Implantation eines Zweikammersystems im Vergleich zu der Implantation eines Einkammersystems dazu führt, dass bei der Implantation eines Zweikammersystems ein signifikant größerer Schaden am Herzmuskel gesetzt wird.

Abschließend wurde der Anteil an Patienten untersucht, die laborchemisch die Kriterien eines akuten Myokardinfarkts erfüllen. Zwischen aktiv und passiv fixierenden Elektroden zeigte sich postoperativ dabei kein signifikanter Unterschied (Aktiv: 128 (80,5%) Patienten, Passiv: 128 (82,6%) Patienten, $p=0,635$). Im Vergleich von Ein- und Zweikammerschrittmachern konnte nach der Implantation ein signifikant größerer Anteil an Patienten mit deutlich erhöhten hsTnT-Werten in der

Gruppe mit DDD-Geräten festgestellt werden (VVI: 90 (75,0%) Patienten, DDD: 166 (85,6%) Patienten, $p=0,019$). Es fiel weiterhin auf, dass in der Gesamtgruppe bereits vor der Implantation bei 174 (53,4%) Patienten ein high-sensitive Troponin T-Wert gemessen werden konnte, der für einen akuten Myokardinfarkt spricht. Nach der Implantation stieg dieser Wert nochmals an und insgesamt 256 (81,5%) Patienten präsentierten sich mit abnormen Werten. Diese Erkenntnis zeigt, dass sich Troponin T nach der Implantation eines Herzschrittmachers nur sehr eingeschränkt dazu eignet, die Ursache des Symptoms Brustschmerz zu deuten und der hsTnT-Wert in diesem Setting keine sichere Diagnostik zulässt.

7 Literaturverzeichnis

- Abbas, N. A., John, R. I., Webb, M. C., Kempson, M. E., Potter, A. N., Price, C. P., Vickery, S., Lamb, E. J. (2005). Cardiac troponins and renal function in nondialysis patients with chronic kidney disease. *Clin Chem*, 51(11), 2059-2066.
- Alboni, P., Menozzi, C., Brignole, M., Paparella, N., Gaggioli, G., Lolli, G., Cappato, R. (1997). Effects of permanent pacemaker and oral theophylline in sick sinus syndrome the THEOPACE study: a randomized controlled trial. *Circulation*, 96(1), 260-266.
- Amitani, S., Sohara, H., Kurose, M., Miyahara, K., Misumi, K., Sakamoto, H. (1996). Tensile force of pacing lead extraction. A comparison between tined type and screw-in type. *Jpn Heart J*, 37(4), 495-501.
- Apple, F. S., Falahati, A., Paulsen, P. R., Miller, E. A., Sharkey, S. W. (1997). Improved detection of minor ischemic myocardial injury with measurement of serum cardiac troponin I. *Clin Chem*, 43(11), 2047-2051.
- Bernstein, A. D., Daubert, J. C., Fletcher, R. D., Hayes, D. L., Luderitz, B., Reynolds, D. W., Schoenfeld, M. H., Sutton, R. (2002). The revised NASPE/BPEG generic code for antibradycardia, adaptive-rate, and multisite pacing. *Pacing Clin Electrophysiol*, 25(2), 260-264.
- Bigelow, W. G., Callaghan, J. C., Hopps, J. A. (1950). General hypothermia for experimental intracardiac surgery; the use of electrophrenic respirations, an artificial pacemaker for cardiac standstill and radio-frequency rewarming in general hypothermia. *Ann Surg*, 132(3), 531-537.
- Bisping, H. J., Rupp, M. (1977). A new permanent transvenous electrode for fixation in the atrium. In Watanabe, Y. (Ed.), *Cardiac Pacing: proceedings of the 5th internat. symposium, Tokyo, March 14 - 18, 1976* (pp. 543-547). Amsterdam: Excerpta Medica.
- Bongiorni, M. G., Blomström-Lundqvist, C., Kennergren, C., Dagues, N., Pison, L., Svendsen, J. H., Auricchio, A. (2012). Current practice in transvenous lead extraction: A European Heart Rhythm Association EP Network Survey. *Europace*, 14(6), 783-786.
- Boos, C. J., Gough, S., Wheather, M., Medbak, S., More, R. (2004). Effects of transvenous pacing on cardiac troponin release. *Pacing Clin Electrophysiol*, 27(9), 1264-1268.
- Breivik, K., Ohm, O. J., Segadal, L. (1979). Sick sinus syndrome treated with permanent pacemaker in 109 patients. A follow-up study. *Acta Med Scand*, 206(3), 153-159.
- Burkhardt, D., Lauck, G., Badenheim, W., Höblinger, K. H., Manz, M. (1997). Influence on detection and stimulation thresholds by steroid-elution of tined and screw-in bipolar pacemaker electrodes [Beeinflussung des Detektions- und Stimulationsverhaltens von aktiv und passiv fixierten bipolaren Schrittmacherelektroden durch ein Dexamethasondepot]. *Z Kardiol*, 86(7), 530-537.
- Callaghan, J. C., Bigelow, W. G. (1951). An electrical artificial pacemaker for standstill of the heart. *Ann Surg*, 134(1), 8-17.

