

KARDIALES MONITORING MIT HILFE IMPLANTIERBARER SYSTEME

**Habilitationsschrift
zur Erlangung der Lehrbefähigung für das Fach
Innere Medizin**

**vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät Charité
der Humboldt-Universität zu Berlin**

von

**Herrn Dr. med. Heinz Peter Theres
geboren am 23.07.1961 in Bitburg**

Präsident: Prof. Dr. rer. nat. J. Mlynek

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. R. Felix

Habilitation eingereicht: 31.03.2001

Datum der Habilitation: 29.05.2001

Gutachter:

1. H. Schüller

2. D. Pfeiffer

Inhaltsverzeichnis		Seite
1.	Einleitung	4
2.	Technische Aspekte	6
2.1.	Heinz M, Theres H. (Anmelder: Alt E). Energy Saving Cardiac Pacemaker. USA Patent 4,979,507. 1990.	6
2.2.	Theres H. (Anmelder: Alt E). Electrical Connecting Means for Establishing Mechanical and Electrical Connections Between an Implantable Medical Device and a Lead System. USA Patent 4,971,057. 1990.	7
3.	Zentralvenöse Bluttemperatur	8
3.1.	Alt E, Hirstetter C, Heinz M, Theres H. Measurement of right ventricular blood temperature during exercise as a means of rate control in physiological pacemakers. Pacing Clin Electrophysiol 1986; 9(6):970-977.	8
3.2.	Alt E, Theres H, Völker R, Hirstetter C, Heinz M. Temperature-Controlled Rate Responsive Pacing with the Aid of an Optimized Algorithm. J Electrophysiol 1987; 1:481-489.	9
3.3.	Alt E, Heinz M, Hirstetter C, Theres H, Theiss W. Der Einfluss der Atmung auf Schwankungen der zentralvenösen Bluttemperatur. Z Kardiol 1987; 76(10):643-647.	10
3.4.	Theres H, Alt E, Völker R, Heinz M, Hirstetter C. Frequenzadaptive Schrittmacherstimulation: Erste klinische Erprobung eines neuen temperaturgesteuerten Herzschrittmachers als externem System. Münch med Wschr 1987; 129(46):847-850.	11
4.	Körperaktivität und Körperlage	12
4.1.	Alt E, Matula M, Theres H, Heinz M. Grundlage aktivitätsgesteuerter frequenzvariabler Herzschrittmacher: Analyse von belastungs- und umweltbedingten mechanischen Einflüssen am menschlichen Körper. Z Kardiol 1989; 78(9):587-597.	12
4.2.	Theres H, Philippon F, Melzer C, Combs W, Prest-Berg K. The influence of sensor orientation on activity-based rate responsive pacing. Sensor Orientation Study Group. Pacing Clin Electrophysiol 1998; 21(11):2095-2099.	13
4.3.	Alt E, Matula M, Thilo R, Theres H, Heinz M, Blömer H. A new mechanical sensor for detecting body activity and posture, suitable for rate responsive pacing. Pacing Clin Electrophysiol 1988; 11(11):1875-1881.	14
4.4.	Alt E, Theres H, Heinz M, Matula M, Thilo R, Blömer H. A new rate-modulated pacemaker system optimized by combination of two sensors. Pacing Clin Electrophysiol 1988; 11(8):1119-1129.	15
5.	Atmung	16
5.1.	Heinz M, Alt E, Theres H, Oelker J, Blömer H. Die Erfassung respiratorischer Funktionsgrößen zur Steuerung frequenzadaptiver Herzschrittmacher durch Änderungen der intrathorakalen Impedanz. Herzschr Elektrophys 1990; 1:27-34.	16
5.2.	Heinz M, Theres H. (Anmelder: Alt E). Rate Varying Pacemaker Apparatus and Method for Deriving a Preferred one of Different Patient Activity Control Signals. USA Patent 5,170,785. 1992.	17

6.	Atriale Wahrnehmungsfunktion	18
6.1.	Sun W, Combs W, Panken E, Fotuhi P, Stangl K, Baumann G, Theres H. Automatic and efficient R wave discrimination in the right atrium using a two-state hidden Markov model. J Cardiovasc Electrophysiol 1999; 10(3):343-350.	18
6.2.	Theres H, Sun W, Combs W, Panken E, Mead H, Baumann G, Stangl K. P wave and far-field R wave detection in pacemaker patient atrial electrograms. Pacing Clin Electrophysiol 2000; 23(4):434-440.	19
7.	EKG –Wahrnehmung am Herzschrittmacher- und Defibrillatorgehäuse	20
7.1.	Theres H, Combs W, Fotuhi P, Condie C, Bondke HJ, Stangl K, Baumann G. Electrogram signals recorded from acute and chronic pacemaker implantation sites in pacemaker patients. Pacing Clin Electrophysiol 1998; 21(1):11-17.	20
7.2.	Mazur A, Wang L, Anderson ME, Yee R, Theres H, Pearson A, Olson W, Wathen M. Functional similarity between electrograms recorded from an implantable cardioverter-defibrillator emulator and the surface electrocardiogram. PACE in press	21
8.	Ischämiedetektion	22
8.1.	Theres H, Romberg D, Leuthold T, Borges AC, Stangl K, Baumann G. Autonomic effects of dipyridamole stress testing on frequency distribution of RR and QT interval variability. Pacing Clin Electrophysiol 1998; 21(11):2401-2406.	22
8.2.	Tierexperimentelle und humane Untersuchungen zur myokardialen Ischämiediagnostik mit implantierbaren Herzschrittmachern und Defibrillatoren	23
8.2.1.	Einleitung	23
8.2.2.	Methoden	24
8.2.3.	Ergebnisse	29
8.2.4.	Diskussion	38
8.3.	Theres H, Binkau J, Fotuhi P, Flieger R, Schneider T, Wernecke KD, Baumann G. Long-Term Treatment with Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors, Beta-Blockers or a Combination of Angiotensin-Converting Enzyme inhibitors and Beta-Blockers in Low-Risk Patients after Acute Myocardial Infarction: The ABC Study. Heart Drug 2001; 1(1):20-25.	41
9.	Diskussion	42
10.	Literatur	51
11.	Zusammenfassung	55
12.	Danksagung	59
13.	Erklärung	60

1. Einleitung

Die Entwicklung aktiver, mikroprozessorgesteuerter Implantate zur Diagnostik und Therapie chronischer Krankheitsprozesse hat sich in den letzten Jahren rasant beschleunigt. Im Vordergrund standen dabei kardiale Anwendungen wie Herzschrittmacher und Implantierbare Cardioverter Defibrillatoren (ICD). Aber auch in anderen Bereichen der Medizin vollzog sich diese Entwicklung. Beispielhaft zu nennen ist der Neurostimulator, welcher zur Therapie des fortgeschrittenen Morbus Parkinson (29) und zur Schmerztherapie bei chronischen Rückenschmerzen (17) eingesetzt wird. Auch die Applikation von Medikamenten durch Implantate, was insbesondere im Rahmen der Therapie des insulinpflichtigen Diabetes mellitus (20) eine große Bedeutung erlangt hat, ist hier zu erwähnen.

Möglich wurden diese Entwicklungen unter anderem durch Miniaturisierung von Bauteilen, Reduktion des Energieverbrauches und Implementierung komplexer Prozesssteuerungen mit Hilfe fortgeschrittener Mikroprozessortechnologie. Auch die Erprobung geeigneter, biokompatibler Materialien sowie physiologischer Sensoren hat diesbezüglich einen wesentlichen Beitrag geliefert. Vieles ist erreicht was den bedarfsgesteuerten Ersatz von Organfunktionen angeht. Zahlreiche Probleme sind jedoch noch ungelöst, so zum Beispiel die fehlende Langzeitstabilität eines Glukosesensors (27).

Anlass zur Hoffnung auf eine weitere, schnelle Entwicklung besteht: so gibt es wesentliche Fortschritte im Bereich der Miniaturisierung von mechanisch aktiven Bauteilen (z.B.: Nanotechnologie) und in der Steigerung der Rechenkapazität kleinster Chips. Auch werden ständig neue Materialien entwickelt, welche unterschiedlichsten Anforderungen gerecht werden können. Zudem nimmt das Wissen um die zu behandelnden Krankheitsprozesse rasant zu. Insbesondere die Erforschung des menschlichen Genoms wird völlig neue Einsichten in die Genese von Krankheiten liefern. Mit großer Sicherheit wird daraus auch eine differenziertere Sicht der Therapie folgen.

Um gerade daraus den größtmöglichen Nutzen für den Patienten ziehen zu können ist eine individuell zugeschnittene Diagnostik und Therapie erforderlich. Dazu zählt neben anderen Maßnahmen, insbesondere bei bereits schwerwiegend, chronisch Erkrankten, das fortlaufende, nicht belastende Monitoring von Organfunktionen und eine daraus abgeleitete individuelle, der Situation angepasste, Therapie.

Im Bereich der Kardiologie hat diesbezüglich die Herzschrittmachertherapie eine Vorreiterrolle übernommen. Modellhaft fand hier eine Entwicklung statt, deren primäre Ziele jeweils sehr fokussiert waren auf bestimmte Problemlösungen, wie z.B. die Wahrnehmungsfunktion im Bereich von Vorhof- oder Ventrikelelektrokardiogrammen oder aber die Entwicklung frequenzadaptiver Systeme mit Hilfe von physiologischen, im weitesten Sinne jedoch körperliche Belastung anzeigenden, Sensoren (41). Damit wurde der Grundstein für die Entwicklung eines umfassenden implantierbaren kardialen Monitorings gelegt.

Zunächst bietet es sich natürlich an Patienten, welche ohnehin bereits über einen Herzschrittmacher oder Defibrillator verfügen, durch entsprechende Monitoringfunktionen zu überwachen. Dass die betroffene Patientengruppe groß ist, zeigt die Zahl der Herzschrittmacherimplantation im Jahr 1999: in der Bundesrepublik Deutschland wurden nach Angaben des Deutschen Zentralregisters für Herzschrittmachertherapie in 750 Kliniken insgesamt 47750 Herzschrittmachersysteme implantiert. Dazu kommt eine steigende Zahl von Patienten mit Implantierbaren Cardiovertern Defibrillatoren. Kombiniert wird diese antibradykarde und antitachykarde Therapie heute bereits mit der biventrikulären Stimulation (8;9). Damit kann erstmals die hämodynamische Folge einer schenkelblockartigen Überleitung, nämlich die dyssynchrone Septumkontraktion und die daraus resultierende Abnahme des Herzzeitvolumens, therapiert werden.

Ein erstes, reines Monitoringsystem wird bereits bei Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz implantiert. Es verfügt über die Möglichkeit den rechtsventrikulären Druck sowie die zentralvenöse Sauerstoffsättigung im Langzeitverlauf zu erfassen (47). Ein weiteres Beispiel ist das Monitoring von Abstossungsreaktionen transplantierten Herzen mittels der intrakardialen Impedanz (48), welches bereits seit mehreren Jahren erfolgreich im Einsatz ist.

Individuell dem Stadium der Krankheit und den alltäglichen Belastungen adaptiert, sozusagen massgeschneidert, sollen Diagnostik und Therapie sein, um den Patienten nicht unnötig zu belasten und das Erreichbare im Hinblick auf Prognose und Lebensqualität auszuschöpfen. Dazu kann ein implantierbares kardiales Monitoring und eine damit kombinierte Therapie einen wichtigen Beitrag leisten.

Die vorgelegte Habilitationsschrift beinhaltet Untersuchungen aus dem gesamten Spektrum des implantierbaren kardialen Monitorings. Dabei reichen die Themen von der frequenzadaptiven Herzschrittmachertherapie über die Erkennung von R-Zacken im Vorhof-EKG bis zur Diagnostik transienter myokardialer Ischämien durch implantierbare Systeme.

2. Technische Aspekte

- 2.1. Heinz M, Theres H. (Anmelder: Alt E). Energy Saving Cardiac Pacemaker. USA Patent 4,979,507. 1990.

Die Lebensdauer von Herzschrittmachern ist entscheidend durch den Energieverbrauch und die daraus resultierende Batterielebensdauer bestimmt. Insbesondere führt auch die Erfassung zusätzlicher physiologischer Parameter zu einer Erhöhung des Energiebedarfs. Umso wichtiger ist es alle Möglichkeiten zu nutzen um die Stimulationsparameter des Herzschrittmachers - bei größtmöglicher Sicherheit der Stimulationseffektivität - hinsichtlich ihrer Leistungsparameter zu optimieren.

Gegenstand der Patentschrift ist eine Möglichkeit zur Optimierung des Energieverbrauches stimulierender, implantierbarer Systeme. Um die zur Verfügung stehende Energie optimal auszunutzen, besitzt der Herzschrittmacher eine interne Logik, welche die Reizschwellenkurve sowie die Chronaxie und Rheobase ermittelt. Aus diesen Ergebnissen stellt die Logik Impulsdauer und Impulsamplitude so ein, dass die Impulsdauer im Bereich der Chronaxie und die Impulsamplitude im Bereich des zugehörigen Wertes auf der Rheobase liegt.

Damit ist ein minimaler Energieverbrauch bei größtmöglicher Sicherheit des Patienten gewährleistet.

- 2.2. Theres H. (Anmelder: Alt E). Electrical Connecting Means for Establishing Mechanical and Electrical Connection Between an Implantable Medical Device and a Lead System. USA Patent 4,971,057. 1990.

Die Erfassung zusätzlicher Parameter über Herzschrittmacherelektroden erfordert in der Regel auch eine weitere Kabelverbindung mit dem Schrittmachergehäuse. Während die Unterbringung einer zusätzlichen Leitung innerhalb der Elektrode lösbar ist, stellt die Verbindung mit dem Herzschrittmacher ein Problem dar. Dies insbesondere da Konnektorensysteme standardisiert wurden und jede Lösung kompatibel zu diesem Standard sein sollte. Gegenstand der Patentschrift ist ein Konnektorsystem welches den bisherigen Standard (IS-1) respektiert aber die Unterbringung eines zusätzlichen Kontaktes ermöglicht. Dazu wird in den Stecker ein zusätzlicher Pin integriert. Dieser ist federnd gelagert. Als Gegenstück auf Seiten des Herzschrittmachers dient ein weiterer Pin. Somit ist es möglich einen zusätzlichen Kontakt innerhalb des bestehenden IS-1 Standardsteckers unterzubringen. Dies erleichtert die Erfassung zusätzlicher biologischer Signale, auch unter Verwendung einer bipolaren Elektrode.

3. Zentralvenöse Bluttemperatur

- 3.1. Alt E, Hirstetter C, Heinz M, Theres H. Measurement of right ventricular blood temperature during exercise as a means of rate control in physiological pacemakers. Pacing Clin Electrophysiol 1986; 9(6):970-977.

Zur Steuerung der Stimulationsfrequenz von Herzschrittmachern ist die Erfassung von physiologischen Parametern, welche sich entsprechend der Belastungshöhe verändern, sinnvoll. Hierzu wurde unter anderen die zentralvenöse Bluttemperatur nach ersten tierexperimentellen Untersuchungen vorgeschlagen. Die Körpertemperatur ist eine regulierte physiologische Größe, welche einer circadianen Rhythmik mit einem Minimum am Morgen und einem Maximum am Nachmittag unterliegt. Unter Belastung wird Körperwärme analog zur eingesetzten Menge an Sauerstoff in der Muskulatur produziert. Wir untersuchten das Verhalten der zentralvenösen Bluttemperatur sowie der Herzfrequenz bei gesunden Probanden während Laufband- und Ergometerbelastungen. Es wurde eine Elektrode mit einem Thermistor nahe der Spitze temporär im rechten Ventrikel platziert. Die Temperatur wurde mit einer Genauigkeit von 0,01 Grad Celsius bestimmt und digital alle 5 – 10 sec abgespeichert. Bei 100 Watt fand sich ein Anstieg der Herzfrequenz um 54 / min während die zentralvenöse Bluttemperatur um 0,57 Grad Celsius zunahm. Am Belastungsbeginn kam es zu einem vorübergehenden Abfall der zentralvenösen Bluttemperatur, während die Herzfrequenz bereits deutlich anstieg. Dieser ist hervorgerufen durch den vermehrten Rückstrom von initial noch kälterem Blut aus der Körperperipherie. Während und auch nach Belastung zeigten die zentralvenöse Bluttemperatur und die Herzfrequenz dann einen parallelen Verlauf.

- 3.2. Alt E, Theres H, Völker R, Hirstetter C, Heinz M. Temperature-Controlled Rate Responsive Pacing with the Aid of an Optimized Algorithm. J Electrophysiol 1987; 1:481-489.

Nachdem das Verhalten der zentralvenösen Bluttemperatur unter Belastung hinreichend untersucht wurde, stellte sich die Frage, auf welche Weise die Berechnung der Stimulationsfrequenz erfolgen soll. Um sowohl der langsamen circadianen Rhythmik als auch der schnellen Veränderung unter Belastung gerecht zu werden, wurde ein spezieller Algorithmus entwickelt. Dieser besteht im wesentlichen aus zwei Kennlinien: Eine regelt die Stimulationsfrequenz entsprechend den langsamen Veränderungen der Bluttemperatur, die Zweite zeigt eine entsprechend steilere Beziehung zwischen Bluttemperatur und Stimulationsfrequenz und regelt die Beziehung unter Belastung. Die Entscheidung für eine der beiden Kennlinien wird anhand der Veränderung der zentralvenösen Bluttemperatur über die Zeit getroffen: Bei schnellen Änderungen erfolgt die Berechnung der Stimulationsfrequenz über die Belastungskurve. Zur Überprüfung der korrekten Funktion wurden Simulationen mit gespeicherten Temperaturdaten durchgeführt. Diese Daten wurden mit Hilfe des Algorithmus verrechnet und die Stimulationsfrequenz mit der natürlichen Herzfrequenz der Probanden verglichen. Zusätzlich wurden Simulationen bei Herzschrittmacherpatienten mit implantierten starrfrequenten Herzschrittmachern durchgeführt. Die Berechnung der Stimulationsfrequenz eines Herzschrittmachers mit Hilfe der zentralvenösen Bluttemperatur erscheint durch den vorgestellten Algorithmus möglich.

- 3.3. Alt E, Heinz M, Hirstetter C, Theres H, Theiss W. Der Einfluss der Atmung auf Schwankungen der zentralvenösen Bluttemperatur. Z Kardiol 1987; 76(10):643-647.

Die zentralvenöse Bluttemperatur ist durch den Anfall an Körperwärme und den Wärmeabtransport bestimmt. Somit ist die Blutströmung eine wichtige Regulationsgröße. Der venöse Abstrom wird bekannterweise jedoch auch durch die Atmung moduliert. Somit ist auch eine Atemabhängigkeit der zentralvenösen Bluttemperatur zu erwarten. Dies kann einerseits eine Möglichkeit liefern aus dem Verhalten der zentralvenösen Bluttemperatur die Atemfrequenz zu bestimmen, andererseits ist die Kenntnis der Beeinflussung der zentralvenösen Bluttemperatur durch die Atmung wichtig um Fehlsteuerungen eines frequenzadaptiven Herzschrittmachers zu vermeiden. Aus diesen Gründen wurden bei 5 Patienten und Probanden neben der Bluttemperatur auch die Atmung unter Laufbandbelastung erfasst und aufgezeichnet. Es fand sich eine deutliche atemabhängige Modulation, welche vor und nach Belastung am größten war: So kam es inspiratorisch zu einer Abnahme und expiratorisch zu einer Zunahme der zentralvenösen Bluttemperatur. Als Ursache hierfür ist die atemabhängige Modulation des venösen Rückstroms mit einer inspiratorischen Zunahme und expiratorischen Abnahme des Blutflusses anzusehen. Dies konnte durch die miterfassten Dopplerflussprofile bestätigt werden. Hinzu kommt die regional unterschiedliche Wärmeproduktion während Belastung: Bei überwiegender Beinarbeit ist die Wärmeproduktion in der unteren Körperhälfte als deutlich stärker anzusehen. Zwar gelingt eine Erfassung der Atemfrequenz aber eine Bestimmung der Atemtiefe ist aus den erfassten Temperaturschwankungen nicht möglich. Als Störbeeinflussung sind die atmungsmodulierten Schwankungen der zentralvenösen Bluttemperatur von untergeordneter Bedeutung. Durch entsprechende Signalverarbeitung (Filterung, gleitender Mittelwert) kann diese ausgeschaltet werden.

- 3.4. Theres H, Alt E, Völker R, Heinz M, Hirstetter C. Frequenzadaptive Schrittmacherstimulation: Erste klinische Erprobung eines neuen temperaturgesteuerten Herzschrittmachers als externem System. Münch med Wschr 1987; 129(46):847-850.

