

Auswirkungen von apikaler oder hochseptaler Schrittmacherstimulation im Hinblick auf  
Fibrose und linksventrikuläre Pumpfunktion.  
*Evaluation mittels Magnetresonanztomographie*

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
des Fachbereichs Humanmedizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Louisa Catharina Karagülle-Dörrenhaus  
aus Velbert

Gießen 2025

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Medizinische Klinik I  
Kardiologie/Angiologie

Gutachter: Prof. Dr. Hamm, Christian

Gutachter: PD Dr. Roller, Fritz

Tag der Disputation: 17.03.2025

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG .....</b>	<b>1</b>
1.1	ENTWICKLUNG UND AUFGABEN EINES HERZSCHRITTMACHERS.....	1
1.2	FORSCHUNGSSTAND ZUR KARDIALEN SONDENPOSITION .....	3
1.3	MÖGLICHKEITEN DER KARDIORADIOLOGISCHEN DIAGNOSTIK.....	4
1.4	ZIEL DER ARBEIT .....	6
<b>2</b>	<b>THEORETISCHER HINTERGRUND .....</b>	<b>6</b>
2.1	GRUNDLAGEN DER HERZSCHRITTMACHERTHERAPIE .....	6
2.1.1	GESCHICHTE DER MRT-FÄHIGEN HERZSCHRITTMACHER.....	6
2.1.2	EINTEILUNG DER HERZSCHRITTMACHERSYSTEME.....	10
2.1.3	INDIKATIONEN FÜR EINE HERZSCHRITTMACHERTHERAPIE .....	11
2.1.3.1	AV-Überleitung .....	12
2.1.3.2	Andere Indikationen .....	14
2.1.4	MÖGLICHE POSITIONIERUNGEN DER KARDIALEN SONDEN .....	16
2.2	BILDGEBENDE UND TECHNISCHE GRUNDLAGEN .....	19
2.2.1	BILDENTSTEHUNG .....	19
2.2.2	KARDIALE MRT-UNTERSUCHUNG .....	20
2.2.3	PARAMETERERHEBUNG .....	21
2.2.3.1	Funktionsanalyse des linken Ventrikels .....	22
2.2.3.2	Late-Gadolinium-Enhancement.....	23
2.2.3.3	T1-Mapping .....	24
<b>3</b>	<b>METHODIK .....</b>	<b>25</b>
3.1	STUDIENPROTOKOLL .....	25
3.1.1	ETHIKVOTUM .....	25
3.2	PATIENTENKOLLEKTIV.....	25
3.3	SCHRITTMACHER-IMPLANTATION.....	26
3.4	ABLAUF DER KARDIALEN MRT-UNTERSUCHUNG.....	28
3.5	STATISTISCHE ANALYSE.....	30
<b>4</b>	<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>31</b>

<b>4.1</b>	<b>PATIENTENCHARAKTERISTIKA .....</b>	<b>31</b>
4.1.1	KLINISCHE PATIENTENCHARAKTERISTIKA .....	31
4.1.2	IMPLANTATION .....	33
<b>4.2</b>	<b>VERLAUF NACH IMPLANTATION .....</b>	<b>34</b>
4.2.1	HERZSCHRITTMACHER-VERLAUFSPARAMETER .....	34
4.2.2	T1-MAPPING .....	36
4.2.3	LATE-GADOLINIUM-ENHANCEMENT .....	36
4.2.4	LINKSVENTRIKULÄRE FUNKTIONSPARAMETER .....	37
4.2.4.1	Ejektionsfraktion und Schlagvolumen.....	37
4.2.4.2	Enddiastolisches Volumen .....	39
4.2.4.3	Endsystolisches Volumen.....	40
<b>5</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>42</b>
<b>5.1</b>	<b>HERZSCHRITTMACHER-VERLAUFSPARAMETER .....</b>	<b>42</b>
<b>5.2</b>	<b>T1-MAPPING .....</b>	<b>43</b>
<b>5.3</b>	<b>LATE-GADOLINIUM-ENHANCEMENT .....</b>	<b>43</b>
<b>5.4</b>	<b>LINKSVENTRIKULÄRE FUNKTIONSPARAMETER .....</b>	<b>44</b>
<b>5.5</b>	<b>BEDEUTUNG UND AUSBLICK DER STUDIE .....</b>	<b>46</b>
<b>5.6</b>	<b>STUDIENLIMITATIONEN .....</b>	<b>51</b>
<b>6</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>52</b>
<b>7</b>	<b>SUMMARY.....</b>	<b>53</b>
<b>8</b>	<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>55</b>
<b>9</b>	<b>TABELLENVERZEICHNIS .....</b>	<b>57</b>
<b>10</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>59</b>
<b>11</b>	<b>ANHANG .....</b>	<b>72</b>
<b>11.1</b>	<b>EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG .....</b>	<b>72</b>
<b>11.2</b>	<b>ETHIKVOTUM.....</b>	<b>77</b>

<b>12 EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG .....</b>	<b>81</b>
<b>13 DANKSAGUNG .....</b>	<b>82</b>

## Abkürzungen

Ao	Aorta ascendens
AV	atrioventrikulär
BPEG	<i>engl.: British Pacing and Electrophysiology Group</i>
bspw.	beispielsweise
bzgl.	bezüglich
CT	Computertomographie
CRT	kardiale Resynchronisationstherapie
D	Deutschland
EDV	enddiastolisches Volumen
EKG	Elektrokardiogramm
EPU	elektrophysiologische Untersuchung
ESV	endsystolisches Volumen
FOV	<i>engl.: field of view</i>
Gd-DTPA	Gadolinium-Diethyltriaminpentaessigsäure
GRE	Gradienten-Echo
HB	His-Bündel <i>engl.: His bundle</i>
HSM	Herzschrittmacher
ICD	implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
IRL	Irland
KHK	Koronare Herzkrankheit
KM	Kontrastmittel
LAO	links anterior oblique <i>engl.: 40° left anterior oblique</i>
LBBP	Linksschenkelstimulation <i>engl.: left bundle branch pacing</i>
LGE	<i>engl.: Late-Gadolinium-Enhancement</i>
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LL	Look-Locker-Sequenz
LV	linksventrikulär
min	Minute
ml	Milliliter
MOLLI	modifizierte Look-Locker-Inversion-Recovery-Sequenz
MR	Magnetresonanz
MRT	Magnetresonanztomographie

ms	Millisekunde(n)
NASPE	<i>engl.: North American Society of Pacing and Electrophysiology</i>
NBG	NASPE/BPEG Generic Pacemaker Code
NT-proBNP	N-terminales pro-natriuretisches Peptid Typ B
p	P-Wert
PA	posterior-anterior
PM	Schrittmacher <i>engl.: pacemaker</i>
RAO	rechts anterior oblique <i>engl.: 40° right anterior oblique</i>
RV	rechtsventrikulär
RVA	rechtsventrikulärer Apex <i>engl.: right ventricular apex</i>
RVOT	rechtsventrikulärer Ausflusstrakt <i>engl.: right ventricular outflow tract</i>
RVS	rechtsventrikuläres Septum <i>engl.: right ventricular septum</i>
S	Sekunde
SAR	spezifische Absorptionsrate <i>engl.: specific absorption rate</i>
SE	Spinecho
SPECT	Single-Photon-Emissions-Computertomographie <i>engl.: single photon emission computed tomography</i>
ShMOLLI	gekürzte MOLLI-Sequenz
SSFP	<i>engl.: steady-state free precession</i>
SV	Schlagvolumen
T	Tesla
Tc-99m TF	Technetium-99m Tetrofosmin
TDI	Gewebedoppler-Bildgebung <i>engl.: tissue doppler imaging</i>
TE	Echozeit <i>engl.: time echo</i>
TI	Inversionszeit
TR	Repetitionszeit <i>engl.: time repetition</i>
u. a.	unter anderem
USA	<i>engl.: United States of America</i>
V.	Vena
VHF	Vorhofflimmern
z. B.	zum Beispiel