- Chardack, W. M., Gage, A. A., Greatbatch, W. (1960). A transistorized, self-contained, implantable pacemaker for the long-term correction of complete heart block. *Surgery*, *48*, 643-654.
- Chenevier-Gobeaux, C., Meune, C., Freund, Y., Wahbi, K., Claessens, Y. E., Doumenc, B., Zuily, S., Riou, B., Ray, P. (2013). Influence of age and renal function on high-sensitivity cardiac troponin T diagnostic accuracy for the diagnosis of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, *111*(12), 1701-1707.
- Collinson, P. O., Heung, Y. M., Gaze, D., Boa, F., Senior, R., Christenson, R., Apple, F. S. (2012). Influence of population selection on the 99th percentile reference value for cardiac troponin assays. *Clin Chem*, *58*(1), 219-225.
- Crossley, G. H., Brinker, J. A., Reynolds, D., Spencer, W., Johnson, W. B., Hurd, H., Tonder, L., Zmijewski, M. (1995). Steroid elution improves the stimulation threshold in an active-fixation atrial permanent pacing lead: A randomized, controlled study. *Circulation*, *92*(10), 2935-2939.
- Davoodi, G., Mohammadi, V., Shafiee, A., Kazemisaeid, A., Sadeghian, S., Vasheghani-Farahani, A., Yaminisharif, A. (2013). Detection of myocardial injury due to defibrillation threshold checking after insertion of implantable cardioverter/defibrillators. *Acta Cardiol*, *68*(2), 167-172.
- de Buitelir, M., Kou, W. H., Schmaltz, S., Morady, F. (1990). Acute changes in pacing threshold and R- or P-wave amplitude during permanent pacemaker implantation. *Am J Cardiol*, *65*(15), 999-1003.
- De Cock, C. C., Van Campen, C. M. C., In'T Veld, J. A., Visser, C. A. (2003). Utility and safety of prolonged temporary transvenous pacing using an active-fixation lead: Comparison with a conventional lead. *Pacing Clin Electrophysiol*, *26*(5), 1245-1248.
- Dodinot, B., Medeiros, P., Galvao, S. (1985). Tined or screw in lead. In Aubert, A. E., Ector, H. (Eds.), *Pacemaker Leads* (pp. 75-82). Amsterdam: Elsevier Science Publishers
- Dworschak, M., Franz, M., Khazen, C., Czerny, M., Haisjackl, M., Hiesmayr, M. (2001). Mechanical trauma as the major cause of troponin T release after transvenous implantation of cardioverter/defibrillators. *Cardiology*, *95*(4), 212-214.
- Fishbein, M. C., Tan, K. S., Beazell, J. W., Schulman, J. H., Hirose, F. M., Criley, J. M. (1977). Cardiac pathology of transvenous pacemakers in dogs. *Am Heart J*, *93*(1), 73-81.
- Furman, S. (2003). The early history of cardiac pacing. *Pacing Clin Electrophysiol*, *26*(10), 2023-2032.
- Furman, S., Robinson, G. (1958). The use of an intracardiac pacemaker in the correction of total heart block. *Surg Forum*, *9*, 245-248.
- Furniss, G., Shi, B., Jimenez, A., Harding, S. A., Larsen, P. D. (2015). Cardiac troponin levels following implantable cardioverter defibrillation implantation and testing. *Europace*, *17*(2), 262-266.
- Giannitsis, E., Katus, H. A. (2013). Cardiac troponin level elevations not related to acute coronary syndromes. *Nat Rev Cardiol*, *10*(11), 623-634.
- Glikson, M., Hyberger, L. K., Hitzke, M. K., Kincaid, D. K., Hayes, D. L. (1999). Clinical surveillance of a tined, bipolar, J-shaped, steroid-eluting, silicone-insulated atrial pacing lead. *Pacing Clin Electrophysiol*, *22*(7), 1079-1081.