In einem nächsten Schritt erfolgte nun die Umsetzung der Steuerung der Stimulationsfrequenz durch die zentralvenöse Bluttemperatur in einem externen System. Dazu wurde eine Untersuchung an 10 Herzschrittmacherpatienten, bei denen bereits herkömmliche starrfrequente Herzschrittmacher implantiert waren, durchgeführt. Eine zusätzliche bipolare Stimulationselektrode mit einem Thermistor wurde unter Durchleuchtung in den Apex des rechten Ventrikels gelegt. Diese wurde mit dem externen temperaturgesteuerten Herzschrittmachersystem verbunden. Es wurden nun zwei Laufbandbelastungen durchgeführt: einmal im herkömmlichen, starrfrequenten Modus und einmal unter temperaturgesteuerter frequenzadaptiver Stimulation. Aus der fortlaufend gemessenen, zentralvenösen Bluttemperatur wurde die Stimulationsfrequenz berechnet. Darunter zeigte sich eine belastungsadäquate Anpassung der Stimulationsfrequenz. Im Vergleich zu der Eigenfrequenz dieser chronotrop inkompetenten Patienten ließ sich bei einer Laufbandbelastung von 5km/h und 10% Steigung eine Steigerung der temperaturgesteuerten Frequenz um 48 Schläge pro Minute nachweisen.

4. Körperaktivität und Körperlage

- 4.1. Alt E, Matula M, Theres H, Heinz M. Grundlage aktivitätsgesteuerter frequenzvariabler Herzschrittmacher: Analyse von belastungs- und umweltbedingten mechanischen Einflüssen am menschlichen Körper. Z Kardiol 1989; 78(9):587-597.

Die erste Generation von Körperaktivitätssensoren bestand aus Piezoelementen, welche an die Innenseite des Herzschrittmachergehäuses aufgebracht sind. Ob die Körperaktivität damit optimal zu erfassen ist und welche Frequenzcharakteristik zugrunde liegt, wurde in den ersten Jahren nicht analysiert. Zu diesem Zweck wurden in der vorliegenden Arbeit erstmals die humanen Beschleunigungssignale mit drei zueinander senkrecht stehenden, frequenzlinearen Akzelerometern erfasst. Es wurden Ergometer- sowie Laufbandbelastungen durchgeführt und auch der Einfluss alltäglicher Aktivitäten erfasst. Dabei zeigten sich deutliche Unterschiede in Bezug auf die maximale Beschleunigungsrichtung zwischen den verschiedenen Belastungsformen. In Abhängigkeit von der Belastungsintensität zeigte sich eine Zunahme der Amplitude der erfassten Beschleunigungssignale. Bei der Frequenzanalyse zeigte sich ein Amplitudenmaximum im Bereich von 1-4 Hz während Störeinflüsse ein Amplitudenmaximum im Bereich von 8 Hz aufwiesen. Somit ist eine Optimierung des Nutzsignales durch entsprechende Filterung (wir haben entsprechend eine Tiefpassfilterung vorgeschlagen) möglich. Die Verwendung frequenzlinearer Beschleunigungsaufnehmer ermöglicht somit im Vergleich zu herkömmlichen Piezoelementen eine bessere Trennung zwischen Nutz- und Störsignal und somit eine Verbesserung des Signal-Rausch Verhältnisses.

- 4.2. Theres H, Philippon F, Melzer C, Combs W, Prest-Berg K. The influence of sensor orientation on activity-based rate responsive pacing. Sensor Orientation Study Group. Pacing Clin Electrophysiol 1998; 21(11):2095-2099.

Das Piezoelement zur Messung der körperlichen Aktivität ist an die Innenseite des Herzschrittmachergehäuses befestigt um eine maximale Kopplung mit den Körperbewegungen zu ermöglichen. Die bisherigen Untersuchungen zu diesem Stimulationssystem wurden alle mit einem nach innen zeigenden Sensor durchgeführt. Zeigt der Sensor nach außen ist unklar, ob das gleiche Stimulationsverhalten des Herzschrittmachers resultiert. Dies schränkt jedoch die Flexibilität während der Implantation erheblich ein. In einer multizentrischen Studie wurde 60 Patienten ein Herzschrittmacher mit einem nach außen gerichteten Sensor implantiert. Als Vergleichsgruppe dienten Herzschrittmacherpatienten bei denen das System mit dem Sensor nach innen implantiert worden war. Vor Entlassung wurden in einem standardisierten 2-Minuten-Gehtest die Stimulationsparameter festgelegt. Bei der Verlaufsuntersuchung nach 2 Monaten wurde eine standardisierte Laufbandbelastung durchgeführt und das Stimulationsverhalten überprüft. In beiden Gruppen ließ sich die gleiche Frequenzantwort erzielen. Es gab ebenfalls keinen Unterschied bezüglich der berichteten Komplikationen. Für die Gruppe der Patienten, bei denen der Sensor nach außen zeigte, war jedoch eine höhere Programmierung der Aktivitätsparameter erforderlich. Dies spricht für eine belastungsadäquate, aber im Ausmaß geringere Kopplung des nach außen gerichteten Sensors an die Körperaktivität.

- 4.3. Alt E, Matula M, Thilo R, Theres H, Heinz M, Blömer H. A new mechanical sensor for detecting body activity and posture, suitable for rate responsive pacing. *Pacing Clin Electrophysiol* 1988; 11(11):1875-1881.

Nicht nur während körperlicher Aktivität ist eine Herzfrequenzanpassung erforderlich. Auch zur Vermeidung orthostatischer Reaktionen ist ein Anstieg der Herzfrequenz sinnvoll. Wir untersuchten deshalb einen Sensor, welcher sowohl zur Anpassung der Stimulationsfrequenz unter Belastung geeignet ist als auch eine Wahrnehmung der Körperposition ermöglicht. Dabei handelt es sich um eine Kapsel mit zehn Wandkontakten. Gefüllt ist diese mit einer Quecksilberkugel, welche auf eine Glasplatte aufgebracht ist. Durch Bewegung wird die Lage der Quecksilberkugel in der Kapsel verändert, was zur Schließung unterschiedlicher Kontakte führt. Dabei korrespondiert die Belastungshöhe mit der Zahl der Kontaktschließungen über die Zeit. Zusätzlich lässt sich durch diesen Sensor eine Lageveränderung erfassen: Die ruhende Quecksilberkugel schließt in Rückenlage andere Kontakte als bei aufrechtem Oberkörper. Untersucht wurde dieser Sensor bei 12 Probanden und 10 Herzschrittmacherpatienten. Es wurden Laufband- und Ergometerbelastungen durchgeführt. Zusätzlich wurde das Verhalten während alltäglicher Situationen und Wechsel der Körperposition untersucht. Eine Belastungsdetektion ist möglich, auch wenn die Belastungshöhe und die Zahl der Kontaktschließungen individuell unterschiedlich sind. Die Untersuchungen zur Detektion der Körperposition zeigen eine klare Lageabhängigkeit der Kontaktschließungen.

- 4.4. Alt E, Theres H, Heinz M, Matula M, Thilo R, Blömer H. A new rate-modulated pacemaker system optimized by combination of two sensors. *Pacing Clin Electrophysiol* 1988; 11(8):1119-1129.

Zur optimalen Frequenzadaptation in nahezu allen physiologischen Situationen reicht die Verwendung eines einzelnen Sensors nicht aus. Deshalb untersuchten wir die Kombination von körperlicher Aktivität und zentralvenöser Bluttemperatur zur Steuerung der Stimulationsfrequenz eines Herzschrittmachers. Die spezielle Charakteristik der Sensoren gibt dabei die Verwendung im Steueralgorithmus vor: Während der Bewegungssensor eine schnelle Frequenzantwort ermöglicht, korrespondiert die zentralvenöse Bluttemperatur sehr gut mit den unterschiedlichen Belastungshöhen. Körpererschütterungen welche nicht durch eine Belastung ausgelöst werden (z.B.: durch externe Vibrationen wie beim Straßenbahnfahren) führen bei fehlendem korrespondierenden Anstieg der zentralvenösen Bluttemperatur nicht zu einem Anstieg der Stimulationsfrequenz über mehr als 3 Minuten. In einer Pilotstudie an 5 Probanden wurde mit Hilfe eines externen Systems - in Echtzeit - das Verhalten eines solchen Steuerungssystemes erfolgreich getestet.

5. Atmung

- 5.1. Heinz M, Alt E, Theres H, Oelker J, Blömer H. Die Erfassung respiratorischer Funktionsgrößen zur Steuerung frequenzadaptiver Herzschrittmacher durch Änderungen der intrathorakalen Impedanz. *Herzschr Elektrophys* 1990; 1:27-34.

Eine weitere physiologische Größe, welche eng mit den metabolischen Bedürfnissen korreliert, ist die Atmung. Zu ihrer Erfassung bieten sich verschiedene Methoden der thorakalen Widerstandsmessung an. Dazu gehören die transthorakale Messung sowie die Messung der rechtsventrikulären kardialen Impedanz. Diese wird ebenfalls durch die Atmung moduliert. Bei 14 Probanden und 7 Patienten erfolgte diese Messung mit Hilfe eines bipolaren Stimulationskatheters. Die Elektrode wurde unter Durchleuchtung im Apex des rechten Ventrikels positioniert. Es wurden Belastungen am Laufband und am Fahrradergometer durchgeführt. Bei der computergestützten Analyse zeigte sich eine hohe Korrelation zwischen den impedanzabgeleiteten Atmungsparametern und den parallel erfassten respiratorischen Größen. Insbesondere fand sich eine sehr gute Erfassung der einzelnen Atemzüge. Die Korrelation zwischen der aus dem Impedanzsignal errechneten und der tatsächlichen Atemfrequenz betrug 0,90. Die Atemzugvolumina korrelierten in einem geringeren Maße mit der errechneten Atemtiefe. Insgesamt ergab sich jedoch immer noch eine sehr gute Korrelation zwischen dem berechneten, impedanzabgeleiteten Atemminutenvolumen und dem tatsächlichen Atemminutenvolumen.

- 5.2. Heinz M, Theres H. (Anmelder: Alt E). Rate Varying Pacemaker Apparatus and Method for Deriving a Preferred one of Different Patient Activity Control Signals. USA Patent 5,170,785. 1992.

Verschiedene Sensoren wurden zur Kontrolle der automatischen Frequenzadaptation eines Herzschrittmachers vorgeschlagen. Von Vorteil ist dabei eine möglichst einfache Grundlagentechnik unter Verzicht auf Spezialelektroden. Den Goldstandard stellt dabei unverändert die AV-sequentielle Stimulation dar, welche bei Patienten mit AV-Block III Grades sowohl die AV-Synchronizität als auch die Frequenzanpassung wieder herstellt. Ein weiterer geeigneter Parameter ist die Atmung, welche zum Beispiel durch die intrathorakale Impedanzmessung erfasst werden kann. Atembedingte Schwankungen zeigen aber auch die intrakardialen Elektrogramme. Dies ist besonders augenfällig im intraatrial abgeleiteten EKG von Herzschrittmacherpatienten. Durch eine entsprechende Filterung kann die Atmungsmodulation herausgearbeitet werden. Die atmungsbedingten Amplitudenschwankungen im intrakardialen EKG stellen somit ein weiteres Signal dar, welches die Möglichkeit zur Erfassung der Atemfrequenz und Atemtiefe bietet.

6. Atriale Wahrnehmungsfunktion

- 6.1. Sun W, Combs W, Panken E, Fotuhi P, Stangl K, Baumann G, Theres H. Automatic and efficient R wave discrimination in the right atrium using a two-state hidden Markov model. J Cardiovasc Electrophysiol 1999; 10(3):343-350.

Die Wahrnehmung von R-Zacken im Bereich des Vorhofes (Far Field R-Wave) stellt ein bisher nur unbefriedigend gelöstes Problem in der Steuerung AV-sequentieller Herzschrittmacher und Defibrillatoren dar. Da die Potentiale dieser R-Zacken gleich groß oder sogar größer sein können als die eigentlich zu detektierenden P-Wellen ist eine Fehlsteuerung möglich. Bisher wird durch Refraktärzeiten und Wahrnehmungsschwellen versucht dieses Problem zu lösen. Im Resultat ist dies jedoch nicht befriedigend und führt zu Einschränkungen der Funktionalität dieser Systeme. Wir untersuchten ein Verfahren zur fortgeschrittenen Analyse solcher Signale mit Hilfe eines stochastischen Modells (Hidden Markow Model). In einem ersten Schritt wurden intraatriale und intraventrikuläre sowie Oberflächen-EKG aufgezeichnet. Die so gewonnenen Daten wurden mit Hilfe einer zeitversetzten Analyse untersucht. Es fand sich eine Sensitivität von 94% und ein positiv prädiktiver Wert von 98,3% für die R-Zacken Klassifizierung im Vorhof-EKG.

Das vorgestellte Modell ermöglicht zwischen R-Zacken und P-Wellen im Vorhof-EKG zu unterscheiden.

- 6.2. Theres H, Sun W, Combs W, Panken E, Mead H, Baumann G, Stangl K. P wave and far-field R wave detection in pacemaker patient atrial electrograms. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000; 23(4):434-440.

Einen weiteren Ansatz zur Verbesserung der Unterscheidung zwischen P-Wellen und R-Zacken im intraatrial abgeleiteten Elektrogramm stellt die Verwendung eines morphologiebasierten Algorithmus dar. Dieser Algorithmus, welcher im ersten Schritt eine adaptive Filterung und anschließend eine Korrelationsanalyse der gefundenen Formen durchführt, wurde zunächst in einer zeitversetzten Analyse untersucht. Dabei fand sich eine Sensitivität von 92,5% und ein positiv prädiktiver Wert von 99,1% für die R-Zacken Wahrnehmung im Vorhof-EKG. In einem zweiten Schritt wurde dieser Algorithmus in einem Echtzeitverfahren getestet. Dazu erfolgte die Implementierung in einen digitalen Signalprozessor (DSP) Chip. Bei 13 Patienten wurden dann - während einer elektrophysiologischen Untersuchung bzw. während einer Herzschrittmacherimplantation - intrakardiale EKG abgeleitet und in Echtzeit analysiert. Dabei zeigte sich eine Sensitivität von 91,0% und ein positiv prädiktiver Wert von 97,1% für die Wahrnehmung von R-Zacken im Vorhof-EKG. Damit wurde erstmals die Realisierbarkeit eines morphologiebasierten Algorithmus in einer Echtzeitverarbeitung gezeigt. Für die mögliche Implementierung in ein implantierbares System ist nun noch der Energieverbrauch zu reduzieren.

7. EKG – Wahrnehmung am Herzschrittmacher- und Defibrillatorgehäuse

- 7.1. Theres H, Combs W, Fotuhi P, Condie C, Bondke HJ, Stangl K, Baumann G. Electrogram signals recorded from acute and chronic pacemaker implantation sites in pacemaker patients. Pacing Clin Electrophysiol 1998; 21(1):11-17.

Während der Verlaufskontrolle bei Herzschrittmacherpatienten ist es bisher erforderlich, zusätzlich zur Kommunikation mit dem Herzschrittmacher, über eine Telemetrie-Oberflächenelektroden zu platzieren. Nur mit Hilfe eines darüber abgeleiteten Oberflächen-EKG ist die Verifizierung der korrekten Funktion beziehungsweise das Aufdecken einer Fehlfunktion zweifelsfrei möglich. Die, über die Elektroden des Schrittmachersystems abgeleiteten, intrakardialen EKG sind dafür nicht ausreichend. Der Ersatz des Standard-Oberflächen-EKG durch ein EKG, welches durch Pole im Bereich des Herzschrittmachergehäuses abgeleitet wird, könnte somit eine große Erleichterung in der täglichen Praxis darstellen. Auch würde damit eine Verlaufskontrolle mittels tefonischem Monitoring deutlich vereinfacht werden. Zusätzlich bietet ein solches EKG die Möglichkeit Monitoringfunktionen zu installieren. Dabei ist insbesondere das Erfassen von Ischämien zu nennen. Zur Charakterisierung solcher Herzschrittmachertaschen-EKG führten wir deshalb eine Untersuchung an 48 Patienten durch, welche sich einem Herzschrittmacherwechsel beziehungsweise einer Erstimplantation unterzogen. Nach Freilegen der Tasche wurde vorübergehend eine Herzschrittmachernachbildung eingelegt, welche über zusätzliche EKG-Ableitpunkte verfügte.

Die so gewonnenen EKG wurden aufgezeichnet und mit den intrakardialen und Oberflächen-EKG verglichen. Die R-Amplitude im Herzschrittmachertaschen-EKG war ebenso wie das Signal-Rausch Verhältnis geringer im Vergleich zu den Oberflächenableitungen. Dies schränkte jedoch die Beurteilbarkeit nicht ein. Das Verhältnis von R-Zacke zu P-Welle war geringer bei den Herzschrittmachertaschen-EKG im Vergleich zu den Oberflächen-EKG, was einer relativ größeren Abbildung der P-Welle entspricht. Insgesamt sind die im Bereich der Herzschrittmachertasche abgeleiteten EKG von guter Qualität, auch im Vergleich zu den Oberflächen-EKG.

- 7.2. Mazur A, Wang L, Anderson ME, Yee R, Theres H, Pearson A, Olson W, Wathen M. Functional similarity between electrograms recorded from an implantable cardioverter-defibrillator emulator and the surface electrocardiogram. PACE in press

Die klinische Bedeutung der gespeicherten Elektrogramme in einem implantierbaren Cardioverter-Defibrillator (ICD) ist aufgrund ihrer lokalen Ableitung und damit bestimmten Morphologie begrenzt. Deshalb testeten wir die Möglichkeit mit Hilfe von Elektroden am Gehäuse eines ICD EKG aufzuzeichnen und somit die diagnostischen Möglichkeiten zu verbessern. Während der Implantation eines ICD wurde bei 16 Patienten ein ICD-Gehäuse mit 4 Ableitelektroden temporär in die subcutane oder submuskuläre Tasche platziert. Simultan wurden EKG von diesem Gehäuse, den intrakardialen Elektroden und der Oberfläche abgeleitet. Dies geschah während Sinusrhythmus, ventrikulärer Stimulation und ventrikulärer Tachykardie. Mit Hilfe der ICD-Ableitungen konnten bei allen Patienten während Sinusrhythmus P-Wellen detektiert werden. P- und QRS-Amplituden waren deutlich geringer in den ICD-Ableitungen verglichen mit der Oberflächenableitung II. Die Messung von PR-, QRS- und QT-Intervallen zeigte eine gute Übereinstimmung zwischen der ICD-Ableitung, den intrakardialen Elektrogrammen und der Oberflächenableitung II. Die ICD-Gehäuseableitung von Elektrogrammen könnte bei der Differenzierung aufgezeichneter Herzrhythmusstörungen von ICD-Trägern und bei den Verlaufskontrollen hilfreich sein.

8. Ischämiedetektion

- 8.1. Theres H, Romberg D, Leuthold T, Borges AC, Stangl K, Baumann G. Autonomic effects of dipyridamole stress testing on frequency distribution of RR and QT interval variability. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998; 21(11):2401-2406.

Insbesondere Herzschrittmacherpatienten zeigen aufgrund ihres Alters und der kardialen Komorbidität eine hohe Prävalenz für das Vorliegen einer Koronaren Herzkrankheit. Damit ist ebenfalls das Risiko für maligne ventrikuläre Herzrhythmusstörungen als hoch anzusehen. Für das Monitoring dieser Patienten eignen sich sowohl die Herzfrequenzvariabilität als auch Veränderungen der QT-Dauer. Beides kann mit implantierbaren Systemen erfasst werden, wenn auch die QT-Variabilität gewissen Einschränkungen unterliegt. In einer Studie bei Patienten mit Koronarer Herzkrankheit erfassten wir deshalb während einer Stress-echokardiographie sowohl die Herzfrequenz- als auch die QT-Intervall-Variabilität. Auf Grund des Ergebnisses der Dipyridamole-Belastung und der simultan durchgeführten Echokardiographie wurden die Patienten unterschieden. Bei den Patienten mit Wandbewegungsstörungen unter Stress gingen wir von einer Ischämie aus, während die Patienten ohne Wandbewegungsstörung als nicht ischämisch angesehen wurden. Bei der ischämischen Patientengruppe fand sich im Gegensatz zu der nicht ischämischen Gruppe eine Dissoziation zwischen der Herzfrequenz- und QT-Variabilität, angezeigt durch das Verhältnis des niederfrequenten zum hochfrequenten Anteil (LF/HF ratio). Dies charakterisiert eine Disbalance zwischen der zentral geregelten Herzfrequenzvariabilität und der durch die lokale Erregungsrückbildung hervorgerufenen QT-Dauer.

8.2. Tierexperimentelle und humane Untersuchungen zur myokardialen Ischämiediagnostik mit implantierbaren Herzschrittmachern und Defibrillatoren

8.2.1. Einleitung

Im Jahr 1999 lebten in der Bundesrepublik Deutschland nach Mitteilung des Zentralregisters Herzschrittmacher circa 215000 Menschen mit einem implantierten Herzschrittmacher. Zum Zeitpunkt der Implantation betrug das mittlere Alter 74 Jahre. In diesem Patientengut ist sowohl als Ursache der Herzrhythmusstörung, wie auch im Rahmen der Komorbidität von einem erheblichen Anteil an Patienten mit Koronarer Herzkrankheit auszugehen.