# 1 Einleitung

## 1.1 Entwicklung und Aufgaben eines Herzschrittmachers

Im Jahr 1958 erfolgte die erste Herzschrittmacher(HSM)-Implantation in Schweden durch den Chirurgen Ake Senning und den Ingenieur Rune Elmqvist. Diese Entwicklung war der Grundstein für die heutigen verfügbaren HSM-Systeme. Im Laufe der folgenden Jahre fanden viele weitere schnelle Entwicklungsfortschritte der Geräte statt – mit dem Ziel, dass die Aggregate immer kleiner, die Batterielaufzeiten stetig länger und die Elektroden immer flexibler, langlebiger und vor allem transvenös implantierbar wurden [4]. Im Jahr 1978 gelang es H. D. Funke, den ersten Stimulationsmodus sowie die passende „Hardware“ zu entwickeln, wodurch Vorhof und Herzkammer zeitgleich atrioventrikulär (AV) synchron stimuliert werden können. Von der rein antibradykarden Stimulation kam es zum Einsatz von HSM bei Herzinsuffizienz mit der kardialen Resynchronisationstherapie (CRT), bei der im Vergleich zum konventionellen Zweikammerschrittmacher eine dritte, epikardiale Sonde in den Koronarsinus implantiert wird, um eine durch einen Schenkelblock bedingte Asynchronie des schwachen Herzens auszugleichen [24]. Zuletzt sei noch die Stimulation des His-Bündels zu erwähnen, die den Anspruch hat, eine physiologische Erregung zu imitieren, indem sie der intrinsischen Erregungsausbreitung folgt [38].

Das Ziel jeder HSM-Implantation ist die Behandlung von bradykarden Herzrhythmusstörungen. Hierzu gehören bspw. der sinusatriale (SA)-Block, die AV-Blöcke II./III.-Grades oder die faszikulären Blöcke. Darauf wird detaillierter unter Abschnitt 2.1.3 eingegangen.

Ein HSM-System setzt sich aus einem Aggregat und den kardialen Elektroden zusammen. Das Aggregat besteht aus einem Gehäuse, das einen Impulsgenerator, eine Steuereinheit sowie eine Batterie beinhaltet und auf dem im „Header“ der Konnektor sitzt. Die Elektroden, in diesem Header verankert, werden dann in der Regel im rechten Vorhof oder/und in der rechten Herzkammer platziert. Gegenwärtig gibt es aus technischer Sicht unipolare und bipolare Elektroden. Bei der unipolaren Elektrode fungiert die Elektrodenspitze als Kathode, das HSM-Gehäuse als Anode. Bei der bipolaren Elektrode sind die Anode und die Kathode an der Elektrodenspitze lokalisiert, wobei sich die Anode dabei ein Stück distaler befindet. Die bipolare Elektrode weist jedoch einige Vorteile gegenüber der unipolaren auf, weil sie unempfindlicher gegenüber elektrischen Störpotentialen ist [13].

Der Kontraktion des Herzens geht eine elektrische Erregung voraus, die von den einzelnen Kardiomyozyten weitergegeben wird und schlussendlich das gesamte Arbeitsmyokard erregt. Dieser elektrische Impuls kann aus einer Schrittmacherzelle des rechten Vorhofs kommen oder ein vom HSM abgegebener Stromimpuls sein. Hierbei soll die physiologische Erregungsabfolge des Herzens nachgeahmt werden. Die Stimulation der Elektroden kann auf verschiedene Arten durchgeführt werden: Dazu gehören die transkutane Stimulation, der passagere intrakardiale HSM, die Stimulation über den Ösophagus sowie die permanente intrakardiale Stimulation aufgrund eines implantierten HSM-Systems [13]. Letzteres stellt die Grundlage dieser Arbeit dar.

Bei einer technischen Weiterentwicklung der HSM-Systeme und einem zunehmenden Spektrum an Indikationen betrug die Anzahl von neu implantierten HSM im Jahr 2018 in Deutschland 75.437; 2017 war die Anzahl noch bei 77.283 gelegen. Im Hinblick auf die Vorjahre lässt sich eine leichte Abnahme der Implantation an VVI-Systemen feststellen, hingegen gleichzeitig eine Zunahme der DDD-Systeme und CRT-Systeme [1]. VVI-Systeme und DDD-Systeme bezeichnen je nach Buchstabe den Stimulationsort, den Wahrnehmungsort der Sonde sowie die Betriebsart des HSM. Dies wird genauer unter Punkt 2.1.2 erklärt. Neben der steigenden Anzahl der Neuimplantationen haben die HSM eine große technische Entwicklung in den letzten Jahrzehnten durchgemacht. Die größten HSM-Produzenten, bspw. St. Jude Medical™ (Saint Paul, Minnesota, USA), Abbott© (Abbott Park, Chicago, Illinois, USA), Boston Scientific© (Marlborough, Massachusetts, USA), Medtronic© (Dublin, IRL) und Biotronik SE & Co. KG (Berlin, D), haben Systeme entwickelt, die Magnetresonanztomographie(MRT)-tauglich für Ganzkörperscans unter bestimmten Rahmenbedingungen zugelassen sind [80]. Dieser Aspekt ist von großer Bedeutung, da ungefähr für 50-75 % der HSM-Patienten im Laufe der Lebensdauer ihres Gerätes eine Indikation für eine MRT-Untersuchung besteht [39]. Mittlerweile können MRT-Untersuchungen bei Patienten mit kompatiblen Geräten unter Beachtung der Herstellerangaben als Klasse Ia-Indikation durchgeführt werden [31]. Eine lange Zeit galt sie jedoch als Kontraindikation, da es etwa bei der Untersuchung zu einer stärkeren Erwärmung des Myokards kommt und dadurch bedingt lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen auftreten können [81]. Ferromagnetische Gegenstände werden vom Tomographen angezogen und können zu Verletzungen des Patienten und zu einem Schaden am Scanner führen. Eine weitere Gefahr basiert auf der Hochfrequenzenergie, die auf ein Implantat wirkt und zur Erwärmung der Sondenspitzen führt [45]. Daraus

können Ödeme oder Narben am Myokard resultieren [81]. Zu den Rahmenbedingungen für solch eine Untersuchung zählt vor allem, dass ein Abstand zur HSM-Implantation von 6 Wochen eingehalten werden sollte. Es muss auf technisch intakte Elektroden geachtet werden, was auch bedeutet, dass sich keine zusätzlichen inaktiven Elektroden im Thorax befinden dürfen. Die Zulassung zur genauen Feldstärke des Kernspintomographen sowie die Lagerung des Patienten und die Untersuchungszeit sollten immer herstellerspezifisch betrachtet werden [80]. Eine MRT-Tauglichkeit der HSM ist erzielt worden, indem die Aggregate und die Sonden technisch verbessert wurden und somit eine Minimierung der Ferromagnetisierung erzielt wurde [45] [80]. Um das Auftreten von Komplikationen zu minimieren, kann bei Patienten, die nicht schrittmacherabhängig sind, erwogen werden, den HSM für die Untersuchungsdauer auszuschalten. Bei Patienten, bei denen das Ausschalten nicht möglich ist, sollte ein Stimulationsmodus programmiert werden, der „blind“ durchläuft und nicht auf die Erkennung von intrakardialen Signalen angewiesen ist (V00 oder D00). Dies sollte stets mit HSM-Abfragen vor und nach dem MRT kontrolliert werden [71]. Er kann lediglich bei Systemen der neuesten Generation mit AutoMRI und Homemonitoring unterbleiben, bspw. bei Geräten der Marke Biotronik SE & Co. KG (Sitz in Berlin, D) mit der Kennzeichnung ProMRI® [102].

## **1.2 Forschungsstand zur kardialen Sondenposition**

Während der Implantation eines Zweikammerschrittmachers werden die atriale und die ventrikuläre Elektrode bevorzugt über die Vena (V.) cephalica, die V. subclavia oder die V. axillaris in das rechte Atrium und den rechten Ventrikel vorgeschoben und dort fixiert. Die finale Position der Elektroden wird durch intraoperative Röntgenbilder kontrolliert. Diese Aufnahmen werden routinemäßig in posterior-anterior(PA)- und links-anterior-oblique(LAO)-Strahlengängen angefertigt [50]. Anhand der Röntgenbilder und der intraoperativen Messwerte kann entschieden werden, an welcher Stelle die ventrikuläre Sonde final positioniert wird. Dabei wird in dieser vorliegenden Arbeit zwischen apikaler Lage / tiefem Septum und der Lage im rechtsventrikulären (RV) Ausflusstrakt (RVOT) / hohem Septum unterschieden. Weitere alternative Sondenpositionen sind das mittlere Septum, das His-Bündel und die Linksschenkelstimulation (LBBP) [78].