- Gore, M. O., Seliger, S. L., Defilippi, C. R., Nambi, V., Christenson, R. H., Hashim, I. A., Hoogeveen, R. C., Ayers, C. R., Sun, W., McGuire, D. K., Ballantyne, C. M., de Lemos, J. A. (2014). Age- and sex-dependent upper reference limits for the high-sensitivity cardiac troponin T assay. *J Am Coll Cardiol*, 63(14), 1441-1448.
- Greatbatch, W. (1984). Twenty-five Years of Pacemaking. *Pacing Clin Electrophysiol*, 7(1), 143-147.
- Greatbatch, W., Holmes, C. F. (1991). History of implantable devices. *IEEE Eng Med Biol Mag*, 10(3), 38-41.
- Hamwi, S. M., Sharma, A. K., Weissman, N. J., Goldstein, S. A., Apple, S., Canos, D. A., Pinnow, E. E., Lindsay, J. (2003). Troponin-I elevation in patients with increased left ventricular mass. *Am J Cardiol*, 92(1), 88-90.
- Hidden-Lucet, F., Halimi, F., Gallais, Y., Petitot, J. C., Fontaine, G., Frank, R. (2000). Low chronic pacing thresholds of steroid-eluting active-fixation ventricular pacemaker leads: a useful alternative to passive-fixation leads. *Pacing Clin Electrophysiol*, 23(11 Pt 2), 1798-1800.
- Higashi, Y., Sato, T., Shimojima, H., Takeyama, Y., Goto, K., Mitsuya, T., Sagawa, F., Ishikawa, R., Ishikawa, Y. (2003). Mechanism of decrease in the atrial potential after implantation of a single-lead VDD pacemaker: Atrial histological changes after implantation of a VDD pacemaker lead in dogs. *Pacing Clin Electrophysiol*, 26(3), 685-691.
- Hirschl, D. A., Jain, V. R., Spindola-Franco, H., Gross, J. N., Haramati, L. B. (2007). Prevalence and characterization of asymptomatic pacemaker and ICD lead perforation on CT. *Pacing Clin Electrophysiol*, 30(1), 28-32.
- Holmes Jr, D. R., Nissen, R. G., Maloney, J. D., Broadbent, J. C., Merideth, J. (1979). Transvenous tined electrode systems. An approach to acute dislodgement. *Mayo Clin Proc*, 54(4), 219-222.
- Huang, T. Y., Baba, N. (1972). Cardiac pathology of transvenous pacemakers. *Am Heart J*, 83(4), 469-474.
- Hurst, T. M., Hinrichs, M., Breidenbach, C., Katz, N., Waldecker, B. (1999). Detection of myocardial injury during transvenous implantation of automatic cardioverter-defibrillators. *J Am Coll Cardiol*, 34(2), 402-408.
- Hyman, A. S. (1932). Resuscitation of the stopped heart by intracardial therapy: II. Experimental use of an artificial pacemaker. *Arch Intern Med*, 50(2), 283-305.
- Jeffrey, K. (1992). The invention and reinvention of cardiac pacing. *Cardiol Clin*, 10(4), 561-571.
- Kennergren, C., Bjurman, C., Wiklund, R., Gabel, J. (2009). A single-centre experience of over one thousand lead extractions. *Europace*, 11(5), 612-617.
- Kistler, P. M., Kalman, J. M., Fynn, S. P., Singarayar, S., Roberts-Thomson, K. C., Lindsay, C. B., Khong, U., Sparks, P. B., Strathmore, N., Mond, H. G. (2005). Rapid decline in acute stimulation thresholds with steroid-eluting active-fixation pacing leads. *Pacing Clin Electrophysiol*, 28(9), 903-909.
- Kistler, P. M., Liew, G., Mond, H. G. (2006). Long-term performance of active-fixation pacing leads: a prospective study. *Pacing Clin Electrophysiol*, 29(3), 226-230.