In der Framingham Studie belegte Kannel (34) eine hohe Inzidenz stummer Herzinfarkte: Von 708 registrierten Infarktereignissen wurden 25% nur im Rahmen eines Routine-EKG entdeckt. Etwa die Hälfte dieser Patienten hatte keinerlei Symptomatik, während andere atypische Thoraxbeschwerden angaben. Nicht wahrgenommene Herzinfarkte und registrierte, typische Herzinfarkte führten gleich häufig zu Herzinsuffizienz und Tod.

Stumme Ischämien können bis dato nur durch Langzeit-EKG Registrierung beziehungsweise durch aufwendige Untersuchungen wie Streßechokardiographie oder Myokardszintigraphie identifiziert werden. Sie haben jedoch eine erhebliche Bedeutung für die Prognose dieser Patienten. In einer Untersuchung von Deedwania (22) fanden sich bei 107 Patienten mit medikamentös therapierter, stabiler Angina pectoris im Rahmen einer Langzeit-EKG Registrierung mit ST-Streckenanalyse bei 46 Patienten zusätzlich stumme Ischämien. In der prospektiv durchgeführten Beobachtung zeigte sich, nach Korrektur für andere Risikofaktoren, die stumme Ischämie als stärkster Prädiktor für die kardiale Mortalität.

Die Möglichkeit einer dauerhaften Herzrhythmus-Überwachung durch einen implantierbaren Monitor wurde im Rahmen der Synkopenagnostik durch Krahn (35) nachgewiesen. Zehender (65) zeigte erstmals die Möglichkeit auf, eine Ischämie während PTCA mittels einer ICD(Implantierbarer Cardioverter Defibrillator)-typischen Elektrodenkonfiguration bei Patienten mit Eigenrhythmus zu erfassen. In eigenen Untersuchungen haben wir die Möglichkeit einer EKG-Registrierung an Herzschrittmacher (60) und Defibrillatorgehäusen (43) nachgewiesen.

Ziel war es nun, die Möglichkeit der Ischämiediagnostik über EKG-Ableitungen am Herzschrittmachergehäuse und über unterschiedliche intrakardiale Elektrodenkonfigurationen zu untersuchen. Neben der Registrierung während Eigenrhythmus, stand dabei der Einfluss unterschiedlicher Stimulationsformen im Mittelpunkt. Hierzu führten wir grundlegende tierexperimentelle wie auch humane Untersuchungen durch.

8.2.2. Methoden

Tierexperimentelle Untersuchungen

Die Untersuchungen wurden an 8 narkotisierten, herzgesunden Hunden (Körpergewicht 18,9 – 29,1 kg) unter Einhaltung der lokalen Tierschutzbestimmungen durchgeführt. Die Narkose erfolgte mittels Isofluran und - wenn erforderlich - bis zu 20 ml 2,5 % Pentothal (i.v.). Begleitend erhielten die Tiere 100 IE Heparin pro Kilogramm Körpergewicht. Die Beatmung erfolgte mit 12 Atemzügen pro Minute und einem Atemzugvolumen von 15 ml pro Kilogramm Körpergewicht.

Eine myokardiale Ischämie wurde unter Wahrung der thorakalen Integrität mittels Herzkathetertechniken und nicht über externe Okkluder oder eine direkte Ligatur eines Herzkranzgefäßes induziert. Dazu wurde über einen arteriellen Zugang im Bereich der Arteria femoralis communis sinister, unter Verwendung eines Führungskatheters, der Abgang der linken Herzkranzarterie sondiert. Ein Koronardraht wurde anschließend in den Ramus interventricularis anterior vorgeführt und darüber entsprechend ein Ballonkatheter platziert. Zur definitiven Induktion einer Ischämie wurde unter Durchleuchtungskontrolle der Ballon mit einem Kontrastmittelgemisch inflatiert. Mittels Kontrastmittelinjektion wurde das Sistieren des Blutflusses nachgewiesen. Die Inflation wurde für 5 Minuten belassen. Anschließend wurde der Ballon wieder deflatiert. Es wurde zunächst eine Ischämieinduktion während Eigenrhythmus, anschließend bei atrialer und ventrikulärer Stimulation (ca. 10/min über dem Eigenrhythmus) durchgeführt.

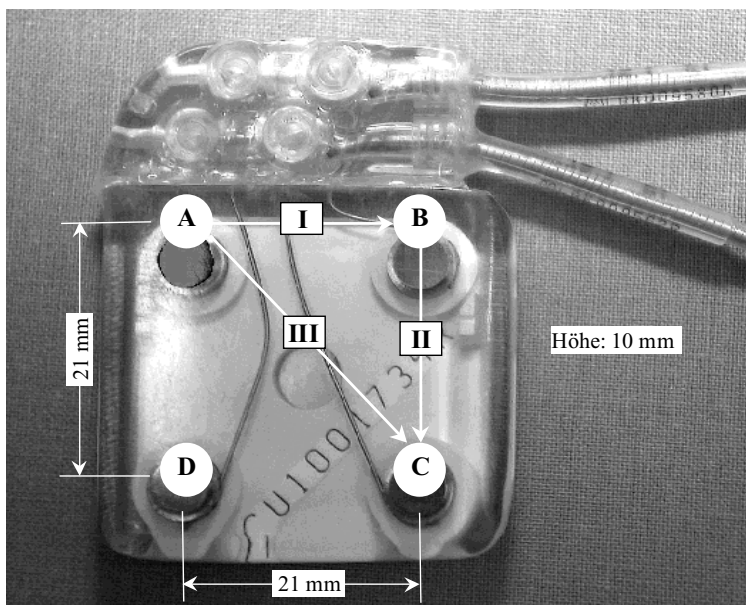


Abbildung 1:
Herzschriftmachernachbildung
(SEA = Subcutaneous
Electrode Array) mit vier
Ableitelektroden (A, B, C, D)
am Gehäuse. Dargestellt sind
ebenfalls die verwendeten
Ableitvektoren (SEA I, II, III).

Zur Erfassung des Oberflächen-EKG wurden Elektroden für die Extremitätenableitungen sowie für zwei Brustwandableitungen (V2 und V4) angebracht. In den Bereich des linken oberen Thorax wurde eine subcutane Tasche, entsprechend einer Herzschrittmachertasche, präpariert und eine Herzschrittmachernachbildung mit Ableitelektroden am Gehäuse (Abbildung 1) platziert. Zur Stimulation aber auch zur intrakardialen EKG-Ableitung wurden eine bipolare Vorhofelektrode und eine bipolare Ventrikel­elektrode nach Freilegung und Punktion der Vena jugularis interna eingebracht. Zusätzlich wurde eine Defibrillatorelektrode mit großer Oberfläche im Bereich der oberen Hohlvene platziert. Die Datenaufzeichnung erfolgte mittels TEAC® Datenrekorder (PCM DATA RECORDER, RD-130T).

Es wurden folgende EKG-Signale registriert:

Registrierte Signale		
Ableitungen	Beschreibung	Gruppe
I, II, III	Extremitätenableitungen	Obf
V2, V4	Brustwandableitungen	
SEA I, II, III	Ableitungen vom Herzschrittmachergehäuse	SEA
A-bi	Rechter Vorhof, bipolar	SM
V-bi	Rechter Ventrikel, bipolar	
A-uni	Spitze der Vorhofelektrode, unipolar	
V-uni	Spitze der Ventrikel­elektrode, unipolar	
VR-AS	Ventrikel­elektrode, Ring → Vorhofelektrode, Spitze	ICD
VR-uni	Ring der Ventrikel­elektrode, unipolar	
VC-uni	Coil der Ventrikel­elektrode unipolar	
SVC-uni	Coil der Elektrode in der oberen Hohlvene, unipolar	

Tabelle 1

Humanuntersuchungen

Das Studienprotokoll wurde der Ethikkommission der Charité vorgelegt und von ihr genehmigt. Alle Patienten wurden über die vorgesehene Untersuchung aufgeklärt und erklärten schriftlich ihr Einverständnis. Geeignet waren alle Patienten bei denen aufgrund einer Angina pectoris Symptomatik oder eines Ischämienachweises mittels Herzkathetertechniken eine Koronararterienstenose therapiert werden sollte. Die Patientendaten sind in Tabelle 2 dargestellt.

Patientendaten	
Anzahl (männlich / weiblich)	38 / 5
Mittleres Alter [Jahre]	63,51 +/- 8,3
Z.n. Myokardinfarkt	15 (42%)
Angina pectoris	31 (89%)
Arterieller Hypertonus	21 (62 %)
Hypercholesterinämie	28 (82 %)
Diabetes mellitus	6 (18 %)

Medikation	
Betablocker	27 (69 %)
ACE-Hemmer	26 (67 %)
Ca-Antagonisten	9 (23 %)
Nitrate	18 (46 %)
Statine	31 (79 %)
ASS	36 (92 %)
Diuretika	11 (28 %)

Tabelle 2: Patientendaten und Medikation

Untersuchungsaufbau

Im Rahmen der Patientenvorbereitung wurden zusätzlich Elektroden für die Ableitung des Extremitäten-EKG sowie der Brustwandableitung V2 an den typischen Körperstellen angebracht. Des Weiteren wurde im Bereich der linken oberen Thoraxregion eine Herzschrittmachernachbildung (Abb.: 2) mit integrierten Ableitelektroden aufgelegt. Alle Elektroden wurden nach sorgfältiger Vorbereitung der Haut angebracht. Die Elektrodensysteme wurden anschließend mit den Messverstärkern (Abbildung 3) verbunden.

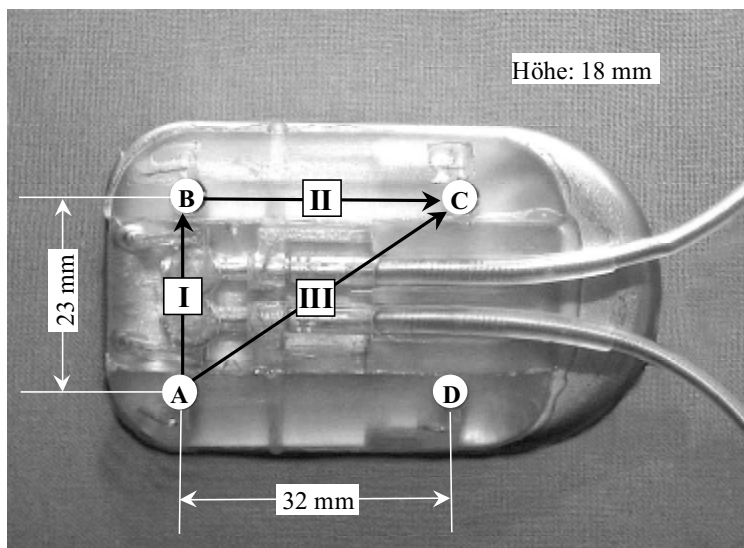


Abbildung 2: Dargestellt ist die Herzschrittmachernachbildung (SEA=Subcutaneous Electrode Array) mit 4 integrierten Ableitelektroden. Die resultierenden Ableitvektoren werden im folgenden mit SEA I-III bezeichnet.

Unmittelbar vor der geplanten Katheterintervention wurde über eine Schleuse in der Vena femoralis unter Durchleuchtung eine sechspolige Stimulationselektrode (Cords® Elektrophysiologiekatheter mit formbarer Spitze, Cat. No.: D7E- 06R-P0R-MS,7F, Elektrodenabstand: 4, 13, 4, 100, 4 mm) in den Apex des rechten Ventrikels platziert. Über einen externen Stimulator war damit die rechtsventrikuläre Stimulation möglich.

Zeitgleich erfolgte die Ableitung intrakardialer EKG. Die Datenaufzeichnung erfolgte simultan auf einem TEAC® Datenrekorder (PCM DATA RECORDER, RD-130T) sowie durch Digitalisierung (1000 Hz pro Kanal).

Registrierte Signale		
Ableitungen	Beschreibung	Gruppe
I, II	Extremitätenableitungen	Obf
V2	Brustwandableitung	
SEA I, II, III	Ableitungen vom Herzschrittmachergehäuse	SEA
IK I	Rechter Vorhof, unipolar	IK
IK II	Rechter Ventrikel, unipolar	
IK III	Ventrikel-Ring → Vorhof-Ring	

Tabelle 3

In der ersten Patientengruppe (n = 25) erfolgte eine reine Registrierung unter Eigenrhythmus, während in der zweiten Patientengruppe (n = 18) eine durchgehende rechtsventrikuläre Stimulation (Eigenfrequenz + 10/min) erfolgte.

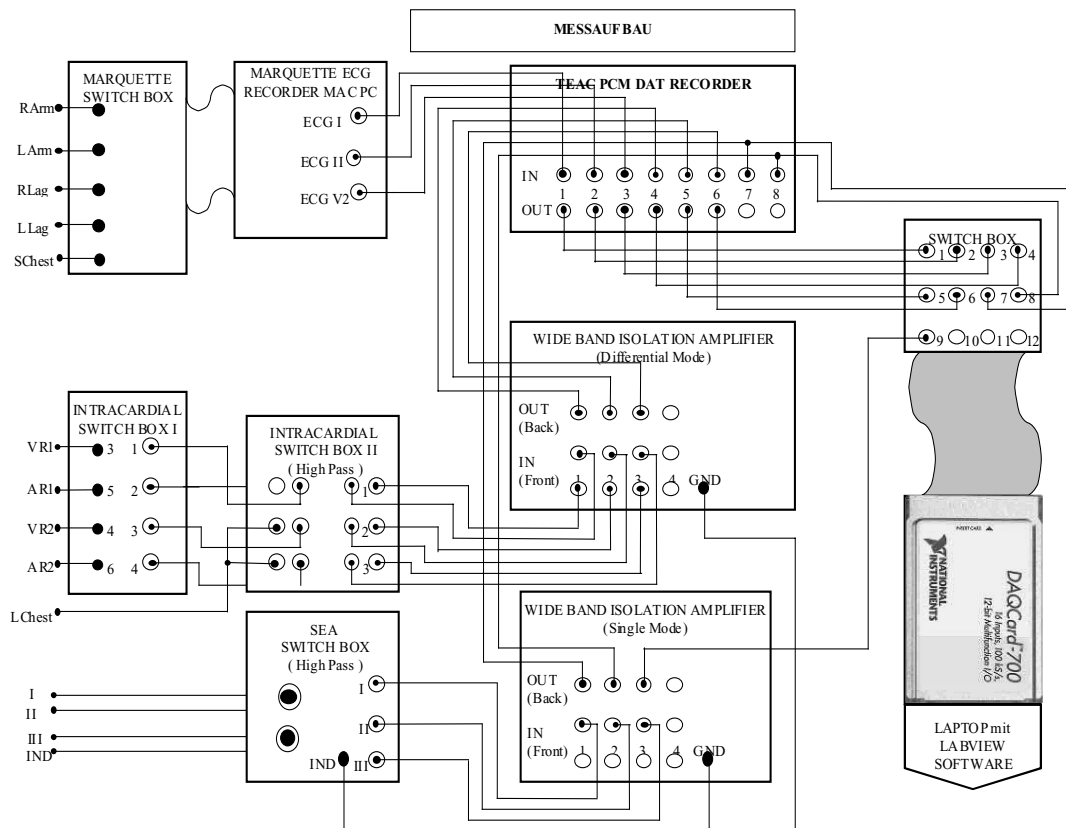


Abbildung 3: Schemazeichnung der Signalkonditionierung und Signalerfassung während der Humanuntersuchungen

Datenanalyse

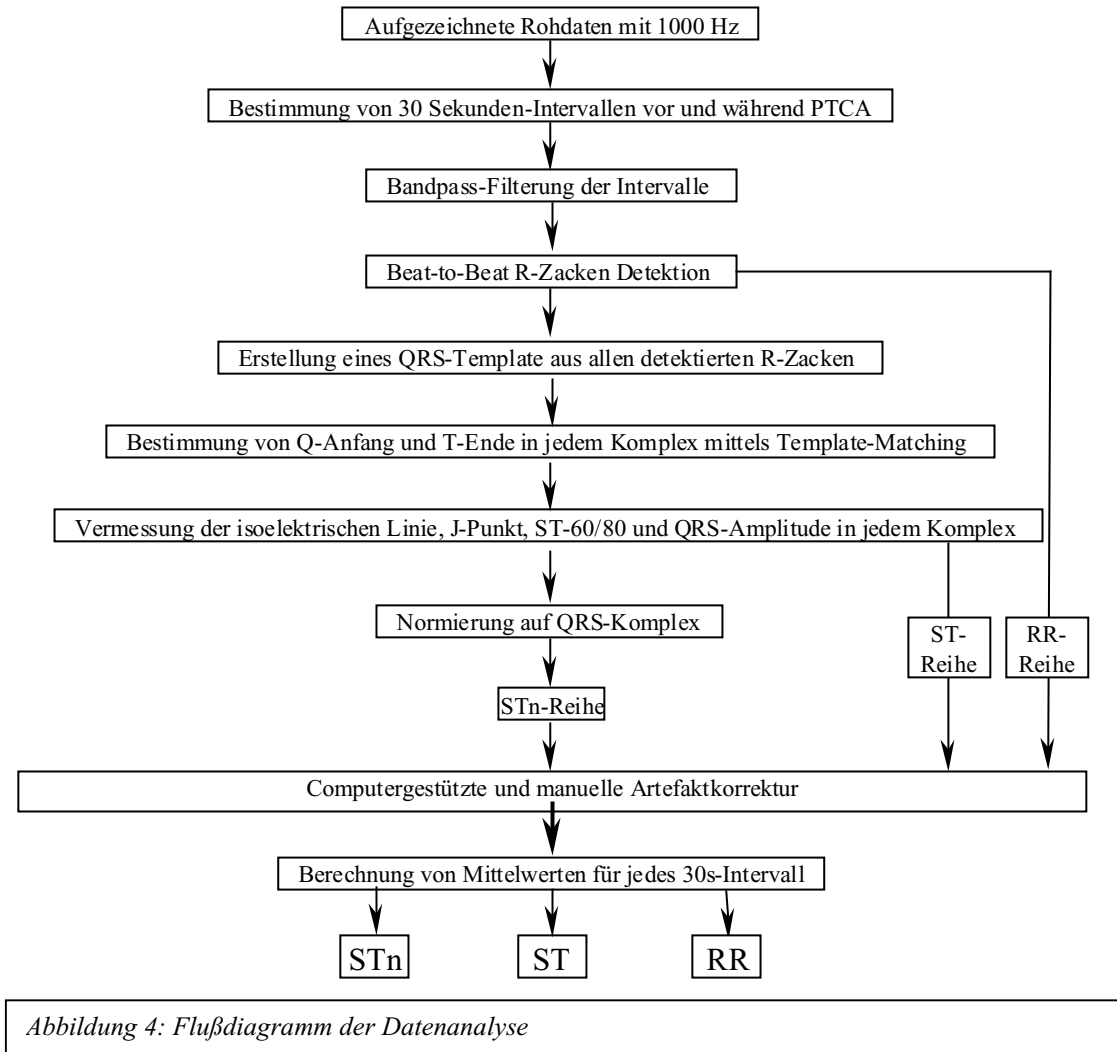
Nach Übertragung in den Personalcomputer und Digitalisierung (1000 Hz pro Kanal) erfolgte die Datenanalyse sowohl der tierexperimentellen Daten wie auch der Daten der Humanuntersuchungen in identischer Weise. Alle Kanäle wurden prozessiert mit einem speziellen Analyseprogramm, entwickelt in der Programmierumgebung MATLAB® (The MathWorks, Inc., Natick, MA, USA). Entsprechend dem Versuchsprotokoll wurden jeweils 30 Sekunden der Ausgangswerte sowie der unter Ischämie aufgezeichneten EKG gewählt und ausgewertet. In einem ersten Schritt erfolgte in EKG II mit Hilfe eines Schwellenwertdetektors die Analyse der RR-Intervalle. Nach visueller Korrektur wurden mit Hilfe der RR-Intervalle die QRS-Komplexe aufgesucht und pro Kanal entsprechende Templates generiert. Anschließend erfolgte zur Vorbereitung der ST-Segment-Analyse die Identifizierung folgender Punkte:

- Nulllinie zwischen T- und nachfolgender Q-Zacke
- R-Max, Maximum der absoluten Werte des QRS-Komplexes
- J-Punkt, Ende der S-Zacke und Übergang in die ST-Strecke
- ST-60, ST-Verhalten 60ms nach dem J-Punkt
- ST-80; ST-Verhalten 80ms nach dem J-Punkt

Die ST-Streckenabweichung (ST) wurde definiert als die Differenz vom Mittelwert der ST-Strecke zwischen ST-60 und ST-80 im Bezug zur Nulllinie. Mittels Division durch die QRS-Amplitude wurde die normalisierte ST-Streckenabweichung (STn) berechnet. Die Werte für ST und STn sowie deren prozentuale Anteile (dST, dSTn) wurden verglichen zwischen Ausgangswert und Ischämie. Es werden die Mittelwerte mit den entsprechenden Standardfehlern (SEM) dargestellt.