Die apikale Sondenposition stellt damit die häufigste Sondenlage dar, weil sie operativ einfach zu erreichen ist und eine niedrige Dislokationsrate aufweist. Nach aktuellem

Forschungsstand hat die apikale Stimulation einen Einfluss auf die ventrikuläre Funktion und kann Blockbilder erzeugen. Das durch die apikale Stimulation hervorgerufene abnorme/asynchrone Kontraktionsmuster kann das Auftreten von Perfusionsstörungen, histopathologischen Veränderungen, Dilatation sowie Hypertrophie des linken Ventrikels sowie eine Einschränkung der diastolischen und der systolischen linksventrikulären (LV) Funktion hervorrufen [21] [86] [87] [85]. Das abnorme Kontraktionsmuster entsteht durch die im Apex beginnende Erregung, die entgegengesetzt der eigentlichen physiologischen elektrischen Ausbreitung zur Herzbasis weitergeleitet wird. Daraus folgt, dass die laterale Wand des linken Ventrikels einer erheblichen Erregungsverzögerung unterliegt [90] [72]. Somit kann eine Überbelastung des Myokards, bedingt durch die andauernde Stimulation, zu ventrikulärem Remodeling führen, welches ein Narbenareal / eine Fibrose, eine Dilatation oder eine Hypertrophie des Myokards zur Folge haben kann, was wiederum zu einer Verschlechterung der Herzfunktion führen kann [85].

Eine weitere Sondenlage stellt die Positionierung im RVOT dar; angefangen bei dem Ablauf dieser Erregung, vom RVOT ausgehend, ist diese physiologischer im Vergleich zur Stimulation vom Apex beginnend – und bedingt somit weniger Komplikationen [56]. Der Vollständigkeit halber sei noch erwähnt, dass zu den alternativen Stimulationsorten, wie bereits oben genannt, das mittlere Septum, das His-Bündel, die LBBP und der RVOT / das hohe Septum gehören.

Die möglichen kardialen Auswirkungen der unterschiedlichen Sondenpositionierungen haben die Autorin zu dieser Arbeit motiviert.

### **1.3 Möglichkeiten der kardioradiologischen Diagnostik**

Die MRT ist ein bildgebendes Verfahren ohne radioaktive Strahlung, das viele Fragestellungen beantworten kann und deswegen aus der kardioradiologischen Diagnostik nicht wegzudenken ist. Dazu gehören als Kernkompetenz die Erhebung der LV-Funktion sowie die Detektion von Myokardinfarkten, Kardiomyopathien, Myokarditiden, Klappenvitien, Speichererkrankungen oder kardialen Raumforderungen [67].

In der bildgebenden kardioradiologischen Diagnostik wird die MRT immer aussagefähiger und praktikabler und kann als ergänzende Methode zur Echokardiographie angesehen werden. Die Abgrenzung von Myokard und Ventrikelkavum ist leichter; dies gilt vor allem für den Bereich des Apex und der

Lateralwand des linken Ventrikels [16]. Die MRT bietet in 3D eine bessere Darstellung des Herzens und weist somit eine bessere Bildqualität als die Echokardiographie auf [47]. Auch in der Detektion von Myokarderkrankungen, wie es für die vorliegende Arbeit von besonderer Bedeutung ist, ist die MRT im Vergleich zur Computertomographie(CT)-Untersuchung in der kardioradiologischen Schnittbildgebung deutlich überlegen [2].

Wie oben beschrieben, können mithilfe der MRT die LV Funktion und die Entstehung von Fibrose untersucht werden. Dafür werden verschiedene Parameter wie die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF), das endsystolische Volumen (ESV), das enddiastolische Volumen (EDV), das Schlagvolumen (SV), die T1-Relaxationszeit und das Late-Gadolinium-Enhancement (LGE) erhoben.

Die T1-Relaxationszeit ist eine neue technische Möglichkeit, um diffuse Myokardfibrose zu detektieren [18]. Ein weiterer Parameter ist das LGE, welches mittels Kontrastmittel (KM) die Quantifizierung eines fokalen Narbenareals im Myokard ermöglicht [33]. Eine Myokardfibrose kann abhängig von der Ätiologie als unabhängiger Prädiktor der Herzinsuffizienz angesehen werden [83]. Ein ätiologischer Faktor sind die Kardiomyopathien, die in der Folge von Steifigkeit und Kontraktionseinschränkungen des Myokards zur Herzinsuffizienz führen können [37] [25].

Die Gewinnung der T1-Relaxationszeiten erfolgt durch sogenanntes T1-Mapping, bei dem das Myokardgewebe nach einzelnen Gitterpunkten mit individueller Signalintensität aufgeschlüsselt wird. Anhand dieser Gitterpunkte kann farbcodiert die T1-Relaxationszeit Hinweise auf fibroseverdächtiges Myokardgewebe geben [23]. Ausschlaggebend für die Erhebung der T1-Relaxationszeiten sind die Festlegung der MRT-Sequenz, der Zeitpunkt des Herzzyklus (Systole vs. Diastole) und zu messende Region am Herzen [42]. Somit kann die T1-Relaxationszeit bei Zunahme auf ein Ödem, z. B. bei Entzündung des Herzmuskels, oder auf eine Änderung des interstitiellen Gewebes, etwa Fibrose, Amyloidose oder Kardiomyopathie, hindeuten. Der Vollständigkeit halber sei erwähnt, dass durch die Akkumulation von Glykosphingolipiden (bspw. Anderson-Fabry) oder Eisenablagerungen im Herzmuskel die T1-Relaxationszeit reduziert wird [34]. Dieser Aspekt wird deutlicher im Abschnitt 2.2.3.3 erklärt.

Das LGE wird anhand von Pulssequenzen erhoben. Dafür wird KM verabreicht, sodass 12 Minuten nach KM-Gabe eine Gewebecharakterisierung erfolgen kann. Das KM

reichert sich hierfür in Geweben mit vergrößertem Extrazellularraum an, sodass dies Hinweise auf fibrotisches Gewebe geben kann [33]. Dieser Aspekt wird deutlicher im Abschnitt 2.2.3.2 erklärt.

In den letzten Jahren ist die MRT zum Goldstandard der Funktionsanalyse des Herzens geworden, da keine Röntgenstrahlen benötigt werden und eine gute räumliche sowie zeitliche Auflösung vorliegen [60] [77]. Zur Funktionsanalyse des Herzens werden folgende Parameter erhoben: die LVEF, das ESV, das EDV und das SV. Diese genormten kardialen Messgrößen sind relevant, um die Prognose von angeborenen oder erworbenen Herzerkrankungen abschätzen zu können. Dazu gehören die Herzinsuffizienz, Herzinfarkte, Klappenvitien und der Verlauf der koronaren Herzkrankheit (KHK) [47]. In Abschnitt 2.2.3.1 wird die Vorgehensweise zur Erhebung der Parameter genauer erläutert.

#### **1.4 Ziel der Arbeit**

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, bei Patienten, die einen Herzschrittmacher benötigen, zu untersuchen, ob die rechtsventrikuläre Stimulation in apikaler Lage oder in hochseptaler / RVOT Lage einen Einfluss auf die LV Funktion und die Entstehung von myokardialer Fibrose hat. Erstmals wird zur Evaluation hier die kardiale MRT-Untersuchung herangezogen.

## **2 Theoretischer Hintergrund**

### **2.1 Grundlagen der Herzschrittmachertherapie**

#### **2.1.1 Geschichte der MRT-fähigen Herzschrittmacher**

Die Herzschrittmachertherapie hat sich in den letzten Jahrzehnten nicht nur im Hinblick auf die zunehmende Implantationszahlen verändert, sondern auch technisch vor allem durch die Durchführbarkeit von MRT-Untersuchungen unter bestimmten Konditionen an Patienten mit implantierten HSM.