- Larsson, B., Elmqvist, H., Ryden, L., Schuller, H. (2003). Lessons from the first patient with an implanted pacemaker: 1958-2001. *Pacing Clin Electrophysiol*, 26(1 Pt 1), 114-124.
- Latini, R., Masson, S., Anand, I. S., Missov, E., Carlson, M., Vago, T., Angelici, L., Barlera, S., Parrinello, G., Maggioni, A. P., Tognoni, G., Cohn, J. N. (2007). Prognostic value of very low plasma concentrations of troponin T in patients with stable chronic heart failure. *Circulation*, 116(11), 1242-1249.
- Leatham, A., Cook, P., Davies, J. G. (1956). External Electric Stimulator for Treatment of Ventricular Standstill. *Lancet*, 268(6954), 1185-1189.
- Lemke, B., Nowak, B., Pfeiffer, D. (2005). Leitlinien zur Herzschrittmachertherapie. *Z Kardiol*, 94(10), 704-720.
- Lidwill, M. C. (1930). Cardiac Disease in Relation to Anesthesia. *Anesth Analg*, 9(4), 145-150.
- Lillehei, C. W., Gott, V. L., Hodges, P. C., Jr., Long, D. M., Bakken, E. E. (1960). Transistor pacemaker for treatment of complete atrioventricular dissociation. *J Am Med Assoc*, 172, 2006-2010.
- Luria, D. M., Feinberg, M. S., Gurevitz, O. T., Bar-Lev, D. S., Granit, C., Tanami, N., Eldar, M., Glikson, M. (2007). Randomized comparison of J-shaped atrial leads with and without active fixation mechanism. *Pacing Clin Electrophysiol*, 30(3), 412-417.
- Mahapatra, S., Bybee, K. A., Bunch, T. J., Espinosa, R. E., Sinak, L. J., McGoon, M. D., Hayes, D. L. (2005). Incidence and predictors of cardiac perforation after permanent pacemaker placement. *Heart Rhythm*, 2(9), 907-911.
- Markewitz, A. (2015). Jahresbericht 2013 des Deutschen Herzschrittmacher- und Defibrillatorregisters, Teil 1 – Herzschrittmacher. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol*, 26(4), 374-398.
- Martignani, C., Diemberger, I., Biffi, M., Ziacchi, M., Saporito, D., Valzania, C., Bertini, M., Domenichini, G., Branzi, A., Boriani, G. (2009). Troponin I rise after pacemaker implantation at the time of "universal definition of myocardial infarction". *Am J Cardiol*, 103(8), 1061-1065.
- Mase, H., Tamura, K., Hiromoto, A., Hotta, M., Hotomi, S., Togashi, M., Fukuda, Y., Yajima, T., Nitta, T., Tanaka, S., Sugisaki, Y. (2005). Histopathological study of tissue reaction to pacemaker electrodes implanted in the endocardium. *J Nippon Med Sch*, 72(1), 52-59.
- Masterson, M. M., Maloney, J. D., Tuzcu, E. M., Wilkoff, B. L., Emre, A., Vanerio, G., Simmons, T. W., Morant, V. A., Castle, L. W. (1990). Atrial pacemaker leads compared. *Cleve Clin J Med*, 57(5), 433-436.
- Michaelsson, M., Jonzon, A., Riesenfeld, T. (1995). Isolated congenital complete atrioventricular block in adult life. A prospective study. *Circulation*, 92(3), 442-449.
- Migliore, F., Zorzi, A., Bertaglia, E., Leoni, L., Siciliano, M., De Lazzari, M., Ignatiuk, B., Veronese, M., Verlato, R., Tarantini, G., Iliceto, S., Corrado, D. (2014). Incidence, management, and prevention of right ventricular perforation by pacemaker and implantable cardioverter defibrillator leads. *Pacing Clin Electrophysiol*.
- Mond, H., Sloman, G. (1980). The small-tined pacemaker lead: absence of dislodgement. *Pacing Clin Electrophysiol*, 3(2), 171-177.