Statistik

Zur statistischen Evaluierung wurde das Programmpaket SPSS 10.0® benutzt. Die Testung auf Normalverteilung erfolgte mit dem K-S-Test. Für nicht normalverteilte, verbundene Stichproben wurde der Friedman-Test sowie der Wilcoxon-Test zur Post-Hoc-Analyse verwendet. Für nicht normalverteilte, unabhängige Stichproben kam der Kruskal-Wallis-Test und als Post-Hoc-Analyse der Mann-Whitney-Test zur Anwendung. Ein $p < 0,05$ wurde als signifikant angesehen.



8.2.3. Ergebnisse

Tierexperimentelle Untersuchungen

Zwei Einzelbeispiele mit allen erfassten EKG-Ableitungen während Eigenrhythmus und rechtsventrikulärer Stimulation sind in Abbildung 5a und 5b dargestellt. Erkennbar ist die durch die RIVA Okklusion ausgelöste ST-Streckenveränderung sowohl in den typischen Oberflächen-EKG Ableitungen, während Eigenrhythmus als auch bei rechtsventrikulärer Stimulation. Die SEA- und intrakardialen EKG-Ableitungen lassen ebenfalls ST-Veränderungen während Eigenrhythmus wie auch rechtsventrikulärer Stimulation erkennen.

Von den Oberflächen-EKG ist bekannt, dass sich bei höheren QRS-Amplituden – wie dies bei den Brustwandableitungen im Vergleich zu den Extremitätenableitungen der Fall ist – im Falle einer

myokardialen Ischämie auch unterschiedlich hohe ST-Streckenveränderungen resultieren. Deshalb wird zum Beispiel im Rahmen der Myokardinfarkt Diagnostik in den Brustwandableitungen eine ST-Änderung um 0,2mV, in den Extremitätenableitungen um 0,1mV gefordert. Um die hier untersuchten Ableitsysteme vergleichbar zu machen führten wir deshalb eine Normierung der ST- Abweichung, welche den Betrag der Hebungen wie auch der Senkungen beinhaltet, auf die Höhe des QRS-Komplexes durch.

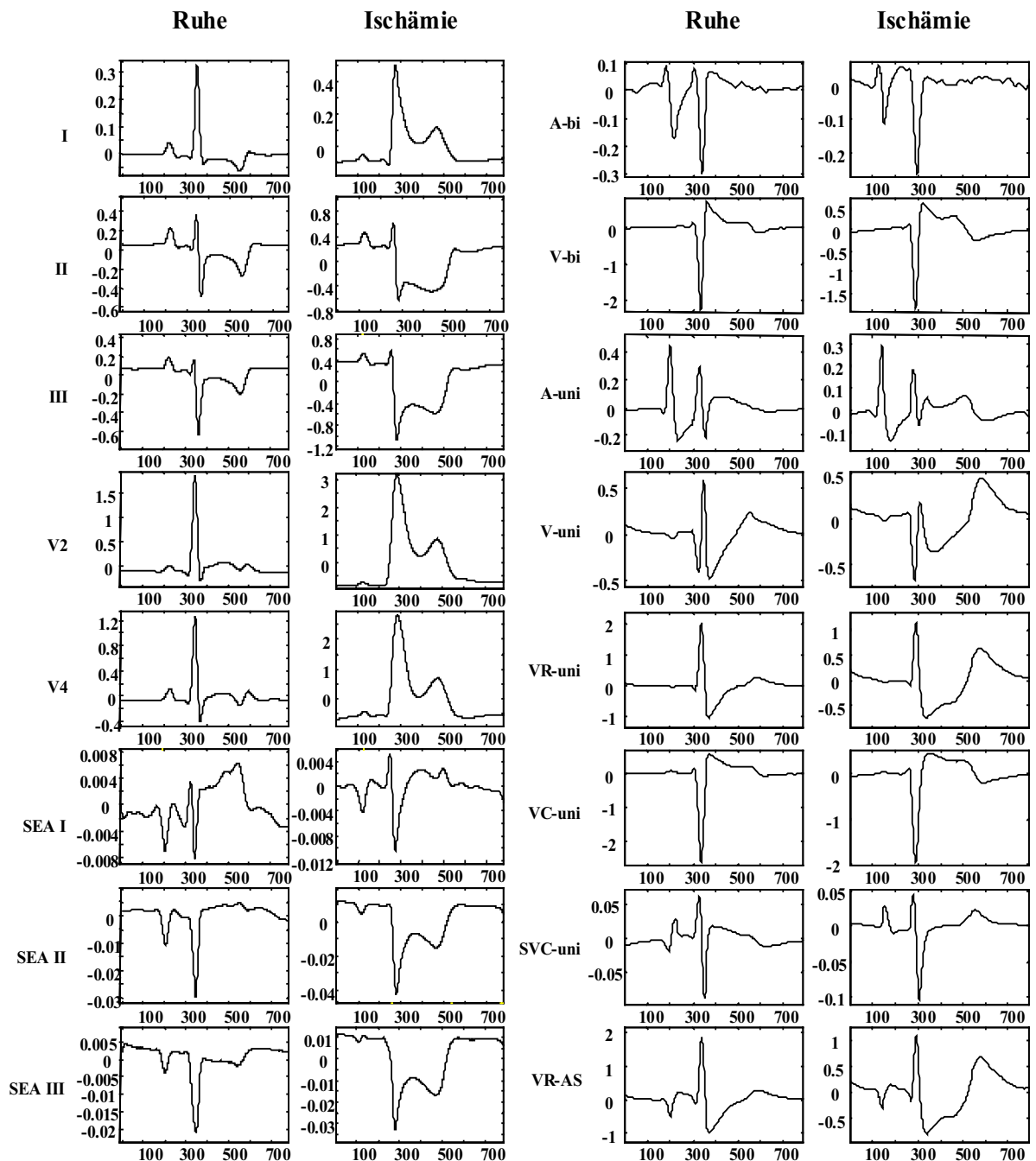


Abbildung 5a: Dargestellt sind die EKG-Ableitungen bei Hund J während Ruhe und nach 5 min Ischämie durch RIVA-Okklusion während Eigenrhythmus. Auf der x-Achse ist jeweils die Zeitskala in ms, auf der y-Achse die Spannung in mV dargestellt. Die verwendeten Abkürzungen für die Ableitungen entsprechen Tab. 2.

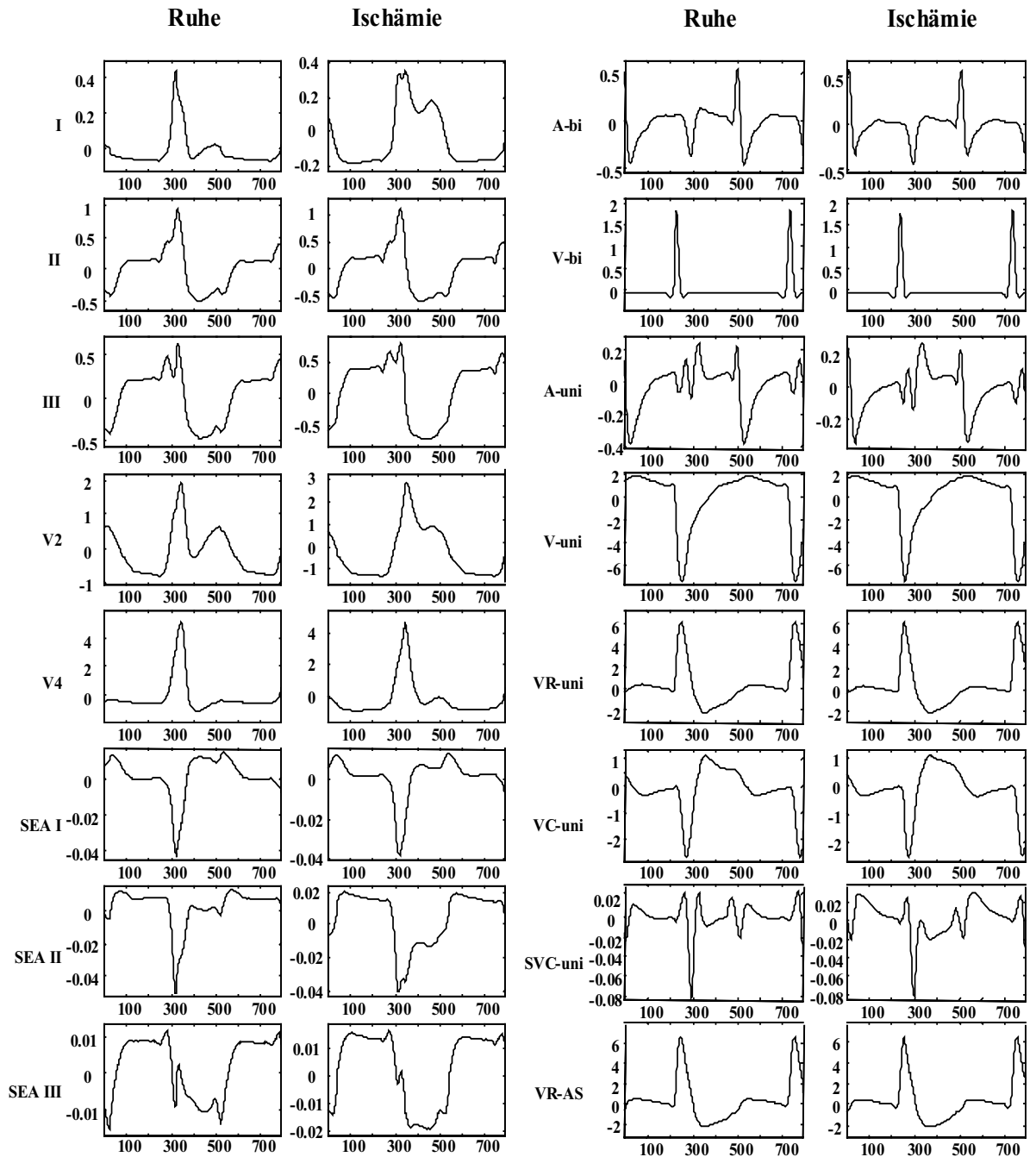


Abbildung 5b: Dargestellt sind die EKG-Ableitungen bei Hund J während Ruhe und nach 5 min Ischämie durch RIVA-Okklusion während rechtsventrikulärer Stimulation. Auf der x-Achse ist jeweils die Zeitskala in ms, auf der y-Achse die Spannung in mV dargestellt. Die verwendeten Abkürzungen für die Ableitungen entsprechen Tab. 2.

Abbildung 6 zeigt die Mittelwerte (\pm SEM) der normierten ST-Streckenveränderungen bei Eigenrhythmus für 8 Hunde in den erfassten Ableitungen. Die Abbildung 7 zeigt die entsprechenden Darstellungen bei atrialer und ventrikulärer Stimulation.

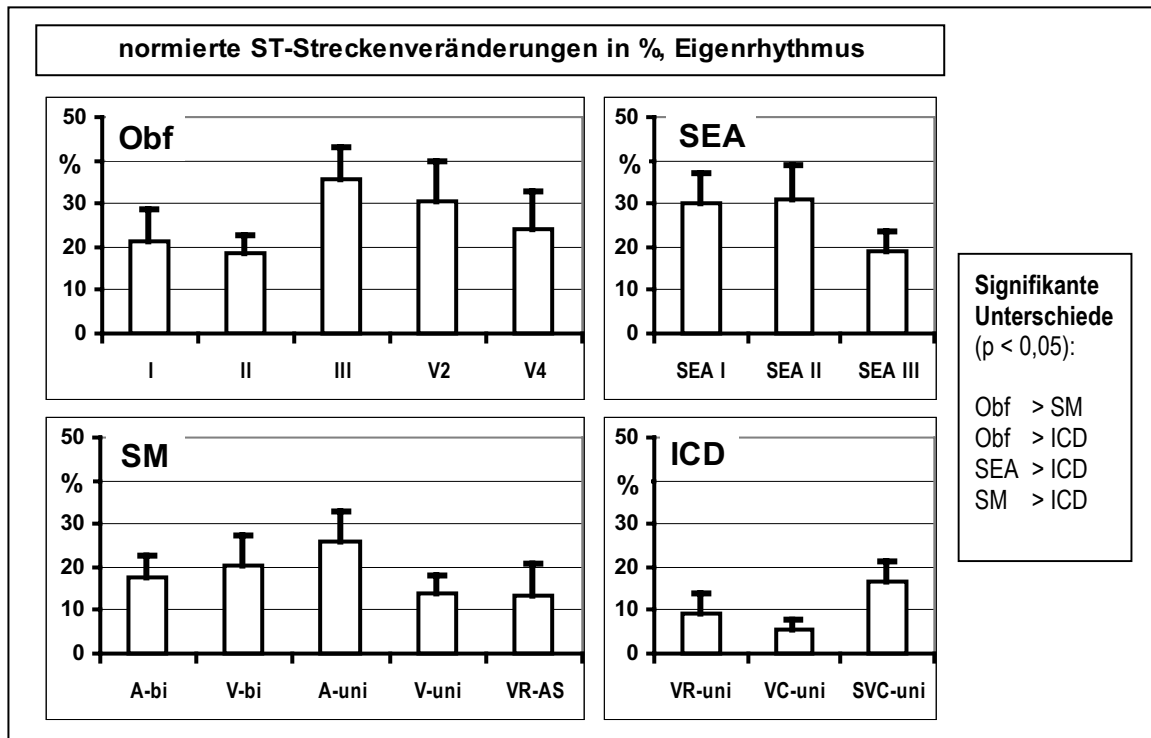


Abb. 6.: Dargestellt ist die auf den QRS-Komplex normierte ST-Streckenabweichung in % (\pm SEM) während Eigenrhythmus. Folgende Ableitungen sind dargestellt: Oberflächenableitungen (Obf): I, II, III (nach Einthoven), V2, V4 (Brustwandableitungen), SEA: I – III (Ableitungen vom Herzschrittmakegerhäuse, siehe Methodenteil), schrittmachertypische Ableitungen (SM): A-bi = bipolare rechtsatriale Ableitung, V-bi = bipolare rechtsventrikuläre Ableitung, A-uni = unipolare rechtsatriale Ableitung, V-uni = unipolare rechtsventrikuläre Ableitung, VR-AS = Ring der Ventrikelektrode gegen Spitze der Vorhofelektrode, ICD-typische Ableitungen (ICD): VR-uni = Ring der Ventrikelektrode, unipolar, VC-uni = Coil der Ventrikelektrode, unipolar, SVC-uni = Coil der Elektrode in der oberen Hohlvene, unipolar)

Die RR-Intervalle waren wie folgt: Eigenrhythmus. Ruhe 719 \pm 38, Ischämie 722 \pm 35; rechtsatriale Stimulation: Ruhe 599 \pm 34, Ischämie 600 \pm 34; rechtsventrikuläre Stimulation: Ruhe 602 \pm 42, Ischämie: 602 \pm 42.

Die Berechnung der Sensitivität ist abhängig vom gewählten Schwellenwert. Um eine Vergleichbarkeit der Ableitungssysteme in diesem Punkt zu ermöglichen haben wir deshalb den Verlauf der Sensitivität über einen Bereich (0 – 50% der QRS Höhe) berechnet und dargestellt. Abbildung 8 zeigt die Sensitivität in Abhängigkeit vom Schwellenwert für die unterschiedlichen Ableitungssysteme während Eigenrhythmus, rechtsatrialer Stimulation und rechtsventrikulärer Stimulation.

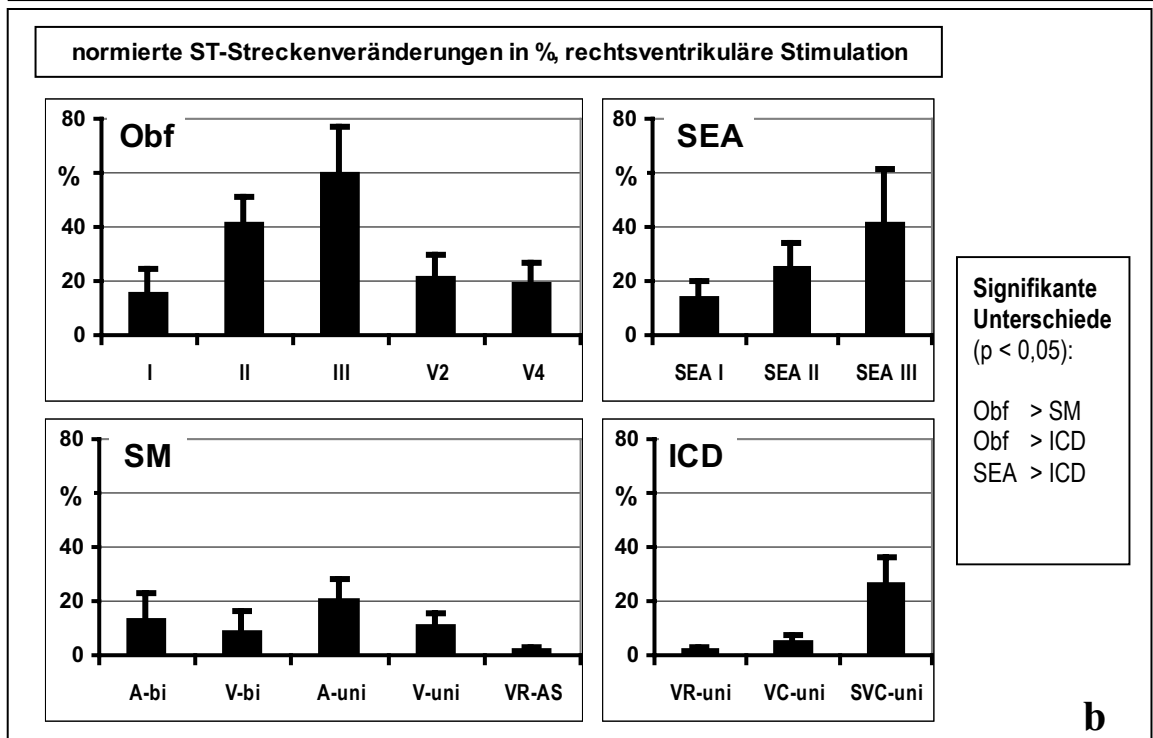
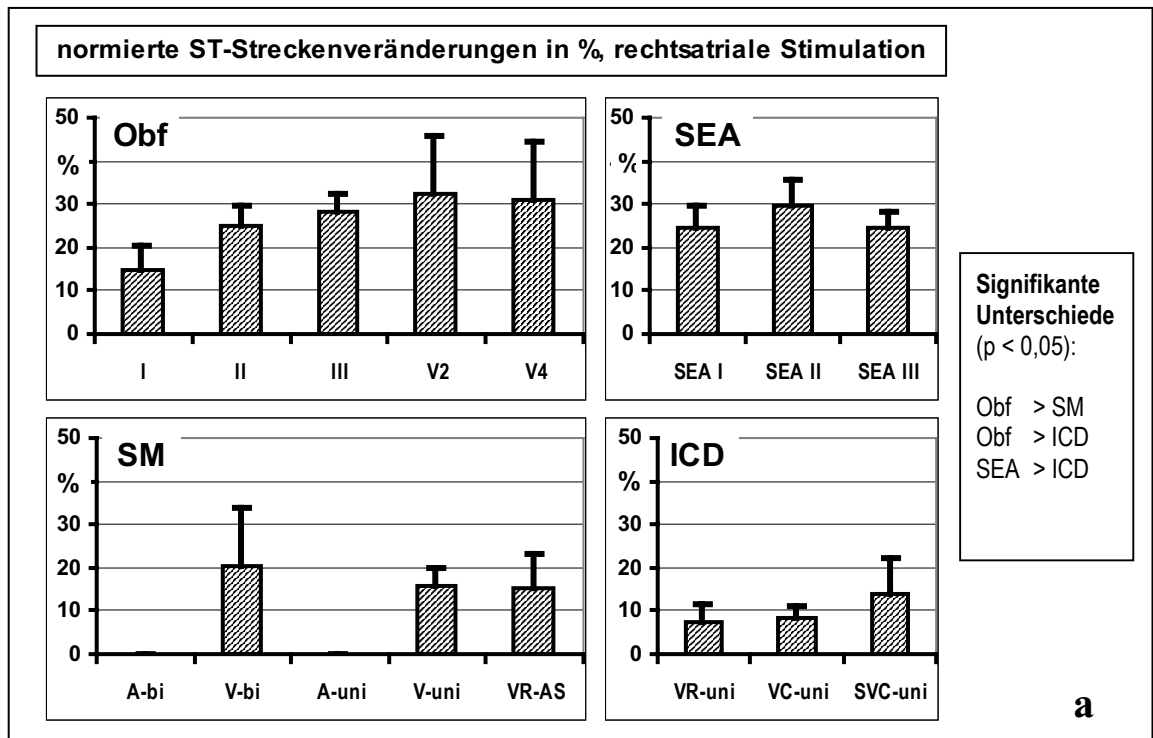