Lange galt bei Patienten mit implantierten HSM oder implantierten Defibrillatoren die Durchführung einer MRT-Untersuchung als Kontraindikation. Zu den großen Gefahren, die das magnetische Feld auf das HSM-System ausüben kann, gehört die Erwärmung der Sondenspitze und des Endo-/Myokards, bedingt durch die Anwendung von Hochfrequenz-Impulsen und somit entstehender Wärmeenergie. Dies kann zum Auftreten von lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörungen sowie zur Inhibierung der

Wahrnehmungs- und Stimulationsfunktion führen [71] [81]. Um die Hochfrequenz zu charakterisieren, wird sie als spezifische Absorptionsrate (SAR) in W/kg angegeben [75]. Eine weitere Komplikation stellt die unvorhersehbare Aktivierung des Reedschalters dar, welche eine asynchrone Stimulation verursachen kann [81] [53]. Das Auftreten einer Inhibition stellt eine besondere Gefahr vor allem bei einer ventrikulären Stimulation dar. Dies kommt über eine Fehlinterpretation von Artefakten, die durch die Gradientenfelder verursacht werden, zustande [29] [82].

Die aktuelleren Forschungsergebnisse zeigen jedoch, dass es möglich ist, MRT-Untersuchungen an Patienten mit implantierten HSM sicher durchzuführen [81] [54]. Sommer et al. [81] untersuchten bei einer der größten Studien der letzten Jahre 82 nicht schrittmacherabhängige Patienten der Firma Medtronic© (Sitz in Dublin, IRL) und führten insgesamt 115 MRT-Untersuchungen durch. Letztere bezogen sich alle auf extrathorakale Untersuchungen, bspw. abdominale Aufnahmen oder Darstellungen des Schädels. In diesen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass es zu keinerlei Schäden an Aggregat oder Sonden kam. Auch wurden keine relevanten atrialen oder ventrikulären Rhythmusstörungen beobachtet. Gimbel et al. [29] führten hingegen an 11 schrittmacherabhängigen Probanden insgesamt 11 MRT-Kontrollen des Kopfes und des Nackens durch. Die HSM wurden in einen V00- und D00-Modus mit einer Stimulationsfrequenz von 60 Schlägen/Minute eingestellt. Des Weiteren wurde darauf geachtet, dass die SAR möglichst geringgehalten wird. Die Untersuchungen liefen komplikationslos ab, die Patienten gaben keine Symptome an und es wurden keine Arrhythmien aufgezeichnet. Während eines 3-monatigen Follow-ups wurden keine signifikanten Veränderungen der Wahrnehmungsfunktion oder der Stimulationsreizschwelle festgestellt. Forleo et al. [26] führten eine prospektive, nicht randomisierte Studie durch, bei der festgestellt wurde, dass MRT-fähige Systeme in Bezug auf Sicherheit und Effizienz keine Nachteile aufweisen. Es zeigten sich nach einer Beobachtungszeit von 12 Monaten bei Patienten mit einem implantierten MRT-fähigen HSM von Medtronic© (Sitz in Dublin, IRL) keine Stimulationsauffälligkeiten, keine Sondendislokationen, kein Auftreten eines Exit-Blocks sowie keine neu aufgetretenden Infektionen im Vergleich zu einer Gruppe mit konventionellen HSM mit DDD-Modus. Eine der aktuellsten Studien von Lupo et al. [54] führte insgesamt 142 MRT-Untersuchungen durch. Davon trugen 71 Patienten einen implantierten HSM und 71 Patienten einen implantierten ICD. Von den 142 MRT-Untersuchungen waren 55 kardiale MRT-Untersuchungen, die alle mit einer Feldstärke von 1,5 Tesla durchgeführt

wurden. Zeitgleich wurde bei einer Referenzgruppe mit 40 HSM-Trägern und 58 Defibrillatorträgern insgesamt 98 Röntgenbilder des Thorax und CT-Untersuchungen des Thorax durchgeführt. Nach Abschluss der Studie konnte gezeigt werden, dass keine MRT-Untersuchung aufgrund eines Zwischenfalls abgebrochen wurde und keine relevanten Elektrokardiogramm(EKG)-Veränderungen während der Untersuchung festgestellt wurden. Im Anschluss konnten bei der Abfrage der HSM keine Dysfunktionen registriert werden und es wurden keine signifikante Veränderung der Nekrosemarker beschrieben.

Weitere Studien erachten das Risiko zur Durchführung einer MRT-Untersuchung bei HSM-Trägern ebenso als gering und halten diese somit für durchführbar. Jedoch muss die Untersuchung unter kontrollierten Maßnahmen und bestimmten Einstellungen stattfinden [14] [81] [63].

Im Jahr 2008 haben die großen Hersteller von HSM-Systemen die Notwendigkeit und die Häufigkeit der Durchführung einer MRT-Untersuchung bei HSM-Trägern festgestellt. Seitdem werden HSM-Systeme implantiert, die als bedingt MR-sichere Systeme bezeichnet werden und somit unter bestimmten Rahmenbedingungen für MRT-Untersuchungen zugelassen sind [80]. Die genannten neueren MRT-tauglichen Systeme unterscheiden sich im Gegensatz zu den konventionellen HSM-Systemen durch den Austausch des Reedschalters mit Hallsensoren sowie durch einen anderen Aufbau des Aggregates und der Sonden, sodass die Überwärmung der Sondenspitze verhindert wird [14]. Wie bereits oben erwähnt, kann die Aktivierung des Reedschalters zu einer asynchronen Stimulation (D00, V00) und einer Deaktivierung der Wahrnehmungsfunktion führen [53] [81] [80]. Eine zusätzliche Protektion der internen Schaltkreise verhindert den elektrischen Neustart von HSM-Systemen, sodass keine inadäquaten Stimulationsmodi erreicht werden [80]. Außerdem wurden in den neuesten Modellen die ferromagnetischen Komponenten eines Implantates um den Faktor 10 verringert und liegen damit unter der wirkenden Gravitationskraft. Die Gefahr der Dislokation von Sonden aufgrund von Anziehungskräften spielt nun keine Rolle mehr [52].

Roguin et al. [71] legt anhand aktueller Literatur und auch eigener Erfahrungen kontrollierte Maßnahmen sowie bestimmte Einstellungen fest, um MRT-Untersuchungen bei HSM-Patienten sicher durchführen zu können. Dazu gehört zum einen eine geringe SAR, die nicht über 2 W/kg liegen sollte. Zum anderen sollte eine Abfrage der HSM-Funktion vor und nach der Untersuchung stattfinden, um vor

Programmierung in einen MRT-tauglichen Modus mögliche technische Fehlfunktionen der Schrittmachersonden auszuschließen, ebenso nach dem MRT, um eine neu aufgetretene Dysfunktion nach dem MRT ausschließen zu können. Bei nicht HSM-abhängigen Patienten empfiehlt es sich, sofern medizinisch vertretbar, den HSM für den Zeitraum der MRT-Untersuchung auszuschalten. Bei schrittmacherabhängigen Patienten hingegen ist eine Umstellung auf einen asynchronen Modus (V00, D00) anzuraten. Außerdem sollte die Untersuchung zeitlich und örtlich exakt geplant werden. Es sollte ein Mindestabstand zur Implantation von 6 Wochen eingehalten werden. Zudem sollte eine Möglichkeit der EKG-Überwachung und der Vitalparameter während der Untersuchung gegeben sein. Im Hinblick auf die technischen Vorgaben wird empfohlen, dass möglichst keine Oberflächenspulen verwandt werden und so wenig Sequenzen wie möglich aufgenommen werden [71]. Eine gute Ergänzung zu Roguin et al. [71] gibt das Konsensuspapier der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie und der Deutschen Röntgengesellschaft [80], die die Durchführung einer MRT-Untersuchung bei Patienten mit implantierten HSM als relative Kontraindikation bezeichnet – unter Berücksichtigung des Risiko-Nutzen-Verhältnisses und unter Reduzierung des Risikos, wie bereits oben erwähnt, auch unter Beachtung bestimmter Maßnahmen. Dazu sei u. a. noch ergänzend erwähnt, dass die Elektroden elektrisch intakt sein sollten, die Stimulationsreizschwellen im Normbereich liegen sollten und sich keine weiteren kardialen, funktionslosen Elektroden im Herzen befinden dürfen. Zudem sollte auf eine ausreichende Batterielaufzeit geachtet werden. Der Radiologe muss bei der Untersuchung auf Bauart und Feldstärke des MR-Systems achten; dies bedingt die Kompatibilität und die Zulassungsbeschränkungen des MR-tauglichen HSM in Bezug auf die einzelnen Untersuchungen. Führende Unternehmen zur Herstellung von HSM, wie St. Jude™ (Sitz in Saint Paul, Minnesota, USA), Abbott© (Sitz in Abbott Park, Chicago, Illinois, USA), Medtronic© (Sitz in Dublin, IRL), Boston Scientific© (Sitz in Marlborough, Massachusetts, USA) und Biotronik SE & Co. KG (Sitz in Berlin, D), entwickelten sogar HSM-Systeme, die keine Limitierung des Ganzkörper-SAR-Werts besitzen. Zudem sind die Geräte von Biotronik SE & Co. KG (Sitz in Berlin, D) bei Ganzkörperuntersuchungen mit 1,5 und 3,0 T zugelassen. Auf weitere modell- oder herstellerspezifische Vorgaben wie die Lagerung des Patienten, die Mindestgröße des Patienten und die Untersuchungszeit wird in diesem Zusammenhang nicht eingegangen, sondern sie sollten herstellerspezifisch nachgelesen werden.