- Mond, H., Stokes, K. B. (1996). The steroid-eluting electrode: a 10-year experience. *Pacing Clin Electrophysiol*, 19(7), 1016-1020.
- Morschhäuser, D., Fischer, W. (2013). *Praxis der Herzschrittmacher-Nachsorge*. Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- Nakamura, Y., Yoshihisa, A., Takiguchi, M., Shimizu, T., Yamauchi, H., Iwaya, S., Owada, T., Miyata, M., Abe, S., Sato, T., Suzuki, S., Oikawa, M., Kobayashi, A., Yamaki, T., Sugimoto, K., Kunii, H., Nakazato, K., Suzuki, H., Saitoh, S., Takeishi, Y. (2014). High-sensitivity cardiac troponin T predicts non-cardiac mortality in heart failure. *Circ J*, 78(4), 890-895.
- Nelson, G. D. (1993). A brief history of cardiac pacing. *Tex Heart Inst J*, 20(1), 12-18.
- Nikolaou, N. I., Christou, A. H., Spanodimos, S. G., Antonatos, D. G., Korkonikitas, P. I., Patsilinakos, S. P. (2011). Marked troponin elevation after implantation of a permanent antibradycardia pacemaker. *Hellenic J Cardiol*, 52(6), 489-492.
- Nikolaou, N. I., Spanodimos, S. G., Tsaglis, E. P., Antonatos, D. G., Patsilinakos, S. P., Fournarakis, G. M., Tsigas, D. L. (2005). Biochemical evidence of cardiac damage following transvenous implantation of a permanent antibradycardia pacemaker lead. *Pacing Clin Electrophysiol*, 28(11), 1174-1181.
- Normann, J., Mueller, M., Biener, M., Vafaie, M., Katus, H. A., Giannitsis, E. (2012). Effect of older age on diagnostic and prognostic performance of high-sensitivity troponin T in patients presenting to an emergency department. *Am Heart J*, 164(5), 698-705.e694.
- Ottani, F., Galvani, M., Nicolini, F. A., Ferrini, D., Pozzati, A., Di Pasquale, G., Jaffe, A. S. (2000). Elevated cardiac troponin levels predict the risk of adverse outcome in patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J*, 140(6), 917-927.
- Painter, M. W., Harrington, O. B., Crosby, V. G., Wolf, R. Y. (1979). Implantation of an endocardial tined lead to prevent early dislodgment. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 77(2), 249-251.
- Reichlin, T., Hochholzer, W., Bassetti, S., Steuer, S., Stelzig, C., Hartwiger, S., Biedert, S., Schaub, N., Buerge, C., Potocki, M., Noveanu, M., Breidhardt, T., Twerenbold, R., Winkler, K., Bingisser, R., Mueller, C. (2009). Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med*, 361(9), 858-867.
- Reiter, M., Twerenbold, R., Reichlin, T., Haaf, P., Peter, F., Meissner, J., Hochholzer, W., Stelzig, C., Freese, M., Heinisch, C., Breidhardt, T., Freidank, H., Winkler, K., Campodarve, I., Gea, J., Mueller, C. (2011). Early diagnosis of acute myocardial infarction in the elderly using more sensitive cardiac troponin assays. *Eur Heart J*, 32(11), 1379-1389.
- Roongsritong, C., Warraich, I., Bradley, C. (2004). Common causes of troponin elevations in the absence of acute myocardial infarction: incidence and clinical significance. *Chest*, 125(5), 1877-1884.
- Saenger, A. K., Beyrau, R., Braun, S., Cooray, R., Dolci, A., Freidank, H., Giannitsis, E., Gustafson, S., Handy, B., Katus, H., Melanson, S. E., Panteghini, M., Venge, P., Zorn, M., Jarolim, P., Bruton, D., Jarausch, J., Jaffe, A. S. (2011). Multicenter analytical evaluation of a high-sensitivity troponin T assay. *Clin Chim Acta*, 412(9-10), 748-754.