Abb. 7.: Dargestellt ist die auf den QRS-Komplex normierte ST-Streckenabweichung in % (+/- SEM) während rechtsatrialer (a) und rechtsventrikulärer (b) Stimulation. Folgende Ableitungen sind dargestellt: Oberflächenableitungen (Obf): I, II, III (nach Einthoven), V2, V4 (Brustwandableitungen), SEA: I – III (Ableitungen vom Herzschrittmachergehäuse, siehe Methodenteil), schrittmachertypische Ableitungen (SM): A-bi= bipolare rechtsatriale Ableitung, V-bi= bipolare rechtsventrikuläre Ableitung, A-uni = unipolare rechtsatriale Ableitung, V-uni = unipolare rechtsventrikuläre Ableitung, VR-AS = Ring der Ventrikel Elektrode gegen Spitze der Vorhofelektrode, ICD-typische Ableitungen (ICD): VR-uni = Ring der Ventrikel Elektrode, unipolar, VC-uni = Coil der Ventrikel Elektrode, unipolar, SVC-uni = Coil der Elektrode in der oberen Hohlvene, unipolar)

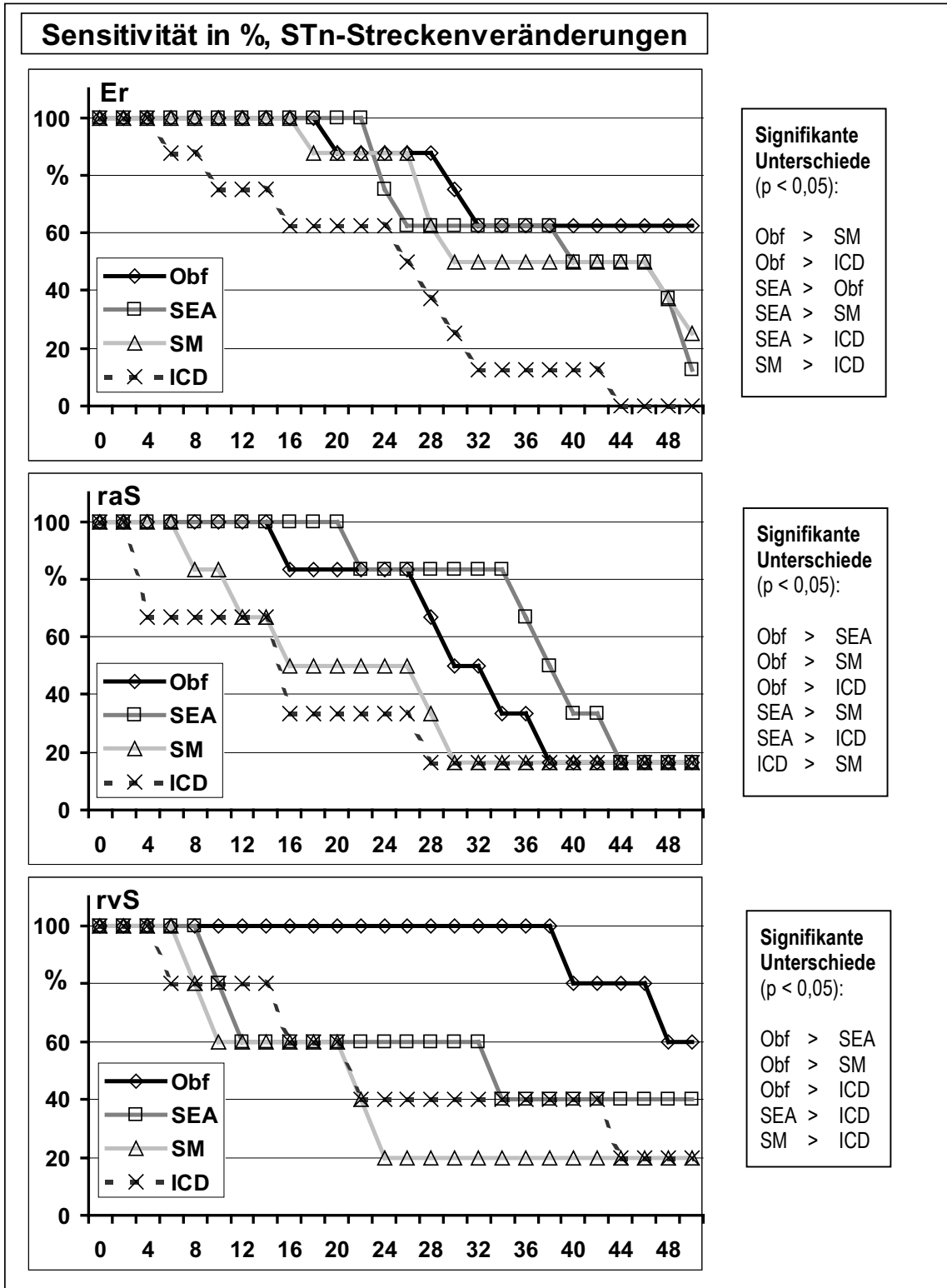


Abbildung 8: In Abhängigkeit vom Schwellenwert ist die Sensitivität der Ableitungssysteme Oberfläche (Obf), Herzschrittmachergehäuse (SEA), herzschriftmachertypische intrakardiale Ableitungen (SM) und ICD typische intrakardiale Ableitungen (ICD) während Eigenrhythmus (ER), rechtsatrialer Stimulation (raS) und rechtsventrikulärer Stimulation (rvS) dargestellt.

Humane Untersuchungen

In einem Einzelbeispiel mit ausgewählten Ableitungen sind die EKG, während myokardialer Ischämie, bei einem Patienten mit überwiegender rechtsventrikulärer Stimulation und intermittierendem Eigenrhythmus dargestellt. Erkennbar ist die ST-Streckenveränderung nicht nur während Eigenrhythmus sondern auch während rechtsventrikulärer Stimulation.

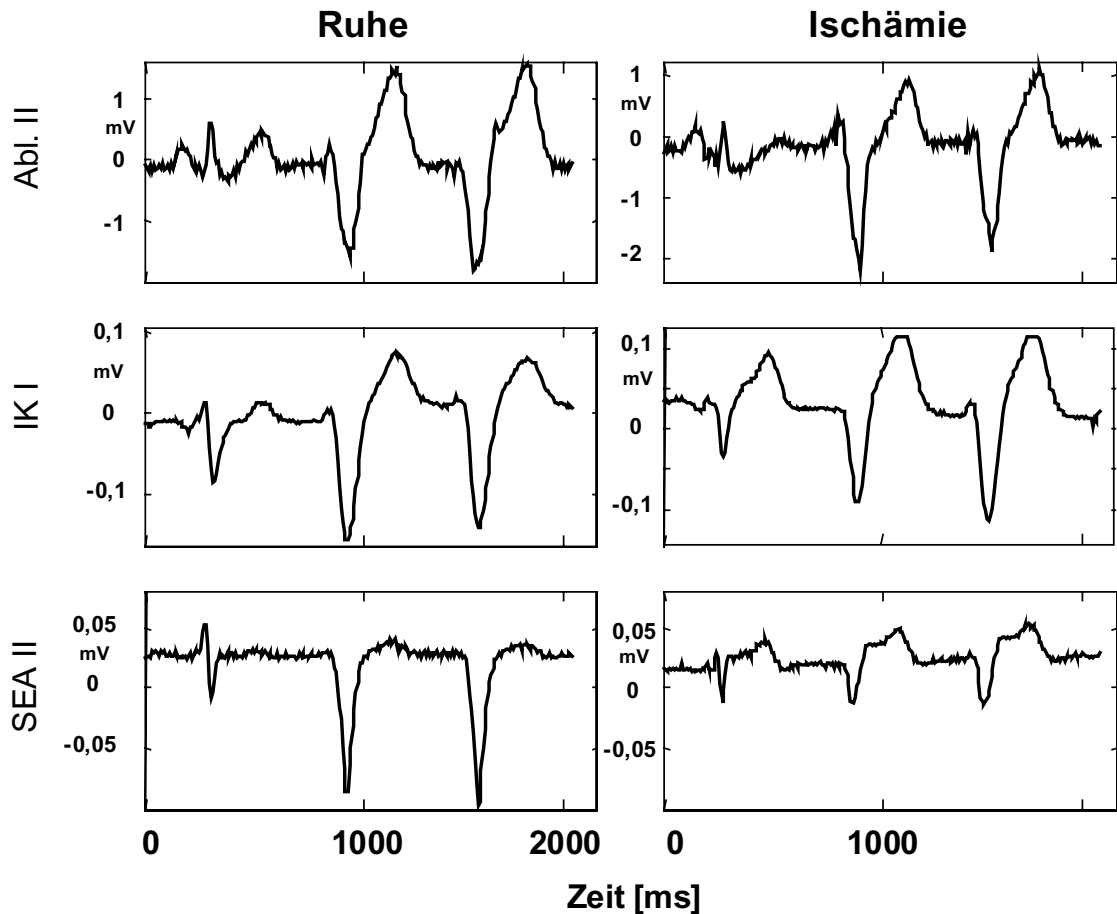


Abbildung 9: Einzelbeispiel mit ausgewählten Ableitungen. Der erste Schlag ist ein Eigenschlag während die beiden anderen Herzaktionen durch rechtsventrikuläre Stimulation ausgelöst sind. Aufgrund einer ausgeprägten respiratorischen Arrhythmie kam es bei diesem Patienten während der gesamten Untersuchung zu vereinzelt Eigenaktionen. Es zeigt sich jedoch sowohl bei Eigenrhythmus als auch unter ventrikulärer Stimulation eine deutliche ST-Hebung während einer Ballondilatation des proximalen RIVA.

Analog den Darstellungen der tierexperimentellen Untersuchungen zeigt die folgende Abbildung die Mittelwerte (\pm SEM) der normierten ST-Streckenveränderungen bei Eigenrhythmus (Abbildung 10a) und rechtsventrikulärer Stimulation (Abbildung 10b).

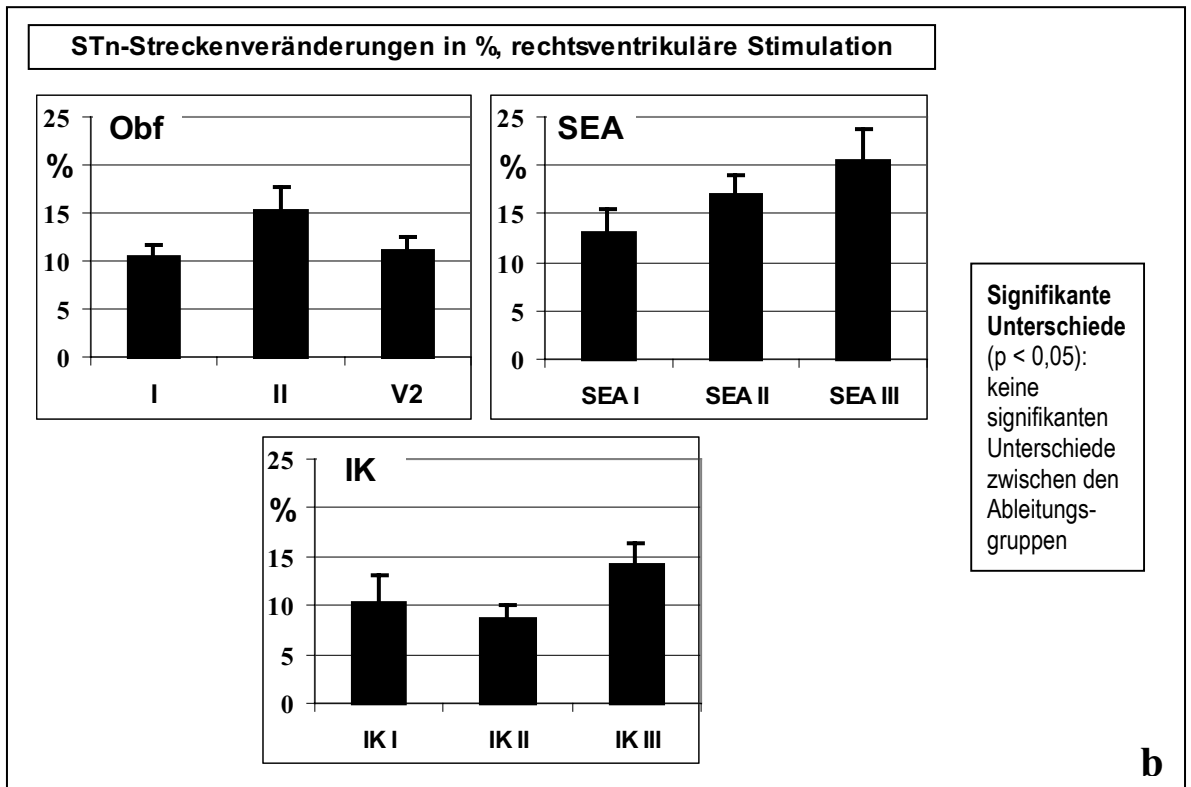
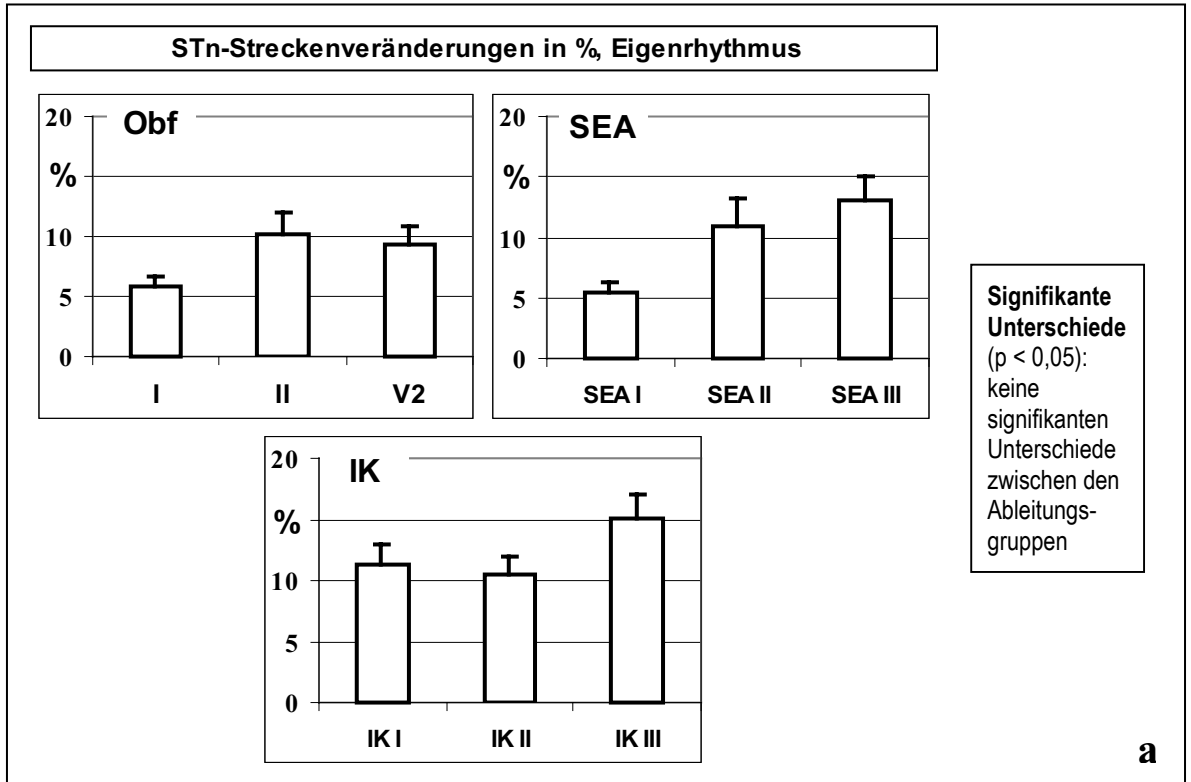
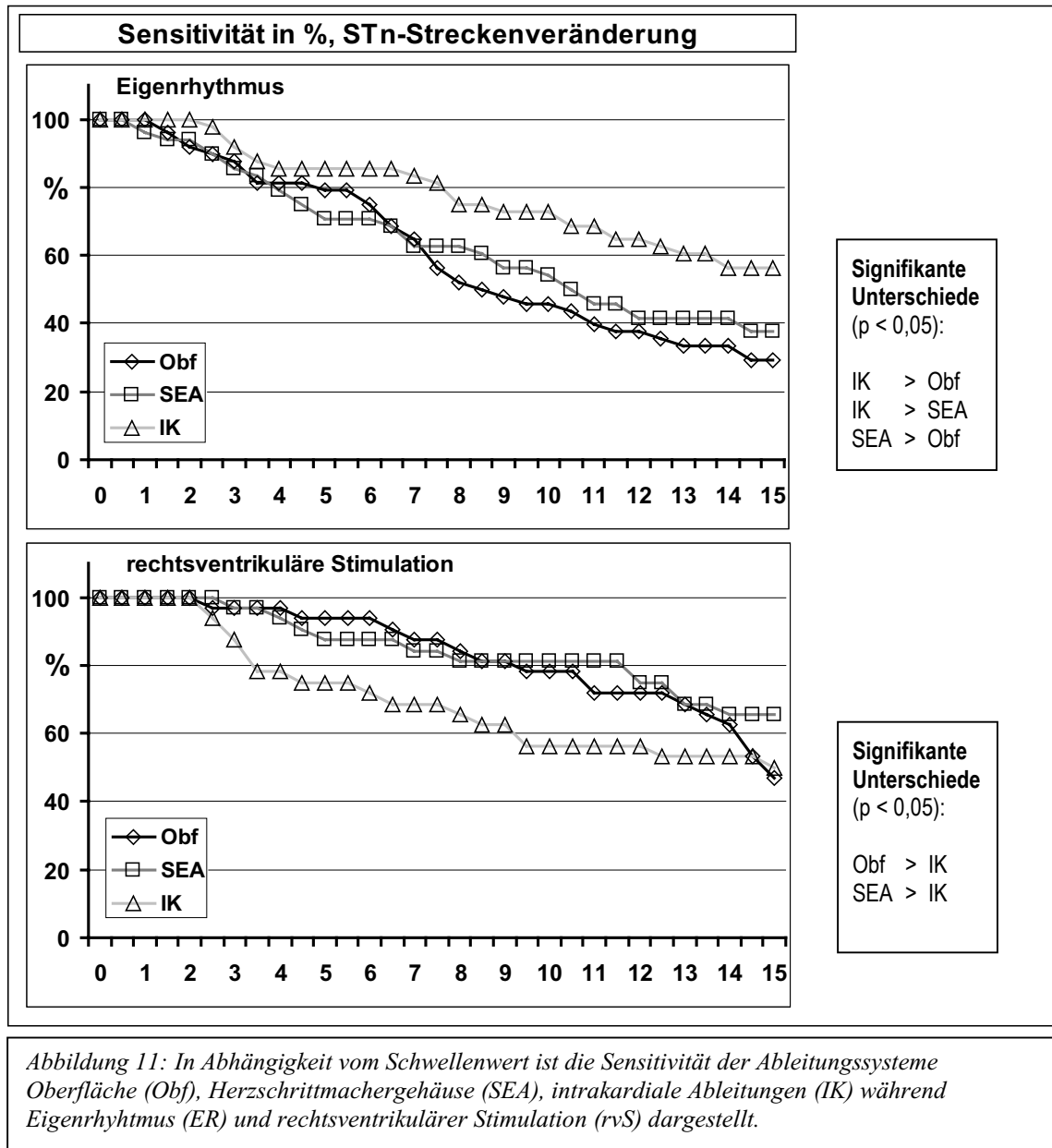


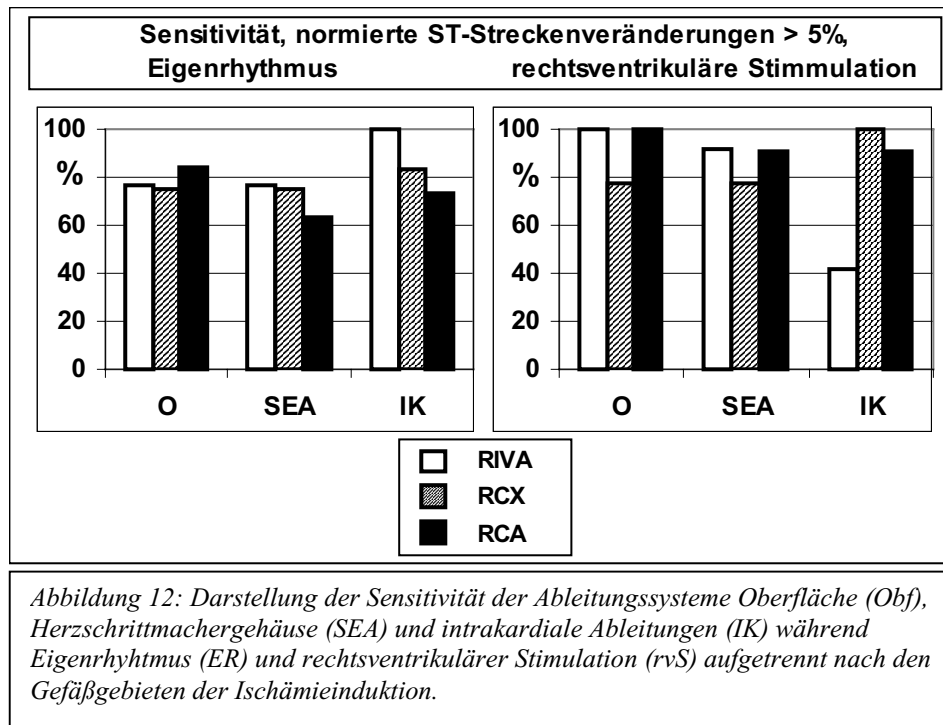
Abbildung 10: Dargestellt ist die auf den QRS-Komplex normierte ST-Streckenabweichung in % (\pm SEM) während Ballondilatation und Eigenrhythmus (a) bzw. rechtsventrikulärer Stimulation (b). Folgende Ableitungen sind dargestellt: Oberflächenableitungen I, II (nach Einthoven), V2 (Brustwandableitung), SEA I – III (Ableitungen vom Herzschrittmachergehäuse, siehe Methodenteil), Intrakardiale Ableitungen I-III.