### 2.1.2 Einteilung der Herzschrittmachersysteme

Durch die verschiedenen Funktionsweisen ergibt sich eine Einteilung der HSM-Systeme. Damit der HSM auf die elektrische Erregung des Herzens reagieren kann, besitzt er eine Wahrnehmungsfunktion, auch Detektionsfunktion genannt. Die elektrischen Signale des Herzens können bis in den Millivoltbereich wahrgenommen werden, was Aufschluss über den Kontraktionsablauf des Herzens, die Ausbreitungsgeschwindigkeiten sowie die zeitliche Abstimmung von Vorhöfen und Herzkammern gibt.

Mithilfe der HSM-Modi ergeben sich verschiedene Funktionen, die am Gerät eingestellt werden können. Seit dem Jahre 1988 gibt es den NBG-Code (NASPE/BPEG Generic Pacemaker Code), der von der North American Society of Pacing and Electrophysiology (NASPE) und der British Pacing and Electrophysiology Group (BPEG) entwickelt wurde. Im Jahre 2001 wurde er überarbeitet [11].

Tabelle 1: Der NBG-Code nach Bolz [13]

1.	2.	3.	4.	5.
Stimulationsort	Wahrnehmungsort	Betriebsart	Frequenzanpassung	Multifokale Stimulation
V = Ventrikel	V = Ventrikel	I = Inhibition	R = adaptiv	V = Ventrikel
A = Atrium	A = Atrium	T = Triggerung	0 = keine	A = Atrium
D = dual, A + V	D = dual, A+V	D = I + D		D = dual, A + V
S = Single, A/V	S = single, A/V	0 = keine		S = single, A/V
0 = kein Stimulationsort	0 = kein Wahrnehmungsort			0 = keine Stimulation

Der erste Buchstabe gibt den Ort der Stimulation wieder. Der zweite Buchstabe bezieht sich auf den Ort der Wahrnehmung und beinhaltet die gleichen Abkürzungen wie der erste. Der dritte Buchstabe benennt die Betriebsart, damit der HSM eine bestimmte Antwort auf das wahrgenommene Ereignis gibt. Bei der Einstellung „Inhibition“

stimuliert der HSM immer, wenn keine herzeigene Signale vorhanden sind. Sollten diese jedoch existent sein, dann stimuliert der HSM nicht und es wird inhibiert. Die Triggerung bedeutet, dass der HSM die Stimulation des Ventrikels übernimmt, wenn auf eine herzeigene Vorhofstimulation keine herzeigene Ventrikelstimulation folgt. Der vierte Buchstabe bezieht sich auf die Frequenzanpassung, sodass der HSM seine Frequenz zur Belastung des Patienten anpassen kann. Der letzte Buchstabe beschreibt die Möglichkeit, an mehreren Stellen zu stimulieren. Somit ist auch ein biatriales oder biventrikuläres Stimulieren möglich [13].

Durch diese verschiedenen Einstellungsmöglichkeiten ergibt sich die Unterteilung in Einkammer- und Zweikammerschrittmacher.

Bei binodalen Erkrankungen und AV-Blockierungen ist der Einsatz eines DDD-HSM die Therapie der ersten Wahl [31]. Dieses System ist das dieser Arbeit zugrundeliegende Schrittmachersystem.

Der Zweikammerschrittmacher stimuliert bevorzugt im DDD-Modus und kommt damit der physiologischen Stimulation des Herzens am nächsten. Dafür befindet sich eine Elektrode im rechten Atrium und eine im rechten Ventrikel; diese kommen jeweils ihrer Wahrnehmungs- und Stimulationsfunktion nach. Weiterhin kann diese Art von HSM beide Funktionen der „Inhibition“ und der „Triggerung“ erfüllen. Somit wird eine AV-sequenzielle Stimulation erreicht [13].

### **2.1.3 Indikationen für eine Herzschrittmachertherapie**

Die Indikationen für eine HSM-Therapie beruhen auf einer Fehlfunktion des Reizleitungssystems des Herzens. Infolgedessen können symptomatische oder auch asymptotische Bradykardien bis hin zum Herzstillstand auftreten. Als Bradykardie wird definitionsgemäß eine Herzfrequenz von unter 60 Schlägen pro Minute definiert: angefangen bei dem Sinusknoten als oberstem Taktgeber des Herzens, bis hin zu den sekundären Schrittmacherzentren im AV-Knoten, die zu einer Störung der Erregungsweiterleitung von den Vorhöfen auf die Kammer führen. Neben diesen beiden Taktgebern, die am häufigsten betroffen sind, können auch Störungen distal des His-Bündels auftreten, von dem wiederum drei Faszikel abgehen, die einzeln oder in Kombination erkrankt sein können [41]. In der vorliegenden Arbeit waren vor allem die sekundären Schrittmacherzentren im AV-Knoten sowie Störungen der Faszikel von Bedeutung, da diese zu einer Implantation eines Zweikammerschrittmachers und zu einer ventrikulären Stimulation führten.

Tabelle 2: Indikationen zur HSM-Implantation laut Jahresbericht des Deutschen Herzschrittmacher Registers aus dem Jahr 2018 [1]

<b>Indikationen</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>AV-Blockierungen</b>	35.415	46,9
<b>SSS</b>	25.781	34,2

Die symptomatische Bradykardie mit Zeichen der akuten zerebralen Minderperfusion oder der chronischen Herzinsuffizienz nimmt die Mehrheit der Indikationsstellungen ein. Zu den prognostischen Indikationen gehören bspw. höhergradige AV-Blockierungen bei neuromuskulären Erkrankungen oder alternierende Schenkelblöcke. Wenn die Indikation aufgrund einer symptomatischen Bradykardie erfolgt, sollten die Ursachen dafür irreversibel sein. Medikamentenintoxikationen, Elektrolytentgleisungen und inflammatorische Ursachen sollten vor HSM-Implantation in Betracht gezogen sowie abgeklärt werden [44].

Um auf die einzelnen Indikationen für eine HSM-Therapie durchzugehen, müssen zunächst die Empfehlungs- und Evidenzgrade erläutert werden. Die Empfehlungsgrade nach Vardas et al. [91] können unterteilt werden in I, II, IIa, IIb und III, wobei bei Grad I die höchste Empfehlung ausgesprochen wird, in dessen Rahmen die Therapieform als effektiv, nützlich oder heilsam eingeschätzt wird. Bei Empfehlungsgrad III wird die Therapieform oder diagnostische Maßnahme als nicht effektiv, nicht möglich oder nicht heilsam und im Einzelfall als schädlich eingestuft. Bei den Evidenzgraden nach Vardas et al. [91] gibt es eine Unterteilung in A, B und C. Der Evidenzgrad A sagt aus, dass die Daten aus mehreren randomisierten klinischen Studien oder Metaanalysen erhoben wurden. Bei den Graden B und C nimmt die Evidenz ab, sodass sich der Grad C nur noch auf eine Konsensmeinung von Experten und/oder kleinen Studien, retrospektiven Studien oder Registern bezieht.