- Saxonhouse, S. J., Conti, J. B., Curtis, A. B. (2005). Current of injury predicts adequate active lead fixation in permanent pacemaker/defibrillation leads. *J Am Coll Cardiol*, 45(3), 412-417.
- Schuchert, A. (2001). The effects of local steroid-elution on high-performance pacing leads. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol*, 12(3), 141-147.
- Schuchert, A., Van Langen, H., Michels, K., Meinertz, T. (1996). Comparison between active and passive fixation in steroid-eluting atrial pacing leads [Vergleich aktiver und passiver Fixation bei steroidfreisetzenden Vorhofelektroden]. *Z Kardiol*, 85(4), 255-259.
- Schwaab, B., Fröhlig, G., Berg, M., Schwerdt, H., Schieffer, H. (1999). Five-year follow-up of a bipolar steroid-eluting ventricular pacing lead. *Pacing Clin Electrophysiol*, 22(8), 1226-1228.
- Semmler, V., Biermann, J., Haller, B., Jilek, C., Sarafoff, N., Lennerz, C., Vrazic, H., Zrenner, B., Asbach, S., Kolb, C. (2015). ICD shock, not ventricular fibrillation, causes elevation of high sensitive troponin T after defibrillation threshold testing-the prospective, randomized, multicentre tropshock-trial. *PLoS One*, 10(7).
- Shaw, D. B., Holman, R. R., Gowers, J. I. (1980). Survival in sinoatrial disorder (sick-sinus syndrome). *Br Med J*, 280(6208), 139-141.
- Siciliano, M., Mettimano, M., Dondolini-Poli, A., Ballarin, S., Migneco, A., Annese, R., Fazzari, L., Fedeli, P., Montebelli, M. R., Zuppi, C., Savi, L. (2000). Troponin I serum concentration: a new marker of left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension. *Ital Heart J*, 1(8), 532-535.
- Singarayar, S., Kistler, P. M., De Winter, C., Mond, H. (2005). A comparative study of the action of dexamethasone sodium phosphate and dexamethasone acetate in steroid-eluting pacemaker leads. *Pacing Clin Electrophysiol*, 28(4), 311-315.
- Sterliński, M., Przybylski, A., Maciąg, A., Syska, P., Pytkowski, M., Lewandowski, M., Kowalik, I., Firek, B., Kołsut, P., Religa, G., Kuśmierczyk, M., Walczak, F., Szwed, H. (2009). Subacute cardiac perforations associated with active fixation leads. *Europace*, 11(2), 206-212.
- Stokes, K. B., Bornzin, G. A., Wiebusch, W. A. (1983). A Steroid-Eluting, Low-Threshold, Low-Polarizing Electrode. In Steinbach, K. (Ed.), *Cardiac pacing : proceedings of the 7th World Symposium on Cardiac Pacing Vienna, May 1st to 5th, 1983* (pp. 369-376). Darmstadt: Steinkopff.
- Swaanenburg, J. C. J. M., Visser-VanBrummen, P. J., DeJongste, M. J. L., Tiebosch, A. T. H. M. (2001). The content and distribution of troponin I, troponin T, myoglobin, and alpha-hydroxybutyric acid dehydrogenase in the human heart. *Am J Clin Pathol*, 115(5), 770-777.
- The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. (2000). Myocardial infarction redefined - A consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J*, 21(18), 1502-1513.
- Thygesen, K., Alpert, J. S., Jaffe, A. S., Simoons, M. L., Chaitman, B. R., White, H. D. (2012). Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation*, 126(16), 2020-2035.