Die RR-Intervalle waren wie folgt: Eigenrhythmus: Ruhe 871 +/- 24, Ischämie 858 +/- 19; rechtsventrikuläre Stimulation: Ruhe 734 +/- 20, Ischämie: 710 +/- 14.

Auch für die humanen Untersuchungen kalkulierten wir die Sensitivität der verschiedenen Ableitungssysteme in Abhängigkeit vom verwendeten Schwellenwert (Abbildung 11).



Darüber hinaus war die Frage von Interesse, ob unterschiedliche Ischämiegebiete durch die verwendeten Ableitsysteme gleich erfasst werden. Bei einem Schwellenwert von 5% der QRS-Amplitude trennten wir deshalb die Daten nach den Gefäßen RIVA, RCX und RCA auf (Abbildung 12).



Die Dilatationsdauer im Rahmen der PTCA waren wie folgt: Eigenrhythmus: 58 sec +/- 4, rechtsventrikuläre Stimulation: 73 sec +/- 4.

8.2.4. Diskussion

Tierexperimentelle Untersuchungen

Als Tiermodell wurde die Ischämieinduktion mittels Inflation eines Ballonkatheters im Ramus interventricularis anterior des Hundes gewählt. Gegenüber der externen Okklusion mittels Okkluder bietet die Ballonkathetermethode den Vorteil der erhaltenen Integrität des Brustkorbes. Damit ist eine ungestörte Ableitung der Oberflächen-EKG als Referenzsignale möglich. Mittels Okkluder wäre demgegenüber eine kontrollierte Reduktion des Blutflusses möglich. Der Hund verfügt bekanntermaßen über ausgeprägte koronare Kollateralen. Durch proximale Inflation im RIVA gelang es jedoch – wie in den Oberflächenableitungen erkennbar – eine signifikante myokardiale Ischämie zu erzeugen.

Zur Berechnung der ST-Streckenabweichung verwendeten wir in Übereinstimmung mit (40) das ST-Segment 60-80ms nach dem J-Punkt. Eine Berechnung der Spezifität war aufgrund von Schwankungen der Basislinie, bedingt durch die Einführung des Ballonkatheters und der wiederholten Kontrastmittelinjektionen, nicht möglich.

Im Rahmen der tierexperimentellen Untersuchungen verglichen wir die ST-Streckenveränderung während einer Ischämie im Versorgungsgebiet des Ramus interventricularis anterior in Standardableitungen sowie EKG-Ableitungen im Bereich der Herzschrittmachertasche, schrittmachertypischer intrakardialer Ableitungen und ICD-typischer intrakardialer Ableitungen. Dabei zeigten während Eigenrhythmus wie auch bei rechtsatrialer und rechtsventrikulärer Stimulation die Oberflächenableitungen keinen Unterschied im Vergleich zu den SEA-Ableitungen. Jedoch sowohl die schrittmachertypischen Ableitungen wie auch die ICD-typischen Ableitungen zeigten signifikant geringere ST-Streckenveränderungen.

Beim Vergleich der Sensitivität der Ischämiedetektion in Abhängigkeit vom verwendeten Schwellenwert zeigten insgesamt die Oberflächenableitungen die besten Werte gefolgt von den SEA Ableitungen und schließlich den ICD typischen intrakardialen Ableitungen.

Humane Untersuchungen

Die Ischämie während Ballonkatheterinflation dient in zahlreichen Untersuchungen (24;42) als Modell für klinische Ischämien. In unserer Untersuchung wurde die Zahl der Brustwandableitungen limitiert um eine bessere Durchführbarkeit zu ermöglichen. Entsprechend Bush (18) verwendeten wir als Brustwandableitung V2, welche im Vergleich zu den übrigen Brustwandableitungen die höchste Sensitivität im Hinblick auf RIVA und RCX Ischämien besitzt.

Wir verglichen die ST-Streckenveränderungen in den Oberflächenableitungen, welche als Referenzsignal dienten, mit den Herzschrittmachertaschen-Ableitungen (SEA I-III) und intrakardialen Ableitungen. Dabei führten wir Aufzeichnungen sowohl bei Eigenrhythmus als auch während rechtsventrikulärer Stimulation durch.

Bezüglich der ST-Streckenveränderungen während Eigenrhythmus zeigten sich keine Unterschiede im Ausmaß der Veränderung im Vergleich zwischen den Oberflächenableitungen, den Herzschrittmachertaschen-EKG und den intrakardialen Ableitungen. Gleiches traf auch für die Ableitungen während rechtsventrikulärer Stimulation zu. Betrachtet man die Sensitivität in Abhängigkeit vom Schwellenwert, so zeigten während Eigenrhythmus die intrakardialen Ableitungen die höchste Sensitivität gefolgt von den SEA-Ableitungen und den Oberflächenableitungen. Während

rechtsventrikulärer Stimulation unterschieden sich die Oberflächenableitungen und die SEA-Ableitungen nicht und beide waren den intrakardialen Ableitungen überlegen.

Betrachtet man weiterhin die Ischämiegebiete und die unterschiedlichen Ableitungssysteme so finden sich hier beispielhaft bei einem Schwellenwert von 5% der QRS-Amplitude keine signifikanten Unterschiede.

Klinische Bedeutung

Zehender et al (65) beschrieben erstmals die Möglichkeit transiente, durch koronare Balloninflation induzierte Ischämien mittels ICD-typischer Elektrodenkonfigurationen wahrzunehmen. Unsere Untersuchungen zeigen darüber hinaus, dass dies insbesondere auch mit Herzschrittmachertaschen-EKG sowie mit herzschriltmachertypischen Elektroden möglich erscheint. Erstmals untersuchten wir auch den Effekt der rechtsventrikulären Stimulation auf die Detektion transienter Ischämien, während PTCA in tierexperimentellen und humanen Untersuchungen. Dabei zeigten sich sowohl im Bereich der Oberflächen-EKG als auch in den SEA- und intrakardialen Ableitungen entsprechende ST-Streckenveränderungen unter rechtsventrikulärer Stimulation. Damit bestätigen wir in einer systematischen Untersuchung klinische Beobachtungen von Rosner (51) und Brandt (15), welche Veränderung im ST-Segmentbereich bei Patienten mit implantierten Herzschrittmachern mit ventrikulärer Stimulation und myokardialer Ischämie beschrieben. Sgarbossa (55) untersuchte im Rahmen der GUSTO-1 Studie (58) EKG-Veränderungen bei Patienten mit ventrikulärer Stimulation und Myokardinfarkt. Auch hier zeigten sich deutliche, infarkttypische EKG-Veränderungen trotz Stimulation, was in Übereinstimmung steht mit den Beobachtungen von Barold (10). Durch ein implantiertes System besteht die einzigartige Möglichkeit der Langzeitbeobachtung eines Patienten. Damit können asymptomatische Ischämien detektiert werden. Diese stellen einen besonderen Risikomarker für Patienten mit einer Koronaren Herzkrankheit dar. Dies zeigten unter anderem Arbeiten von Deedwania (21-23). Bei älteren Patienten mit einer hohen Prävalenz nicht detektierter koronarer Ischämien aber auch bei Patienten mit medikamentös therapierter, stabiler Angina pectoris stellen stumme Ischämien einen bedeutenden, unabhängigen Marker für die Ereignisse Tod und Myokardinfarkt dar. Herzschrittmacher und ICD Patienten könnten somit von der Möglichkeit einer nicht belastenden Detektion transienter myokardialer Ischämien profitieren. Dies erscheint aufgrund der Altersstruktur, aber auch der zugrundeliegenden Erkrankungen als besonders hilfreich. Einschränkend muss angemerkt werden, dass eine myokardiale Ischämie, induziert durch eine Ballonokklusion der Koronararterie nur bedingt einer klinischen Ischämie entspricht. Deshalb ist die Ischämiedetektion mittels eines implantierbaren Systems im Alltag zu testen. Der diagnostische Zugewinn sowie die prognostische Bedeutung der so gewonnenen Daten müssen prospektiv evaluiert werden.

- 8.3. Theres H, Binkau J, Fotuhi P, Flieger R, Schneider T, Wernecke KD, Baumann G. Long-Term Treatment with Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors, Beta-Blockers or a Combination of Angiotensin-Converting Enzyme inhibitors and Beta-Blockers in Low-Risk Patients after Acute Myocardial Infarction: The ABC Study. Heart Drug 2001; 1(1):20-25.

ACE-Hemmer und Betablocker stellen neben Acetylsalicylsäure und CSE-Hemmern den Standard in der Pharmakotherapie nach Myokardinfarkt dar. Gut untersucht ist dies insbesondere für Patienten mit deutlich eingeschränkter linksventrikulärer Funktion (Ejektionsfraktion < 40%). Hier führt die Kombination von ACE-Hemmern und Betablockern zu einer deutlichen Senkung der Gesamtmortalität sowie zu einer Verbesserung der Herzinsuffizienzsymptomatik. Bei Patienten mit nur gering eingeschränkter linksventrikulärer Funktion, ohne Zeichen der Herzinsuffizienz, ist der Stellenwert der Kombinationstherapie bisher nicht hinreichend untersucht. Da die Gruppe dieser Patienten, aufgrund verbesserter Reperusionsverfahren, jedoch zunimmt, ist diese Frage von wachsender Bedeutung. In der ABC-Studie untersuchen wir deshalb die Kombinationstherapie (ACE-Hemmer plus Betablocker) im Vergleich zur Monotherapie (ACE-Hemmer oder Betablocker). Primärer Endpunkt ist die linksventrikuläre Ejektionsfraktion 18 Monate nach Myokardinfarkt. Des weiteren werden in dieser Untersuchung nicht invasive Strategien zur Risikostratifizierung bezüglich koronarer Ereignisse und insbesondere dem plötzlichen Herztod untersucht. Dazu werden unter anderem seriell Langzeit-EKG erfaßt und Spätpotentiale abgeleitet. Ziel ist die prospektive Erfassung unterschiedlicher Parameter, welche allein oder in Kombination in einem implantierbaren kardialen Monitoringsystem zur Prädiktion kardialer Ereignisse verwendet werden könnten. Daneben wird auch der Stellenwert stummer, mittels Langzeit-EKG erfaßter, Ischämien in dieser hochinteressanten Patientengruppe evaluiert.

9. Diskussion

Die Erfassung von Parametern der Herz-Kreislauffunktion stellt heute im klinischen Alltag, aber auch im Bereich der intensivmedizinischen Überwachung, eine Selbstverständlichkeit dar. Dies geschieht routinemäßig mit Hilfe von externen oder invasiven Messsystemen. Diesem Monitoring kommt eine zentrale Bedeutung zu, da mit einer gravierenden Verschlechterung oder Sistieren der Herzleistung eine unmittelbare Gefährdung des Patienten einhergeht. Eine genaue und unmittelbare Erfassung ist umso wichtiger, da heute eine Vielzahl an Therapiemöglichkeiten besteht, welche - bei zeitgerechter Anwendung - ein ansonsten deletäres Ereignis abwenden können. Dazu zählen: die temporäre und/oder permanente Herzschrittmachertherapie, die Defibrillation, die Reanimation, die Wiedereröffnung verschlossener Koronargefäße mit Lysetherapie und/oder katheterinterventioneller Methoden sowie Herzunterstützungssysteme.

Wenn ein Patient als herzkrank identifiziert wurde und ein hohes Risiko für eine neuerliche Verschlechterung der hämodynamischen Situation besteht, ist eine sehr engmaschige Überwachung, auch außerhalb der Intensivstation oder des Krankenhauses, wünschenswert. Ein Monitoring wichtiger Parameter mittels eines implantierbaren Systems, eventuell gekoppelt mit Therapieoptionen, würde eine deutliche Verbesserung der Patientensituation ermöglichen. Akut eintretende Veränderungen könnten ebenso wie langsame aber stetig bedrohlicher werdende hämodynamische Entgleisungen erfasst und rechtzeitig therapiert werden. Dafür ist die Entwicklung und Erprobung implantierbarer kardialer Sensoren, eine effiziente Signalverarbeitung und die Steuerung von Therapiemaßnahmen mit Hilfe von Algorithmen wichtig.

Beispielhaft hat sich diese Entwicklung im Bereich der Herzschrittmacher und Defibrillatortherapie vollzogen. Die in der vorliegenden Arbeit vorgestellten Untersuchungen beschäftigen sich einerseits mit Sensoren welche zur Anpassung der Stimulationsfrequenz entwickelt wurden. Hierzu zählen die zentralvenöse Bluttemperatur, die körperliche Aktivität und die Atmung. Dies stellte jedoch nur den Beginn weitreichender Entwicklungen dar, welche generell das Feld der implantierbaren kardialen Sensoren betreffen. Auch in anderen Bereichen der Herzschrittmachertherapie wurde an der Verbesserung der kardialen Sensorik gearbeitet. Hier ist insbesondere die Detektion von R-Zacken im Vorhof-EKG zu nennen. Die Bedeutung implantierbaren Monitorings wird sofort klar bei der Betrachtung kardialer Ischämien. Sie stellen eine unmittelbare Bedrohung für den Patienten dar. Ihre automatische

Erfassung durch ein implantiertes Monitoringsystem hätte somit weit reichende Konsequenzen für Therapie und Prognose des Patienten.

Technische Aspekte

Die Reduktion des Energieverbrauches stellt unverändert eine zentrale Forderung an implantierbare Systeme dar. Algorithmen welche unter Verwendung von Chronaxie und Rheobase den Energieverbrauch für die Stimulation optimieren, ohne eine Einbuße an Stimulationssicherheit, sind mittlerweile im Bereich der Herzschrittmacher- und Defibrillatortherapie etabliert.

Zentralvenöse Bluttemperatur

Die zentralvenöse Bluttemperatur stellt eine sehr eng kontrollierte und stark regulierte, physiologische Größe dar. Wesentlicher Einflussfaktor ist die muskuläre Wärmeproduktion unter körperlicher Belastung. An Hunden konnte Griffin (28) den Zusammenhang zwischen Laufbandbelastung und Anstieg der zentralvenösen Bluttemperatur demonstrieren. In der vorliegenden Arbeit wurde das Verhalten der zentralvenösen Bluttemperatur unter Laufband- und Ergometerbelastung bei Probanden mit Hilfe einer Thermistorelektrode im rechten Ventrikel untersucht (2). Es zeigte sich ein adäquater Anstieg unter beiden Belastungsarten. In einem nächsten Schritt (6) wurde ein Algorithmus zur Berechnung der Herzschrittmacherstimulationsfrequenz vorgestellt. Unter Verwendung der Anstiegsgeschwindigkeit wird zwischen einem schnellen, durch eine körperliche Belastung bedingten, Anstieg der zentralvenösen Bluttemperatur und einem langsamen, durch Fieber bedingten, Anstieg unterschieden. Auch der Einfluss der Atmung auf die zentralvenöse Bluttemperatur wurde im Weiteren untersucht (1). Dabei zeigten sich bei zeitlich hochaufgelöster Erfassung der zentralvenösen Bluttemperatur atmungsbedingte Schwankungen, welche jedoch durch eine entsprechende Mittelung herausgefiltert werden können. Anschließend wurde ein externes System aufgebaut und getestet (59). Dabei wurden erstmals Patienten entsprechend einer aus der zentralvenösen Bluttemperatur errechneten Frequenz unter Belastung stimuliert, was eine deutliche, belastungsadäquate Zunahme der Stimulationsfrequenz bewirkte. In einer klinischen Studie mit einem implantierbaren System konnte die korrekte Funktionsweise unter spiroergometrischer Kontrolle nachgewiesen werden (7). Weitere Arbeitsgruppen realisierten ebenfalls eine solche Steuerung und konnten in klinischen Studien die belastungsadäquate Steigerung der Stimulationsfrequenz nachweisen (25;49;54). Probleme mit der Langzeitstabilität des Temperatursensors, welche sich insbesondere in einer

Sensordrift äußerten, und die Notwendigkeit einer Spezialelektrode führten dazu, dass sich temperaturgesteuerte, frequenzvariable Herzschrittmacher bisher nicht etablieren konnten.

Körperliche Aktivität

In der vorliegenden Arbeit werden grundlegende Untersuchungen zur Erfassung der körperlichen Aktivität dargestellt. Dieser Parameter wurde erstmals von Humen (33) im Zusammenhang mit einem frequenzadaptativen System beschrieben. Dabei handelt es sich um ein Signal, welches nicht direkt mit der hämodynamischen Situation gekoppelt ist, jedoch durch körperliche Bewegung beeinflusst wird. Ein Piezoelement an der Rückseite des Herzschrittmachergehäuses dient zur Registrierung der Körperbewegung. Durch Biegung hervorgerufen generiert dieses Element eine Spannung, deren Stärke als Maß für die körperliche Aktivität dient. Durch die Lokalisation an der Gehäuserückseite ist einerseits eine enge Kopplung an die Körperaktivität gegeben, andererseits ist damit die Flexibilität während der Implantation eingeschränkt. Deshalb verglichen wir in einer multizentrischen Studie das Frequenzverhalten eines auswärts gerichteten Sensors mit dem Standard des einwärts gerichteten Sensors (61). Es fand sich bei körperlicher Belastung ein vergleichbares Frequenzverhalten zwischen den Herzschrittmachern, welche mit dem Sensor nach auswärts gerichtet waren und den nach einwärts gerichteten Sensoren. Allerdings wurde bei den Herzschrittmachern, welche den Sensor nach auswärts gerichtet hatten, eine höhere Programmierung der frequenzadaptiven Parameter erforderlich. Dies spricht indirekt für eine geringere, aber noch ausreichende Kopplung an die Körperbewegung. Als Nachteil der Piezoelemente im Bereich der Frequenzadaptation von Herzschrittmachern gilt weiterhin ihre Beeinflussbarkeit durch externe Störungen sowie ihre nur schlechte Korrelation mit der Belastungshöhe (19;36;37;39). Wir untersuchten deshalb mit Hilfe frequenzlinearer, in drei Ebenen angeordneter Akzelerometer erstmals systematisch die bei körperlicher Belastung auftretenden Beschleunigungssignale (3). Dieses System aus Beschleunigungsaufnehmern war am Thorax fixiert während Probanden und Patienten sich unterschiedlichen Belastungen (Laufbandbelastung, Fahrradergometrie, täglichen Aktivitäten) unterzogen. Auch mögliche Störbeeinflussungen wurden aufgezeichnet. Anschließend wurden Signalamplitude und Frequenzgehalt bestimmt. Es fand sich ein Maximum im Frequenzbereich von 1-4 Hz während Störsignale überwiegend im Bereich von 8 Hz lagen. Von den drei analysierten Ebenen zeigte sich ein Maximum in der vertikal ausgerichteten Ebene. Durch die Verwendung eines frequenzlinearen Beschleunigungsaufnehmers anstelle eines Piezoelementes und der zusätzlichen Verwendung eines Tiefpassfilters lässt sich somit das Signal-

Rausch-Verhältnis deutlich verbessern. Diese Ergebnisse wurden durch eine Studie von Lau (38) bestätigt. Heute sind Beschleunigungsaufnehmer die meist verwendeten Sensoren zur Frequenzanpassung von Herzschrittmachern.

Bei der Steuerung der Stimulationsfrequenz eines Herzschrittmachers mit Hilfe der Körperaktivität verbleibt jedoch das Problem der mangelnden Korrelation mit der Belastungshöhe. So findet sich zum Beispiel kein Unterschied zwischen der Stimulationsfrequenz während dem Aufwärtssteigen oder Abwärtsgehen einer Treppe. Deshalb stellte sich die Frage, ob die Kontrolle durch zwei - sich in ihrer Charakteristik ergänzende - Sensoren dieses Problem lösen könnte. Die Kombination der zentralvenösen Bluttemperatur und der Körperaktivität bot sich dafür an: Während die zentralvenöse Bluttemperatur zu Belastungsbeginn eher verzögert reagiert zeigt die Beschleunigung unmittelbar den Belastungsbeginn an. Im Verlauf längerdauernder Belastungen ist die zentralvenöse Bluttemperatur eng an die Belastungshöhe gekoppelt, was nur bedingt für die Beschleunigung gilt. Wir untersuchten (5) an 5 Probanden ein externes System, welches als Eingangsvariablen die zentralvenöse Bluttemperatur, gemessen über einen rechtsventrikulären Thermistorkatheter, und die Beschleunigung, gemessen über frequenzlineare Beschleunigungsaufnehmer, verwendete. Dabei zeigte sich ein sofortiger Anstieg der Stimulationsfrequenz bei Belastungsbeginn, aber auch eine Anpassung an unterschiedliche Belastungshöhen, insbesondere bei zu- und abnehmender Belastung am Laufband.