#### 2.1.3.1 AV-Überleitung

Der sekundäre Schrittmacher des Herzens ist der AV-Knoten, der die Erregung von den Vorhöfen auf die Ventrikel weiterleitet. Bei einem erkrankten AV-Knoten, auch AV-Block genannt, findet eine einwandfreie Impulsgenerierung im Sinusknoten statt, die allerdings über den erkrankten AV-Knoten mit einer verlangsamten Frequenz auf die

Ventrikel übertragen wird und somit in einer symptomatischen Bradykardie resultieren kann [41].

Weitere Ursachen sind kongenitale Erkrankungen und autonome Ursachen wie der hypersensitive Carotissinus sowie die KHK. Die idopathische progressive Fibrose stellt einen der häufigsten Gründe für das Auftreten von AV-Blockierungen dar und basiert auf einem degenerativen Prozess des Reizleitungssystems. Der bindegewebige Umbau findet meist ab der 4. Lebensdekade statt und lokalisiert sich vor allem im oberen Kammerseptum, das die Mitral- und die Aortenklappenringe miteinbezieht [41].

AV-Blockierungen können nach Schweregrad und nach Lokalisation eingeteilt werden, wodurch zu erklären ist, dass die Therapie der AV-Blockierungen von dieser Einteilung abhängig ist. Der AV-Block I° ist als verlangsamte Überleitungszeit zwischen Vorhof und Ventrikel definiert. Der Grenzwert bezeichnet ein PR-Intervall von mehr als 200 ms, welches sich elektrokardiographisch diagnostizieren lässt. Bei dem AV-Block II° werden der AV-Block II° Typ Wenckebach und der AV-Block II° Typ Mobitz unterschieden. Bei dem AV-Block II° Typ Wenckebach kommt es zu einer progressiven Verlängerung des PR-Intervalls, bis es zu einem Ausfall der Überleitung vom Vorhof auf die Kammer kommt. Es liegt ein periodischer Ausfall der Überleitung vor. Bei der AV-Blockierung II° Typ Mobitz tritt keine zunehmende Verlängerung der Überleitung auf, jedoch ein intermittierender kompletter Ausfall der Überleitung.

Da der AV-Block II° Typ Mobitz seinen Ursprung im infrahissären Anteil des AV-Knotens hat, ist dieser – unabhängig von möglichen Symptomen – prognostisch relevant, da dieser jederzeit in einen AV-Block III° übergehen kann.

Der AV-Block III° charakterisiert den vollständigen Ausfall der Erregungsweiterleitung von den Vorhöfen auf die Kammern mit einer Dissoziation von Vorhof und Ventrikel.

Tabelle 3 nach Glikson et al. [31]: Indikationen zur HSM-Implantation bei atrioventrikulären Leitungsstörungen mit persistierender Bradykardie

<b>Indikation</b>	<b>Empfehlungsgrad</b>	<b>Evidenzgrad</b>
Erworbener AV-Block: Unabhängig von der Symptomatik – bei AV-Block II° Typ Mobitz, infranodaler 2:1-Überleitung oder AV-Block III°	I	C
Erworbener AV-Block: Bei symptomatischem AV-Block Typ	Ila	C

Wenckebach und wenn der AV-Block II° in der elektrophysiologischen Untersuchung (EPU) intra- oder infrahissär lokalisiert ist		
Erworbener AV-Block: Keine Indikation bei AV-Blockierungen durch reversible Ursachen ausgelöst	III	C

Tabelle 4 nach Glikson et al. [31]: Indikationen zur HSM-Implantation bei atrioventrikulären Leitungsstörungen bei intermittierender dokumentierter Bradykardie

Indikationen	Empfehlungsgrad	Evidenzgrad
Intermittierender/paroxysmaler AV-Block (inkl. VHF mit intermittierender bradykarder Überleitung): Bei paroxysmale oder permanentem AV-Block II° oder III°	I	C

Die Leitlinie äußert sich auch zur Gerätewahl: Bei Sinusknoten- oder AV-Knotenerkrankungen wird grundsätzlich ein Zweikammersystem mit AV-sequenzieller Stimulation empfohlen. Bei permanentem Vorhofflimmern sollte ein 1-Kammersystem mit alleiniger RV-Stimulation implantiert werden [31].

#### 2.1.3.2 Andere Indikationen

Weitere Indikationen zur HSM-Therapie stellen die neurokardiale Synkope unter bestimmten Bedingungen dar. Dies bezieht sich vor allem auf rezidivierende Synkopen mit symptomatischen Synkopen > 3 s oder asymptomatischen Pause > 6 s ohne Nachweis einer reversiblen Ursache [31].

Wenn Erregungsstörungen weiter distal der AV-Blockierungen liegen, können bifaszikuläre oder trifaszikuläre Blöcke auftreten. Unter dem bifaszikulären Block versteht man ein gleichzeitiges Vorliegen eines linksanterioren und eines linksposterioren Hemiblocks. Gleichzeitig versteht man unter einem bifaszikulären Block, wenn ein Rechtsschenkelblock vorliegt und gleichzeitig einer der beiden linken Schenkel betroffen ist. Wenn alle drei Schenkel gleichzeitig betroffen sind, ist es ein trifaszikulärer Block [88]. Bei Patienten mit bifaszikulärem Block wurde eine

Assoziation mit paroxysmalen AV-Blockierungen und Asystolien nachgewiesen. Daher besteht eine eindeutige Rechtfertigung zur primären HSM-Implantation [15].

Tabelle 5 nach Glikson et al. [31]: Indikationen zur HSM-Implantation bei Schenkelblöcken

<b>Indikation</b>	<b>Empfehlungsgrad</b>	<b>Evidenzgrad</b>
Bei Synkope, Schenkelblock und positiver EPU mit HV-Intervall $\geq 70$ ms oder zweit- bis drittgradigem His-Purkinje-Block bei inkrementaler Vorhofstimulation oder pharmakologischer Provokation	I	B
Alternierende Schenkelblock: Bei Vorliegen eines symptomatischen oder asymptomatischen alternierenden Schenkelblock	I	C
Schenkelblock, unerklärte Synkope und unauffällige Diagnostik: Bei unklarer Synkope und Schenkelblock kann eine HSM-Implantation in Erwägung gezogen werden.	IIb	B
HSM-Implantation ist bei asymptomatischen Schenkelblöcken nicht indiziert	III	B

Weitere Indikationen einer HSM-Therapie beziehen sich auf nicht dokumentierte Synkopen, jedoch muss zuvor weitere Diagnostik erfolgen. Letztere beinhaltet bspw. eine Kipptisch-Untersuchung oder einen Adenosin-Test. Außerdem ist eine HSM-Implantation bei nachgewiesenem Karotissinus-Syndrom mit unvorhersehbaren Synkopen indiziert. Bei dieser Ursache zur HSM-Therapie stellt die Zweikammer-Stimulation den optimalen Stimulationsmodus dar [31].

#### **2.1.4 Mögliche Positionierungen der kardialen Sonden**

Anhand der aktuellen Literatur lässt sich keine einheitliche Definition über die Lokalisationsmöglichkeiten der Sonden festlegen [36] [48].

Damit die Definitionen für die unterschiedlichen Stimulationsmöglichkeiten dargestellt werden können, muss eine Unterteilung in anatomische, elektrokardiographische und fluoroskopische Definition erfolgen [3].