- Timmis, G. C., Gordon, S., Helland, J. (1977). Enhanced electrode stability: the endocardial screw. In Watanabe, Y. (Ed.), *Cardiac Pacing: proceedings of the 5th internat. symposium, Tokyo, March 14 - 18, 1976* (pp. 516-526). Amsterdam: Excerpta Medica.
- Timmis, G. C., Gordon, S., Westveer, D. C., Stewart, J. R., Stokes, K. B., Helland, J. R. (1983). A New Steroid-Eluting Low Threshold Pacemaker Lead. In Steinbach, K. (Ed.), *Cardiac pacing : proceedings of the 7th World Symposium on Cardiac Pacing Vienna, May 1st to 5th, 1983* (pp. 361-367). Darmstadt: Steinkopff.
- Vamos, M., Healey, J. S., Wang, J., Duray, G. Z., Connolly, S. J., Van Erven, L., Vinolas, X., Neuzner, J., Glikson, M., Hohnloser, S. H. (2016). Troponin levels after ICD implantation with and without defibrillation testing and their predictive value for outcomes: Insights from the SIMPLE trial. *Heart Rhythm, 13*(2), 504-510.
- Weirich, W. L., Paneth, M., Gott, V. L., Lillehei, C. W. (1958). Control of complete heart block by use of an artificial pacemaker and a myocardial electrode. *Circ Res, 6*(4), 410-415.
- Wu, A. H. B., Lane, P. L. (1995). Metaanalysis in Clinical Chemistry: Validation of Cardiac Troponin T as a Marker for Ischemic Heart Diseases. *Clin Chem, 41*(8 Pt 2), 1228-1233.
- Zoll, P. M. (1952). Resuscitation of the heart in ventricular standstill by external electric stimulation. *N Engl J Med, 247*(20), 768-771.
- Zoll, P. M., Linenthal, A. J., Norman, L. R. (1954). Treatment of Stokes-Adams disease by external electric stimulation of the heart. *Circulation, 9*(4), 482-493.

8 Eigene Veröffentlichungen

Kolb, C., Blazek, P., Starcevic, B., Ferri-Certic, J., Lennerz, C., Semmler, V., Kaitani, K., Karch, M., Grebmer, C., Vrazic, H. (2014). Myocardial minimal damage associated with pacemaker implantation: randomised comparison between active and passive fixation leads. *Eur Heart J*, 35(Suppl 1), 89.

Kolb, C., Blazek, P., Starcevic, B., Ferri-Certic, J., Semmler, V., Lennerz, C., Kaitani, K., Karch, M. R., Grebmer, C., Vrazic, H. (2014). Troponinfreisetzung im Rahmen der Schrittmacherimplantation: Vergleich zwischen aktiv und passiv fixierenden Elektroden. *Clin Res Cardiol*, 103(Suppl 1), V883.

9 Danksagung

Danken möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Christof Kolb für die freundliche Überlassung des Themas. Darüber hinaus möchte ich ihm in besonderem Maße für die hervorragende Betreuung und dafür danken, dass er sich trotz seiner weiteren Aufgaben stets genug Zeit genommen hat, um mir mit Rat und Tat zur Seite zu stehen und mich bei der Anfertigung der Arbeit zu unterstützen.

Weiterhin gilt mein Dank Herrn Hrvoje Vražić, der mir bei der Sammlung der Patientendaten aus Kroatien eine große Hilfe war.

Abschließend möchte ich mich bei allen bedanken, die in den restlichen Studienzentren durch die Rekrutierung von Patienten zum erfolgreichen Abschluss der Studie beigetragen haben.