Eine weitere Alternative zu den Piezoelementen stellt die Verwendung eines Multi-kontaktschalters (4) dar. In einem Gehäuse mit 10 Kontakten an den Kapselwänden befindet sich eine frei bewegliche Quecksilberkugel. Diese zeigt durch die Zahl ihrer Kontaktschließungen pro Zeitintervall das Ausmaß der körperlichen Aktivität an. Darüber hinaus können jedoch auch unterschiedliche Körperpositionen erfasst werden. Eine Anpassung der Stimulationsfrequenz zur Vermeidung von Orthostasereaktionen ist damit denkbar. Eine vereinfachte Variante mit nur einem Mittenkontakt wurde in einem Herzschrittmachersystem realisiert. Sowohl in ersten Untersuchungen an Probanden (56) als auch bei Holteraufzeichnungen (11) zeigte sich ein belastungsadäquates Frequenzprofil.

Atmung

Über den Sauerstoffverbrauch gekoppelt findet sich eine sehr enge Verknüpfung zwischen Atmungsparametern und der Herzfrequenz. Treese (63) zeigte durch detaillierte Analysen bei Probanden unter Belastung eine enge Korrelation zwischen Herzfrequenz, Sauerstoffaufnahme und Atemminutenvolumen. Durch Rossi (52;53) wurde erstmals die Atemfrequenz als Parameter zur Steuerung eines frequenzadaptiven Herzschrittmachers eingeführt. Als Basis diente eine Impedanzmessung, welche über eine im thorakalen Subkutangewebe implantierte Zusatzelektrode erfolgte. In einem nächsten Schritt wurde die transthorakale Impedanzmessung über die bipolare Stimulationselektrode eingesetzt (46). Hier wurde nicht nur die Atemfrequenz, deren Korrelation mit der Herzfrequenz sich als unzureichend erwiesen hatte (64) verwendet, sondern zusätzlich auch die Atemtiefe. Erfasst wurde das transthorakale Impedanzsignal zwischen der Elektrodenspitze im rechten Ventrikel und dem Herzschrittmachergehäuse. Klinische Studien (45) zeigten eine gute Anpassung der Stimulationsfrequenz unter Belastung. In der vorliegenden Arbeit stellten wir weiter gehende Analysen zur Impedanzmessung im rechten Ventrikel an. Bekanntermaßen sind die Volumenschwankungen im rechten Ventrikel durch die Herzleistung sowie atmungsbedingte Schwankungen moduliert. Durch eine entsprechende Signalanalyse konnten aus der rechtsventrikulären Impedanz sowohl die Veränderungen der Atemfrequenz als auch der Atemtiefe und damit das Atemminutenvolumen abgeleitet werden. Weiterhin ist bekannt, dass auch die Herzlage im Thorax sich im Atemzyklus verändert. Dies bedingt im Oberflächen-EKG aber auch im intrakardial abgeleiteten Elektrogramm atemsynchrone Amplitudenschwankungen (30). Anhand dieser Schwankungen ist es ebenfalls möglich Atemfrequenz und Atemtiefe abzuleiten.

Die Erfassung von Änderungen des Atemminutenvolumens über Impedanzmessung stellt, aufgrund der einfachen Technologie und der guten Korrelation zur physiologischen Herzfrequenz, neben der Körperaktivität einen wichtigen Parameter zur Frequenzadaptation dar (44). Darüber hinaus wird die Impedanzmessung auch in anderen Bereichen erfolgreich angewendet. Dazu zählt das Monitoring von Patienten nach Herztransplantation. Hier gelang es mit Hilfe der intramyokardialen Impedanzmessung ein implantierbares, telefonisch abrufbares Monitoringsystem für die Früherkennung von Abstoßungsreaktionen zu etablieren (31;48).

Atriale Wahrnehmungsfunktion

Die Funktion von Herzschrittmachern und Defibrillatoren basiert wesentlich auf der korrekten Wahrnehmung von P-Wellen und R-Zacken in den abgeleiteten intrakardialen Elektrogrammen. Insbesondere zur Erkennung tachykarder Vorhoffarrhythmien und physiologisch bedingter hoher Vorhoffrequenzen ist eine hohe Empfindlichkeit, aber auch eine kurze postventrikuläre atriale Blankingperiode, erforderlich. Dies führt häufig auch zur Wahrnehmung ventrikulärer Aktivierungen im Vorhofkanal. Dieses Problem ist auch bei Verwendung bipolarer Elektroden, wie eine Arbeit von Fröhlig (26) zeigt, nicht auszuschließen. So fand sich bei einer atrialen Sensitivität von 0,5mV in 56% der Zweikammerschrittmacher eine Wahrnehmung der R-Zacke im Vorhofkanal, welche vom System falsch als P-Welle interpretiert wird („Far Field R-Wave Sensing“). Auch Brandt (12-14) zeigte die Bedeutung dieses Problems für die korrekte Funktion von Herzschrittmachern und Defibrillatoren auf. Unter ventrikulärer Stimulation zeigte sich bei einer Empfindlichkeit von 0,3mV eine QRS-Wahrnehmung in 15 von 30 Fällen. In einem Fall war eine QRS-Wahrnehmung auch noch bei einer Empfindlichkeit von 1,5mV gegeben. In der vorliegenden Arbeit untersuchten wir deshalb zwei verschiedene Verfahren zur Erkennung von QRS-Komplexen im Vorhofkanal. Einmal handelt es sich dabei um ein stochastisches Modell (57), das zweite Verfahren benutzt einen adaptiven Filter und eine nachgeschaltete Morphologieanalyse (62). Letzteres wurde in Echtzeit mittels einer Implementierung in einem digitalen Signalprozessor (DSP) erprobt. Bei 13 Patienten wurden dazu während einer Herzschrittmacherimplantation oder einer elektrophysiologischen Untersuchung intrakardiale EKG abgeleitet. Mittels des DSP Systems wurde eine sofortige Schlag-für-Schlag-Analyse durchgeführt. Es fand sich eine Sensitivität von 91,0% und ein positiv prädiktiver Wert von 97,1% für die Wahrnehmung von R-Zacken im Vorhof-EKG. Mit Hilfe dieses Verfahrens wurde somit erstmals nachgewiesen, dass eine Detektion von R-Zacken im Vorhofkanal im Rahmen einer Echtzeitverarbeitung möglich ist. Zur Umsetzung in ein implantierbares System bedarf es der Realisierung eines DSP-Systems mit sehr niedrigem Energieverbrauch und hoher Speicherkapazität für die Morphologieanalyse.

Herzschrittmachertaschen-EKG

Herzschrittmacher und Defibrillatoren sind in der Lage intrakardiale Elektrogramme zu erfassen und abzuspeichern. Diese haben jedoch bezüglich der Morphologieanalyse und des intrakardialen Erregungsablaufes nur eine eingeschränkte Aussagekraft im Vergleich zum Oberflächen-EKG. Zur Synkopendiagnostik wurde erstmals ein implantierbares System

vorgestellt, welches EKG im Bereich eines Gehäuses ableitet (35). Es zeigte sich eine hohe Anwendungssicherheit und ein erheblicher diagnostischer Zugewinn. Wir untersuchten erstmals in der vorliegenden Arbeit (60) diese Möglichkeit auch für Herzschrittmacher und Defibrillatoren. Dazu evaluierten wir zunächst im Bereich der Herzschrittmachertasche, während einer Schrittmachererstimplantation bzw. eines -wechsels, mit Hilfe einer temporär eingebrachten Herzschrittmachernachbildung, die Qualität solcher EKG. Dazu befanden sich am Gehäuse der Herzschrittmachernachbildung 4 Ableitelektroden. Es zeigte sich, dass die Amplitude der EKG zwar geringer war im Vergleich zu den Oberflächen-EKG, jedoch war ihre Konfiguration ähnlich. Eine differenzierte Beurteilung von P-Wellen und R-Zacken ist in diesen EKG möglich. Ebenso war das Signal-Rausch Verhältnis ausreichend. Mit Hilfe einer Nachbildung eines Implantierbaren Cardioverter Defibrillator untersuchten wir dies auch für ICD-Patienten (43). Hier fand sich ebenfalls eine hohe diagnostische Aussagekraft der am Defibrillatorgehäuse abgeleiteten EKG.

Ischämiedetektion

Die Wahrnehmung transienter, auch klinisch stummer, myokardialer Ischämien ist von hoher klinischer Relevanz. So zeigten Untersuchungen von Deedwania (22), dass insbesondere die stumme, über Langzeit-EKG erfasste Ischämie einen unabhängigen Risikoprädiktor für den kardialen Tod darstellt. Desweiteren zeigte sich die kontinuierliche Aufzeichnung (24 Stunden EKG) einer einmaligen EKG Registrierung bei Patienten mit instabiler Angina pectoris im Hinblick auf die Prognose als überlegen (32). Zehender hatte erstmals die Ischämiedetektion bei Patienten mit ICD (65) vorgeschlagen. In den vorliegenden Untersuchungen wurden erstmals unterschiedliche Elektrodenkonfigurationen wie auch eine Wahrnehmung von EKG am Herzschrittmachergehäuse untersucht. Dabei wurden in tierexperimentellen wie auch in humanen Untersuchungen die elektrokardiographischen Auswirkungen einer myokardialen Ischämie sowohl bei Eigenrhythmus als auch während Ventrikelstimulation verglichen. Es zeigte sich eine weit gehende Übereinstimmung im Ausmaß der ST-Streckenveränderungen zwischen den Oberflächenableitungen und den Herzschrittmachergehäuseableitungen. Die intrakardialen Ableitungen waren in ihrer Sensitivität gering eingeschränkt. Darüber hinaus fanden sich, neben den bekannten Veränderungen bei Eigenrhythmus, auch während ventrikulärer Stimulation ischämiebedingte ST-Streckenabweichungen. Diese konnten mit vergleichbarer Sensitivität sowohl im Bereich der Oberflächen als auch der Herzschrittmachergehäuseableitungen wahrgenommen werden. Barold (10) und Rosner (51) hatten typische ST-Streckenveränderungen unter

rechtsventrikulärer Stimulation während eines Myokardinfarktes beschrieben. Dies kann durch unsere systematischen Untersuchungen bestätigt werden. Die Koronarangioplastie ist als Modell für transiente Ischämien etabliert. Dennoch muss einschränkend angemerkt werden, dass als Zielstellung die Ischämiedetektion mittels des implantierten Systems während alltäglicher Bedingungen anzusehen ist. Hier sind sowohl psychische Belastungen als auch körperliche Belastungen als Ursache der myokardialen Ischämie anzusehen. Weitere Untersuchungen müssen den Einfluss von Bewegung auf die Spezifität der Ischämiedetektion klären. Letztlich muss ebenfalls in einer prospektiven humanen Untersuchung der Stellenwert transienter - mittels eines implantierbaren Systems detektierter - Ischämien im Hinblick auf kardiale Ereignisse festgestellt werden.

Ausblick

Die Möglichkeiten des implantierbaren kardialen Monitorings sind bereits heute vielfältig. Dennoch sind auch in der nächsten Zukunft erhebliche Anstrengungen erforderlich um die Realisierung umfassender, langzeitstabiler Überwachungssysteme voranzutreiben.

Absehbar ist die Umsetzung der EKG-Ableitungen am Herzschrittmachergehäuse. Hier ist in den nächsten Jahren mit der Verfügbarkeit von Implantaten zu rechnen. Damit wird insbesondere auch die Langzeiterfassung der ST-Segmentveränderungen im Rahmen der myokardialen Ischämie etabliert werden. Erstmals wird sich auch die Möglichkeit bieten, die Effekte neuer antiischämischer Medikamente über einen sehr langen Zeitraum zu verfolgen.

Weiterhin vorgesehen sind Untersuchungen bezüglich alternativer Methoden der myokardialen Ischämiedetektion. Dazu zählt die Aufzeichnung intrakardialer Beschleunigungssignale mittels eines Akzelerometer, welcher integriert ist in eine rechtsventrikulär positionierte Elektrode, im Rahmen einer Koronarintervention. Die Korrelation der intrakardialen Beschleunigungssignale mit der linksventrikulären Kontraktilität wurde bereits hinreichend untersucht (50). Es ist wahrscheinlich, dass eine myokardiale Ischämie und die damit verbundene, vorübergehende Einbuße an kontrahierendem Myokard ebenfalls auf diesem Wege detektierbar sind.

Bereits im Stadium der klinischen Studien befinden sich Systeme zur permanenten rechtsventrikulären Drucküberwachung bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz. Hier sind Patienten in entsprechende Untersuchungen eingeschlossen worden. Erste Daten sind vielversprechend (16).

Ergänzt werden müssen die Implantate durch eine entsprechende telemedizinische Komponente. Dazu zählt die Möglichkeit der Fernabfrage und der sofortigen Alarmierung im Notfall. Erste Telemetrieanlagen, welche zumindest in geschlossenen Räumen mit einem implantierten System kommunizieren können ohne dass sich der Telemetrikopf auf dem Implantat befindet, wurden bereits vorgestellt.

Auch die Verknüpfung des Monitorings mit therapeutischen Maßnahmen ist anzustreben. Dazu zählen unter anderem Systeme zur Medikamentenapplikation wie auch die biventrikuläre Stimulation. Die Effektivität von Therapiemaßnahmen könnte damit fortlaufend überprüft werden.

Letzlich sollen diese Bestrebungen in der kompletten rhythmologischen und hämodynamischen Überwachung des schwerkranken kardialen Patienten durch ein implantierbares System münden. Kombiniert werden soll dies mit therapeutischen Maßnahmen (z.B.: biventrikuläre Stimulation) sowie der Möglichkeit einer telemedizinischen Überwachung.

10. Literatur

- (1) Alt E, Heinz M, Hirstetter C, Theres H, Theiss W. Der Einfluß der Atmung auf Schwankungen der zentralvenösen Bluttemperatur. *Z Kardiol* 1987; 76(10):643-647.
- (2) Alt E, Hirstetter C, Heinz M, Theres H. Measurement of right ventricular blood temperature during exercise as a means of rate control in physiological pacemakers. *Pacing Clin Electrophysiol* 1986; 9(6):970-977.
- (3) Alt E, Matula M, Theres H, Heinz M. Grundlage aktivitätsgesteuerter frequenzvariabler Herzschrittmacher: Analyse von belastungs- und umweltbedingten mechanischen Einflüssen am menschlichen Körper. *Z Kardiol* 1989; 78(9):587-597.
- (4) Alt E, Matula M, Thilo R, Theres H, Heinz M, Blomer H. A new mechanical sensor for detecting body activity and posture, suitable for rate responsive pacing. *Pacing Clin Electrophysiol* 1988; 11(11):1875-1881.
- (5) Alt E, Theres H, Heinz M, Matula M, Thilo R, Blomer H. A new rate-modulated pacemaker system optimized by combination of two sensors. *Pacing Clin Electrophysiol* 1988; 11(8):1119-1129.
- (6) Alt E, Theres H, Völker R, Hirstetter C, Heinz M. Temperature-Controlled Rate Responsive Pacing with the Aid of an Optimized Algorithm. *J Electrophysiol* 1987; 1:481-489.
- (7) Alt E, Volker R, Hogl B, MacCarter D. First clinical results with a new temperature-controlled rate-responsive pacemaker. Comparison of Activitrax and Nova MR pacemakers with VVI/AAI pacing. *Circulation* 1988; 78(5):III116-III124.
- (8) Auricchio A, Klein H, Spinelli J. Pacing for heart failure: selection of patients, techniques and benefits. *Eur J Heart Fail* 1999; 1(3):275-279.
- (9) Auricchio A, Stellbrink C, Block M, Sack S, Vogt J, Bakker P, Klein H, Kramer A, Ding J, Salo R, Tockman B, Pochet T, Spinelli J. Effect of pacing chamber and atrioventricular delay on acute systolic function of paced patients with congestive heart failure. The Pacing Therapies for Congestive Heart Failure Study Group. The Guidant Congestive Heart Failure Research Group. *Circulation* 1999; 99(23):2993-3001.
- (10) Barold SS. Diagnosis of myocardial ischemia during ventricular pacing [In Process Citation]. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000; 23(6):1060-1061.
- (11) Bongiorni MG, Soldati E, Arena G, de Simone L, Capucci A, Galli R, Parlapiano M, Cazzin R, Moracchini P, Leonardi C. Multicenter clinical evaluation of a new SSIR pacemaker. *Pacing Clin Electrophysiol* 1992; 15(11):1798-1803.
- (12) Brandt J, Fahraeus T, Schuller H. Far-field QRS complex sensing via the atrial pacemaker lead. I. Mechanism, consequences, differential diagnosis and countermeasures in AAI and VDD/DDD pacing. *Pacing Clin Electrophysiol* 1988; 11(10):1432-1438.
- (13) Brandt J, Fahraeus T, Schuller H. Far-field QRS complex sensing via the atrial pacemaker lead. II. Prevalence, clinical significance and possibility of intraoperative prediction in DDD pacing. *Pacing Clin Electrophysiol* 1988; 11(11):1540-1544.
- (14) Brandt J, Worzewski W. Far-field QRS complex sensing: prevalence and timing with bipolar atrial leads. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000; 23(3):315-320.
- (15) Brandt RR, Hammill SC, Higano ST. Images in cardiovascular medicine. Electrocardiographic diagnosis of acute myocardial infarction during ventricular pacing. *Circulation* 1998; 97(22):2274-2275.

- (16) Braunschweig, F., Linde, C., Böhm, M., Cremers, M., Theres, H., Fotuhi, P., Reynolds, D., Adamson, P., Kjellström, B., and Bennett, T. Hemodynamic Response to Changes in Heart Rate Recorded with an Implantable Monitor. *PACE* 2001;in press
- (17) Burchiel KJ, Anderson VC, Brown FD, Fessler RG, Friedman WA, Pelofsky S, Weiner RL, Oakley J, Shatin D. Prospective, multicenter study of spinal cord stimulation for relief of chronic back and extremity pain. *Spine* 1996; 21(23):2786-2794.
- (18) Bush HS, Ferguson JJ, III, Angelini P, Willerson JT. Twelve-lead electrocardiographic evaluation of ischemia during percutaneous transluminal coronary angioplasty and its correlation with acute reocclusion. *Am Heart J* 1991; 121(6):1591-1599.
- (19) Candinas RA, Gloor HO, Amann FW, Schoenbeck M, Turina M. Activity-sensing rate responsive versus conventional fixed-rate pacing: a comparison of rate behavior and patient well-being during routine daily exercise. *Pacing Clin Electrophysiol* 1991; 14(2):204-213.
- (20) Carlton Jr FB. Recent advances in the pharmacologic management of diabetes mellitus. *Emerg Med Clin North Am* 2000; 18(4):745-753.
- (21) Deedwania PC. Silent myocardial ischaemia in the elderly [In Process Citation]. *Drugs Aging* 2000; 16(5):381-389.
- (22) Deedwania PC, Carbajal EV. Silent ischemia during daily life is an independent predictor of mortality in stable angina. *Circulation* 1990; 81(3):748-756.
- (23) Deedwania PC, Carbajal EV. Ambulatory electrocardiography evaluation of asymptomatic, unstable, and stable coronary artery disease patients for myocardial ischemia. *Cardiol Clin* 1992; 10(3):417-430.
- (24) Drew BJ, Adams MG, Pelter MM, Wung SF, Caldwell MA. Comparison of standard and derived 12-lead electrocardiograms for diagnosis of coronary angioplasty-induced myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 1997; 79(5):639-644.
- (25) Fearnot NE, Smith HJ, Sellers D, Boal B. Evaluation of the temperature response to exercise testing in patients with single chamber, rate adaptive pacemakers: a multicenter study. *Pacing Clin Electrophysiol* 1989; 12(11):1806-1815.
- (26) Frohlig G, Helwani Z, Kusch O, Berg M, Schieffer H. Bipolar ventricular far-field signals in the atrium. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999; 22(11):1604-1613.
- (27) Gerritsen M, Jansen JA, Lutterman JA. Performance of subcutaneously implanted glucose sensors for continuous monitoring. *Neth J Med* 1999; 54(4):167-179.
- (28) Griffin JC, Jutzy KR, Claude JP, Knutti JW. Central body temperature as a guide to optimal heart rate. *Pacing Clin Electrophysiol* 1983; 6(2):498-501.
- (29) Gross RE, Lozano AM. Advances in neurostimulation for movement disorders. *Neurol Res* 2000; 22(3):247-258.
- (30) Heinz M, Theres H. (Anmelder: Alt E). Rate Varying Pacemaker Apparatus and Method for Deriving a Preferred one of Different Patient Activity Control Signals. USA patent 5,170,785. 1992.
- (31) Hetzer R, Potapov EV, Muller J, Loebe M, Hummel M, Weng Y, Warnecke H, Lange PE. Daily noninvasive rejection monitoring improves long-term survival in pediatric heart transplantation. *Ann Thorac Surg* 1998; 66(4):1343-1349.
- (32) Holmvang L, Andersen K, Dellborg M, Clemmensen P, Wagner G, Grande P, Abrahamsson P. Relative contributions of a single-admission 12-lead electrocardiogram and early 24-hour continuous electrocardiographic monitoring for early risk stratification in patients with unstable coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1999; 83(5):667-674.