Giudici und Karpawich [30] beschäftigten sich im Jahr 1999 als erste Forscher mit der anatomischen Festlegung von unterschiedlichen Stimulationsarten. Der erste festgelegte Stimulationsort ist die septale Stimulation im rechten Ventrikel an der Einflussbahn. Dieser Bereich schließt den Anulus der Trikuspidalklappe sowie den Bereich darüber und darunter mit ein. Elektrokardiographisch würde eine dortige Stimulation zu einer unauffälligen QRS-Morphologie führen und die elektrische Achsenausrichtung nicht beeinträchtigen. Als weitere Lokalisationsmöglichkeit wird das infundibuläre Septum im rechten Ventrikel beschrieben, welches proximal an der Pulmonalklappe und distal der Crista supraventricularis liegt. Im EKG zeigt diese Stimulationsart das Bild eines Linksschenkelblocks; und die Achsenausrichtung ist vertikal verschoben. Die Stimulation am apikalen Septum RV stellt die Stimulation proximal der Trabecula septomarginalis dar und zeigt elektrokardiographisch keine typische vertikale Achsenausrichtung. Zuletzt wird als Lokalisationsort der RV Sonde das Septum des RVOT definiert, welches den Ansatzpunkt der Trabecula septomarginalis mitseptal charakterisiert. Im EKG wird sich ein Linksschenkelblock mit einer vertikalen Achse zeigen.

Im Jahr 2004 legten Lieberman et al. [48] genauere Begrenzungen des RVOT fest und beschrieben, dass jede Lage außer dem Apex dem RVOT zuzuordnen ist. Anatomisch lässt sich der RVOT in vier Quadranten teilen. Der Bereich des RVOT wird in eine obere und untere Hälfte geteilt, indem eine horizontale Linie in der Mitte der oberen und unteren Grenze gezogen wird. Diese beiden Hälften werden noch einmal in der Mitte vertikal geteilt, sodass die eine Hälfte am Septum interventrikulare liegt, die andere Hälfte an der freien rechten Ventrikelwand. Somit entstehen eine hohe und eine tiefe Hälfte, jeweils mit einem Anteil des Septum interventrikulare und der freien rechten Ventrikelwand.

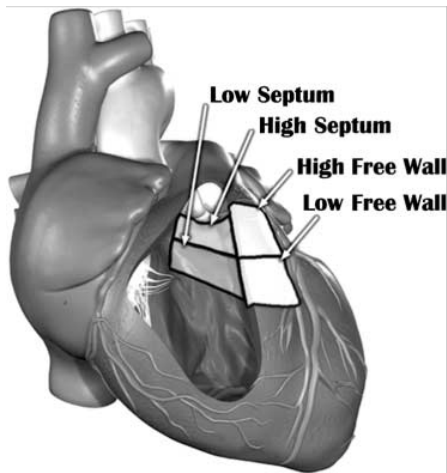


Abbildung 1: Die anatomische Aufteilung des RVOT ist in vier Quadranten aufgeteilt. Die vertikale Teilung wird in Hälften aufgeteilt, bei der eine Hälfte dem Septum interventrikuläre zugeordnet ist und die andere Hälfte der freien rechten Ventrikelwand zugehörig ist. Jede Hälfte wird nochmal in eine hohe und eine tiefe Hälfte horizontal geteilt, sodass ein hohes Septum, ein tiefes Septum, eine hohe freie Ventrikelwand und eine tiefe freie Ventrikelwand entstehen. Angelehnt an [48]

Im Jahr 2007 fasst Mond et al. [61] die Definitionen der Sondenlagen insbesondere im Hinblick auf den RVOT zusammen. Ergänzend ist die elektrophysiologische Darstellung des RVOT zu konkretisieren. Der Ausflusstrakt wird in vier Segmente geteilt. Dazu gehören ein anteriorer, ein posteriorer und ein septaler Anteil sowie die freie Ventrikelwand.

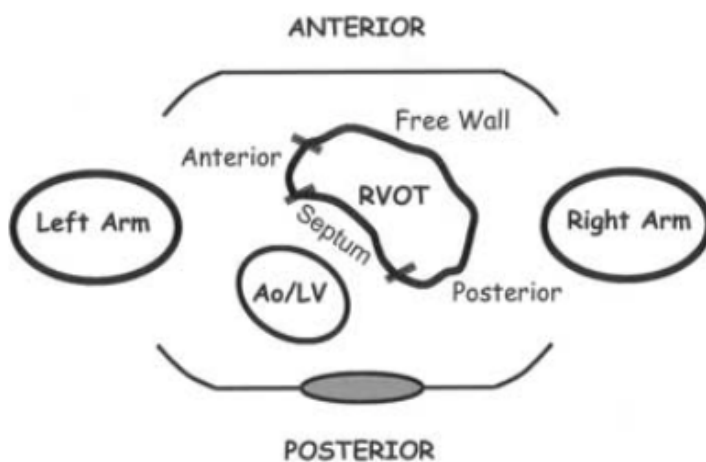


Abbildung 2: Elektrophysiologische Darstellung des RVOT. Unterteilung in vier

Segmente: anteriores, posteriores und septales Segment sowie freie Ventrikelwand. Hinter dem ventrikulären Septum liegt entweder die Aorta ascendens (Ao) oder der linke Ventrikel (LV). Angelehnt an [61]

Im Hinblick auf die fluoroskopische Darstellung des RVOT stellt die Pulmonalklappe die obere Grenze dar. die untere Grenze ist die Verbindung auf Höhe des His-Bündels vom superioren Trikupidalanulus zum interventrikulären Septum [30]. Es gibt verschieden Aufnahme- bzw. Sichtmöglichkeiten, um die Sondenlage im Bereich des RVOT zu betrachten. Eine radiologische Betrachtungsweise im PA Strahlengang ist sinnvoll, um festzustellen, ob die Sonde im unteren Anteil des RVOT liegt. Der Strahlengang rechts anterior oblique (RAO) überprüft, ob die Sonde im Coronarsinus liegt. Die LAO-Aufnahme gibt eine gute Sicht auf eine septale Sondenlage [61].

Darüber hinaus enthält die Literatur Hinweise darauf, dass die apikale Sondenlage und die Sondenlage im RVOT nicht die einzigen beiden Lokalisationsorte darstellen.

Weitere beschriebene Stimulationsmöglichkeiten sind das His-Bündel sowie der linke Tawara-Schenkel [35] [40] [84].

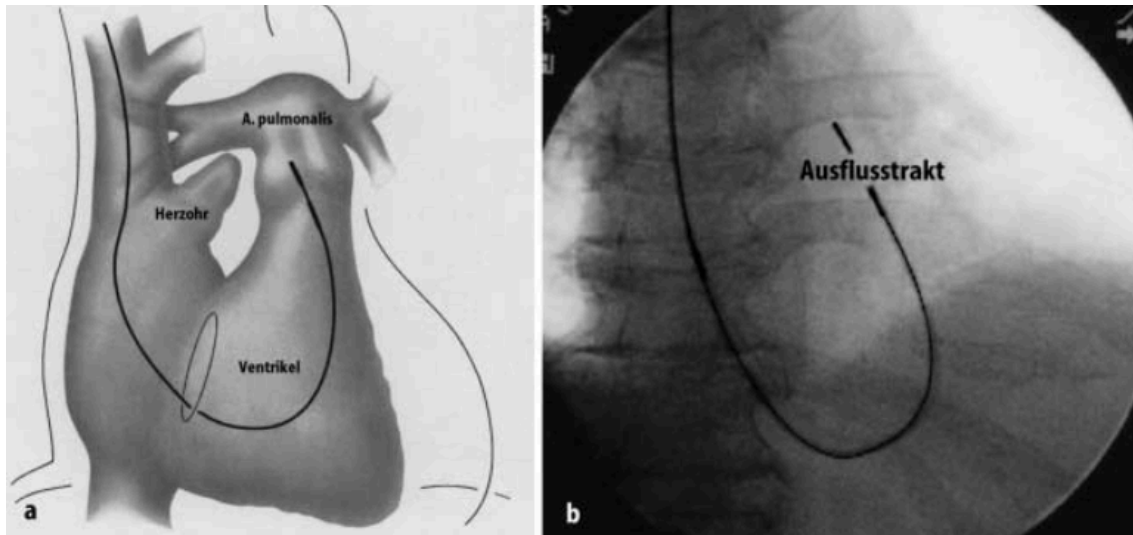


Abbildung 3: Implantation einer Ventrikelsonde im RVOT. a) Darstellung der implantierten Ventrikelsonde als Rekonstruktion. b) Intraoperative Röntgenaufnahme. Angelehnt an [50]