- (33) Humen DP, Kostuk WJ, Klein GJ. Activity-sensing, rate-responsive pacing: improvement in myocardial performance with exercise. *Pacing Clin Electrophysiol* 1985; 8(1):52-59.
- (34) Kannel WB, Abbott RD. Incidence and prognosis of unrecognized myocardial infarction. An update on the Framingham study. *N Engl J Med* 1984; 311(18):1144-1147.
- (35) Krahn AD, Klein GJ, Yee R, Takle-Newhouse T, Norris C. Use of an extended monitoring strategy in patients with problematic syncope. *Reveal Investigators. Circulation* 1999; 99(3):406-410.
- (36) Kubisch K, Peters W, Chiladakis I, Greve H, Heuer H. Clinical experience with the rate responsive pacemaker Sensolog 703. *Pacing Clin Electrophysiol* 1988; 11(11):1829-1833.
- (37) Lau CP, Mehta D, Toff WD, Stott RJ, Ward DE, Camm AJ. Limitations of rate response of an activity-sensing rate-responsive pacemaker to different forms of activity. *Pacing Clin Electrophysiol* 1988; 11(2):141-150.
- (38) Lau CP, Stott JR, Toff WD, Zetlein MB, Ward DE, Camm AJ. Selective vibration sensing: a new concept for activity-sensing rate-responsive pacing. *Pacing Clin Electrophysiol* 1988; 11(9):1299-1309.
- (39) Lau CP, Tse WS, Camm AJ. Clinical experience with Sensolog 703: a new activity sensing rate responsive pacemaker. *Pacing Clin Electrophysiol* 1988; 11(10):1444-1455.
- (40) Lehtinen R, Sievanen H, Turjanmaa V, Niemela K, Malmivuo J. Effect of ST segment measurement point on performance of exercise ECG analysis. *Int J Cardiol* 1997; 61(3):239-245.
- (41) Leung SK, Lau CP. Developments in sensor-driven pacing. *Cardiol Clin* 2000; 18(1):113-55, ix.
- (42) Lindhardt TB, Kelbaek H, Madsen JK, Saunamaki K, Clemmensen P, Hesse B, Gadsboll N. Continuous monitoring of global left ventricular ejection fraction during percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1998; 81(7):853-859.
- (43) Mazur A, Wang L, Anderson ME, Yee R, Theres H, Pearson A, Olson W, Wathen M. Functional similarity between electrograms recorded from implantable cardioverter-defibrillator emulator and the surface electrocardiogram. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000; in press.
- (44) Min M, Parve T, Kink A. Thoracic bioimpedance as a basis for pacing control. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 873:155-166.
- (45) Mond H, Strathmore N, Kertes P, Hunt D, Baker G. Rate responsive pacing using a minute ventilation sensor. *Pacing Clin Electrophysiol* 1988; 11(11):1866-1874.
- (46) Nappholtz T, Valenta H, Maloney J, Simmons T. Electrode configurations for a respiratory impedance measurement suitable for rate responsive pacing. *Pacing Clin Electrophysiol* 1986; 9(6):960-964.
- (47) Ohlsson A, Nordlander R, Bennett T, Bitkover C, Kjellstrom B, Lee B, Ryden L. Continuous ambulatory haemodynamic monitoring with an implantable system. The feasibility of a new technique. *Eur Heart J* 1998; 19(1):174-184.
- (48) Pfitzmann R, Muller J, Grauhan O, Hetzer R. Intramyocardial impedance measurements for diagnosis of acute cardiac allograft rejection. *Ann Thorac Surg* 2000; 70(2):527-532.
- (49) Rao G. Hemodynamic advantages of temperature sensing rate adaptive pacemaker. *Int Surg* 1993; 78(3):262-265.
- (50) Rickards AF, Bombardini T, Corbucci G, Plicchi G. An implantable intracardiac accelerometer for monitoring myocardial contractility. The Multicenter PEA Study Group. *Pacing Clin Electrophysiol* 1996; 19(12):2066-2071.
- (51) Rosner MH, Brady WJ. The electrocardiographic diagnosis of acute myocardial infarction in patients with ventricular paced rhythms. *Am J Emerg Med* 1999; 17(2):182-185.

- (52) Rossi P, Plicchi G, Canducci G, Rognoni G, Aina F. Respiratory rate as a determinant of optimal pacing rate. *Pacing Clin Electrophysiol* 1983; 6(2):502-510.
- (53) Rossi P, Plicchi G, Canducci G, Rognoni G, Aina F. Respiration as a reliable physiological sensor for controlling cardiac pacing rate. *Br Heart J* 1984; 51(1):7-14.
- (54) Sellers TD, Fearnot NE, Smith HJ, Di Lorenzo DM, Knight JA, Schmaltz MJ. Right ventricular blood temperature profiles for rate responsive pacing. *Pacing Clin Electrophysiol* 1987; 10(3):467-479.
- (55) Sgarbossa EB, Pinski SL, Gates KB, Wagner GS. Early electrocardiographic diagnosis of acute myocardial infarction in the presence of ventricular paced rhythm. GUSTO-I investigators. *Am J Cardiol* 1996; 77(5):423-424.
- (56) Soussou AI, Helmy MG, Guindy RR, Greco EM. A new acceleration driven pacemaker: rate modulation versus normal sinus rhythm--comparison during treadmill exercise. *Pacing Clin Electrophysiol* 1992; 15(11):1804-1808.
- (57) Sun W, Combs W, Panken E, Fotuhi P, Stangl K, Baumann G, Theres H. Automatic and efficient R wave discrimination in the right atrium using a two-state hidden Markov model. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999; 10(3):343-350.
- (58) The GUSTO investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329(10):673-682.
- (59) Theres H, Alt E, Völker R, Heinz M, Hirstetter C. Frequenzadaptive Schrittmacherstimulation: Erste klinische Erprobung eines neuen temperaturgesteuerten Herzschrittmachers als externem System. *Münch med Wschr* 1987; 129(46):847-850.
- (60) Theres H, Combs W, Fotuhi P, Condie C, Bondke HJ, Stangl K, Baumann G. Electrogram signals recorded from acute and chronic pacemaker implantation sites in pacemaker patients. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998; 21(1):11-17.
- (61) Theres H, Philippon F, Melzer C, Combs W, Prest-Berg K. The influence of sensor orientation on activity-based rate responsive pacing. Sensor Orientation Study Group. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998; 21(11):2095-2099.
- (62) Theres H, Sun W, Combs W, Panken E, Mead H, Baumann G, Stangl K. P wave and far-field R wave detection in pacemaker patient atrial electrograms. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000; 23(4 Pt 1):434-440.
- (63) Treese N, MacCarter D, Akbulut O, Coutinho M, Baez M, Liebrich A, Meyer J. Ventilation and heart rate response during exercise in normals: relevance for rate variable pacing. *Pacing Clin Electrophysiol* 1993; 16(8):1693-1700.
- (64) Vai F, Bonnet JL, Ritter P, Pioger G. Relationship between heart rate and minute ventilation, tidal volume and respiratory rate during brief and low level exercise. *Pacing Clin Electrophysiol* 1988; 11(11):1860-1865.
- (65) Zehender M, Faber T, Grom A, Schwab T, Geibel A, Meinertz T, Just H. Continuous monitoring of acute myocardial ischemia by the implantable cardioverter defibrillator. *Am Heart J* 1994; 127(4):1057-1063.

11. Zusammenfassung

Mikroprozessorgesteuerte Implantate haben sich in zahlreichen Bereichen der Medizin etabliert. Physiologische, körpereigene Parameter werden erfasst, abgespeichert und können durch Telemetriesysteme weitergeleitet werden. Zusätzlich stehen Therapieoptionen zur Verfügung. Dazu zählen Neurostimulatoren, welche im Bereich der Schmerztherapie und des fortgeschrittenen Morbus Parkinson erfolgreich angewendet werden, ebenso wie Systeme zur Medikamentenapplikation. Beispielhaft hat sich die Entwicklung aktiver Implantate jedoch im Bereich der Herzschrittmacher- und Defibrillatortherapie vollzogen.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Erforschung physiologischer kardialer Parameter und ihrer Erfassung mit Hilfe von implantierbaren Sensoren. Dabei werden grundlegende technische Aspekte, die spezielle Sensorik zur Erfassung verschiedener Parameter und die Signalverarbeitung dargestellt. Es werden die bereits heute vielfältigen Möglichkeiten implantierbarer kardialer Monitoringsysteme diskutiert. Neue Möglichkeiten wie das Monitoring ischämischer Ereignisse werden eröffnet.

Die Implementierung von Monitorfunktionen in Herzschrittmacher und Defibrillatoren ist unter anderem limitiert durch den Energieverbrauch. Jede zusätzliche Funktion verkürzt die Lebensdauer der Batterie und damit auch des Implantates. Um so wichtiger ist damit eine Schonung der Energieressourcen, auch im Bereich der antibradykarden Stimulation. Andererseits soll diese mit einer entsprechenden Sicherheit erfolgen um ihre Effektivität auch unter wechselnden Stimulationsbedingungen zu ermöglichen. Durch eine interne Logik werden die Stimulationsparameter unter Berücksichtigung von Chronaxie und Rheobase optimiert und somit eine sichere Stimulation bei niedrigem Energieverbrauch ermöglicht.

Um Elektroden und Herzschrittmachersysteme universell zu verwenden ist eine Standardisierung der Elektrodenverbindungen erfolgt. In die Elektrode integrierte Sensoren benötigen jedoch einen zusätzlichen Kontakt zum Herzschrittmachersystem. Unter Wahrung des bisherigen Standards wird die Möglichkeit einer zusätzlichen Herzschrittmacher-Elektroden-Verbindung durch einen weiteren Kontakt innerhalb des Standardpins aufgezeigt.

Die zentralvenöse Bluttemperatur wird durch körperliche Aktivität in Abhängigkeit von der muskulären Wärmeproduktion beeinflusst. Bei gesunden Probanden aber auch Herzschrittmacherpatienten ist, nach einem initialen Abfall der zentralvenösen Bluttemperatur zu Belastungsbeginn, ein Anstieg proportional zur Belastungsdauer und -höhe zu verzeichnen.

Durch einen geeigneten Steueralgorithmus kann die zentralvenöse Bluttemperatur zur Regulation der Stimulationsfrequenz herangezogen werden. Dies wird durch Untersuchungen mit einem externen System bestätigt. Aufgrund der erforderlichen Spezialelektrode und der Problematik bei kurzdauernden Belastungen hat sich die zentralvenöse Bluttemperatur zur Frequenzadaptation langfristig jedoch nicht durchgesetzt.

Als einer der ersten Parameter zur Steuerung von frequenzadaptiven Herzschrittmachern wurde die körperliche Aktivität mittels eines Piezoelementes an der Rückseite des Herzschrittmachergehäuses realisiert. In einer multizentrischen Studie wurde die Frequenzantwort solcher Systeme in Abhängigkeit von der Lokalisation des Sensors, in der Standardposition oder nach anterior gerichtet, untersucht. Zur Erzielung der gleichen Frequenzantwort unter Belastung war bei nach anterior gerichtetem Sensor eine höhere Programmierung der frequenzadaptiven Parameter erforderlich, was durch die geringere Ankopplung an die Brustmuskulatur zu erklären ist. Eine Implantation des Systems mit nach anterior ausgerichtem Piezoelement ist jedoch möglich, was eine größere Flexibilität bewirkt.

Weiterhin wurden grundlegende Analysen der Körperaktivität mittels frequenzlinearer Beschleunigungssensoren durchgeführt. Dabei zeigte sich das Maximum im Frequenzbereich zwischen 1-4 Hz während die Störsignale ein Maximum bei 8 Hz zeigten. Durch eine entsprechende Filterung ist somit eine deutliche Erhöhung des Signal-Rausch-Verhältnisses und eine Optimierung der Frequenzantwort möglich. Die hier beschriebenen Akzelerometer, welche auf einem Mikrochip platziert werden können, stellen heute den meist verwendeten Sensor zur Frequenzadaptation dar.

Eine Alternative zu den chipbasierten Beschleunigungssensoren stellt ein 10-poliger, durch eine frei bewegliche Quecksilberkugel gesteuerter, Kontaktschalter dar. Dabei wird neben der Wahrnehmung der reinen Bewegung durch die räumliche Anordnung der Kontakte auch eine Lagebestimmung möglich. Dies könnte zum Beispiel im Rahmen der Orthostase zu einer entsprechenden Frequenzanpassung verwendet werden. Eine einfache Variante dieses Modells wurde bereits in einem Herzschrittmachersystem integriert.

Ein Nachteil der Beschleunigungssignale ist ihre nur mittelbare Verbindung zu den tatsächlichen physiologischen Bedürfnissen. So kann ein solcher Sensor nicht zwischen der hohen Belastung beim Treppensteigen im Vergleich zur niedrigeren Belastung beim Hinuntergehen einer Treppe unterscheiden. Aus diesem Grunde ist die Kombination mit

einem weiteren Parameter sinnvoll. Insbesondere würde sich dafür die zentralvenöse Bluttemperatur eignen. In einer Untersuchung konnte die unterschiedliche Charakteristik dieser beiden Sensoren zur optimalen Anpassung der Stimulationsfrequenz in Ruhe und während unterschiedlicher Belastungssituationen mit wechselnder Intensität genutzt werden.

Ein weiterer physiologischer Parameter, welcher sehr eng mit der Belastungsintensität korreliert, ist das Atemminutenvolumen. Die Atmung moduliert das rechtsventrikuläre Blutvolumen durch Beeinflussung des venösen Rückstromes. Eine Impedanzmessung im rechten Ventrikel, durchführbar über eine bipolare Standardelektrode, ermöglicht die Erfassung kardialer aber auch respiratorischer Signale. Durch entsprechende Signalverarbeitung (digitale Filterung) und Signalanalyse kann die Atemfrequenz sehr exakt und das Atemzugvolumen ausreichend genau erfasst werden. Damit können Änderungen des Atemminutenvolumen erfasst werden, welche hervorragend für die Adaptation der Stimulationsfrequenz unter Belastung geeignet sind.

Neben der rechtsventrikulären Impedanz zeigt auch die intrakardiale EKG-Amplitude deutliche respiratorische Schwankungen. Bedingt durch die atmungsabhängige Lageveränderung des Herzens kommt es zu einer Veränderung des EKG-Vektors. Damit ist ebenfalls eine Erfassung respiratorischer Größen möglich.

Für die Steuerung von Herzschrittmachern ist die Analyse der intrakardialen EKG wesentlich. In der Regel werden atriale (P-Wellen) oder ventrikuläre (R-Zacken) Ereignisse durch ein einfaches Schwellenwertverfahren analysiert. Problematisch ist hierbei jedoch das Phänomen der so genannten „Far Field R-Wave Detection“. Dabei wird die neben der P-Welle im atrialen EKG unter Umständen auch die R-Zacke mit wahrgenommen. Dies führt zu erheblichen Problemen im Bereich der Frequenzanpassung und Detektion atrialer Arrhythmien. Es werden zwei Lösungsansätze vorgestellt: einmal ein stochastisches Modell, des Weiteren ein Verfahren zur adaptiven Filterung des atrialen EKG mit anschließender Morphologieanalyse. Dieses Verfahren wurde, neben der Testung an einem gespeicherten Datensatz, auch in einer Echtzeitanwendung implementiert und erfolgreich getestet. Dabei wurde eine digitaler Signalprozessorchip verwendet, welcher auch in ein implantierbares System integriert werden kann.

Intrakardiale EKG können nur begrenzt Aufschluss über den Erregungsablauf im gesamten Herzen geben. Aus diesem Grund wird unter anderem bei der Herzschrittmacher- und Defibrillatorverlaufskontrolle zusätzlich ein Oberflächen-EKG erforderlich. Als Ersatz für das

Oberflächen-EKG könnte ein EKG abgeleitet am Herzschrittmacher- oder Defibrillatorgehäuse dienen. Zu diesem Zweck wurden bei Herzschrittmacher- und Defibrillatorpatienten solche EKG während der Erstimplantation, beziehungsweise dem Wechsel, mit Hilfe einer entsprechenden Nachbildung abgeleitet. Dabei zeigt sich eine Qualität dieser Herzschrittmachertaschen-EKG vergleichbar dem Oberflächen-EKG, wenn auch bei geringerer Amplitude der R-Zacke.

Bei Patienten mit Herzschrittmachern und Defibrillatoren besteht eine hohe Komorbidität bezüglich einer Koronaren Herzkrankheit. Ein Monitoring ischämischer Ereignisse durch die implantierten Systeme wäre im Hinblick auf eine Therapieoptimierung und auch Risikostratifizierung dieser Patienten sehr hilfreich. In einem ersten Schritt haben wir die Möglichkeit der Ischämiedetektion im Tiermodell getestet. Dabei zeigte sich, dass sowohl durch Verwendung des Herzschrittmachertaschen-EKG als auch der intrakardialen EKG die Detektion einer durch Ballonokklusion der Koronararterie ausgelösten, myokardialen Ischämie möglich ist. In einem zweiten Schritt wurde bei Patienten während Perkutaner Transluminaler Koronarangioplastie intrakardiale EKG aber auch EKG im Bereich der Herzschrittmachertasche abgeleitet. Dabei zeigten sich ST-Veränderungen sowohl im Bereich einer möglichen Herzschrittmachertasche als auch im Bereich der intrakardialen Elektroden, die den ST-Veränderungen im Oberflächen-EKG entsprachen. Diese waren nicht nur bei Eigenrhythmus sondern auch im Rahmen einer rechtsventrikulären Stimulation detektierbar.

Somit eröffnen sich zahlreiche Möglichkeiten der kardialen Diagnostik mit Hilfe implantierbarer Sensoren. Ziel ist es dabei dem Patienten trotz schwerwiegender kardialer Erkrankung ein Höchstmaß an Lebensqualität bei optimaler Überwachung und Therapiesteuerung zu ermöglichen.

12. Danksagung

All denen, die mir bei der Durchführung der Forschungsvorhaben geholfen haben, möchte ich danken.

Herrn Prof. Dr. med. E. Alt und seinen Mitarbeitern danke ich für die Unterstützung und Kooperation bei den grundlegenden Arbeiten zur zentralvenösen Bluttemperatur, körperlichen Aktivität und Atmung. Durch die frühzeitige Förderung, die zahlreichen Diskussionen und die immer vorhandenen neuen Ideen fand ich die Begeisterung für das wissenschaftliche Arbeiten.

Herr Prof. Dr. med. H. Blömer vermittelte mir den Einstieg in die klinische Kardiologie und die anwendungsbezogene, klinische Forschung. Seine stete Hinwendung zum Patienten, die kenntnisreiche Analyse der Krankheitsphänomene und die verantwortungsvolle Anwendung der therapeutischen Maßnahmen haben meinen Berufsstart geprägt.

Herrn Prof. Dr. med. J. Witte, Herrn PD Dr. med. H.J. Bondke und insbesondere Herrn Dr. med. P. Fotuhi danke ich für die Unterstützung bei der Erfassung der Herzschrittmachertaschen-EKG.

Herrn Prof. Dr. med. W. Rutsch, Herrn PD Dr. med. V. Glich und Herrn PD Dr. med. P. Dübel danke ich für die Hilfe bei den Untersuchungen zur Ischämiedetektion während PTCA. Herrn W. Combs danke ich für die langjährige Kooperation. Erst durch die kontinuierliche, anwendungsbezogene Weiterentwicklung, in Zusammenarbeit mit der Industrie, war die Realisierung zahlreicher Ideen im Bereich der Sensortechnologie möglich.

Herrn T. Leuthold danke ich für die unermüdliche Unterstützung bei der Erfassung und Analyse der EKG-Signale im Rahmen der Ischämiediagnostik. Herrn M. Glos danke ich ebenfalls für die Hilfe bei der Signalanalyse.

Herrn Prof. Dr. med. K. Stangl danke ich für seine langjährige, konstruktive Begleitung meines wissenschaftlichen und ärztlichen Werdeganges.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. G. Baumann für die Unterstützung und seinen persönlichen Einsatz bei der Schaffung von Arbeitsbedingungen, die eine fundierte klinische Ausbildung und erfolgreiche Forschungstätigkeit an einer Universitätsklinik ermöglichen. Des weiteren danke ich ihm für die langjährige Förderung und die konstruktive, freundschaftliche Kritik bei der Durchführung von Studien und der Abfassung der Habilitationsschrift.

Ein besonderer Dank gilt meiner Familie für ihr Verständnis.

EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG
gemäß Habilitationsordnung der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- keine staatsanwaltlichen Ermittlungsverfahren gegen mich anhängig sind,
- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen wurden, sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlerinnen oder Wissenschaftlern und technischen Hilfskräften und die Literatur vollständig angegeben sind,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Datum

Unterschrift