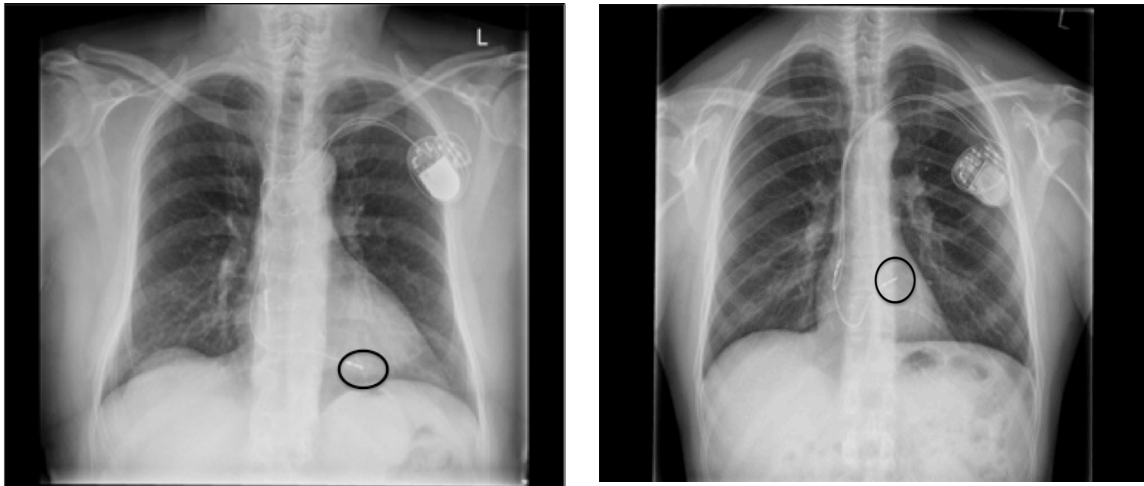


Abbildung 4: Röntgenaufnahmen des Thorax im PA-Strahlengang, einliegender Zweikammerschrittmacher mit atrialer Sonde und ventrikulärer Sonde im Apex (links); atriale und ventrikulärer Sonde im RVOT (rechts) (Originalaufnahme; Diagnostische und Interventionelle Radiologie Universitätsklinikum Gießen)

## 2.2 Bildgebende und technische Grundlagen

### 2.2.1 Bildentstehung

Die Entstehung von Bildern bei einer magnetresonanztomographischen Untersuchung beruht auf dem Vorhandensein von Wasserstoffprotonen im menschlichen Körper. Diese Atomkerne besitzen einen Spin, was bedeutet, dass sie sich wie ein magnetischer Kreisel bewegen und um die eigene Achse rotieren. Die Protonen lassen sich durch ein externes Magnetfeld ausrichten und geben bei Änderung der Ebene Radiowellen ab, die mithilfe eines Computers ausgewertet werden können, wodurch ein Bild entsteht [57] [43].

Wenn ein äußeres Magnetfeld auf die Protonen einwirkt, können sich die Protonen aufgrund von Dipolmomenten wie eine Kompassnadel entlang einer Feldrichtung des Magnetfeldes ausrichten, was auch als Präzessionsbewegung bezeichnet wird. Die Frequenz dieser Bewegung wird Larmor-Frequenz genannt. Sie ist ein grundlegender Bestandteil der MR-Bildgebung. Diese Frequenz ist direkt proportional zu der Stärke des Magnetfeldes; die Längsmagnetisierung bezeichnet die Ausrichtung der Spins entlang des Magnetfeldes. In dieses System der Längsmagnetisierung kann nun ein Hochfrequenzimpuls gegeben werden, sodass es zu einer Abkippung der Spins aus einer Ebene in eine andere kommt. Es entsteht aus der Längsmagnetisierung eine

Transversalmagnetisierung [93]. Die Magnetisierung führt zu einer Wechsellspannung, die ein MR-Signal messbar macht. Nach Beendigung des Hochfrequenzimpulses kehren die Kerne möglichst schnell wieder in ihre Ausgangslage zurück und eine Längsmagnetisierung wird wieder aufgebaut. Dabei wird Energie abgegeben. Diesen Vorgang bezeichnet man als longitudinale Relaxation oder auch T1-Relaxation. Die T2-Relaxation beschreibt den Rückgang der Transversalmagnetisierung durch Dephasierung der Spins, wenn der Hochfrequenzimpuls abgeschaltet ist. Bei diesem Vorgang wird keine Energie abgegeben, sondern es findet ein Verlust des magnetischen Vektors durch Phaseninkohärenz der Spins statt, sodass einzelne Vektoren auseinanderfächern. Die T1- und die T2-Relaxation finden zeitgleich, aber unabhängig voneinander statt. Die T2-Relaxation geht jedoch im Verhältnis zur T1-Relaxation schneller vonstatten [94].

Nach der Anregung der Spins muss eine gewisse Zeit verstreichen, um das MR-Signal empfangen zu können. Diese Zeit wird als Echozeit (TE) bezeichnet. Ein weiterer Parameter ist die Repetitionszeit (TR), die die Zeit zwischen zwei Hochfrequenzimpulsen widerspiegelt. Dementsprechend findet in dieser Zeit eine Erholung der Spins statt [95]. Durch diese und weitere Parameter entstehen verschiedene Sequenzen, die den Bildkontrast entscheidend beeinflussen. Die beiden grundlegenden Sequenzen stellen die Spinecho(SE)- und die Gradientenecho(GRE)-Sequenz dar; alle weiteren Sequenzen, die als Basis-Puls-Sequenz bezeichnet werden, sind Abwandlungen der beiden Grundsequenzen [96] [12].

### **2.2.2 Kardiale MRT-Untersuchung**

Bei der kardioradiologischen Schnittbildgebung erfolgt eine Orientierung an den anatomischen Herzachsen. Die Standardachsen sind die kurze Achse, die vertikale lange Achse (Zweikammerblick), die horizontale lange Achse (Vierkammerblick) und der Dreikammerblick. Die kurze Achse zieht sich als Schichtblock durch den linken Ventrikel und steht rechtwinklig zum Ventrikelseptum. Der Vierkammerblick steht senkrecht auf den Kurzachsenschnitten und zeigt den linken Ventrikel in seiner maximalen Querausdehnung. Mithilfe des Vierkammerblicks können die Vorhöfe, beide Ventrikel sowie die Mitral- und die Trikuspidalklappe beurteilt werden. Der Zweikammerblick steht senkrecht auf dem Vierkammerblick. Er geht durch die Mitte der Mitralklappe und führt bis zum Apex des linken Ventrikels. Anhand dieses Schnittes können das linke Atrium, die Mitralklappe und der linke Ventrikel

beschrieben werden. Ein Dreikammerblick wird senkrecht zu den Kurzschnittschnitten geplant, sodass der Schnitt durch den Apex des linken Ventrikels und den Mittelpunkt der Aortenklappe läuft. Somit lassen sich mithilfe des Dreikammerblicks das linke Atrium, die Mitralklappe, der linke Ventrikel, die Aortenklappe, die Ao sowie der linksventrikuläre Ausflusstrakt darstellen [6] [66].

Bei der Bildgebung am Herzmuskel muss die Sequenz mit dem Herzschlag synchron sein und jedes Bild muss in der konstant gleichen Phase des Herzschlags aufgenommen und wiederholt werden. Die Phase eines Herzschlags wird mithilfe eines EKGs bestimmt; und dieser Herzrhythmus wird an den Tomographen übertragen. Jener versucht, die R-Zacke des Herzzyklus zu bestimmen, damit eine Zuordnung der Bilder stattfinden kann [65]. Es ist wichtig, dass der Punkt kurz nach der R-Zacke ausgewählt wird und die Aufnahmen immer zum gleichen Zeitpunkt des Herzzyklus stattfinden. Die dafür verwendeten Sequenzen sind die Fast- oder Turbo-Spinecho-Sequenzen [70]. Eine Alternative zu den beiden Sequenzen stellen die SSFP-Sequenzen dar – diese können wiederum als Single-Shot-Sequenz oder als Cine-Sequenz durchgeführt werden [10]. Die genauere Darstellung der Sequenzen wird im Kapitel 3.4 gezeigt.

Bei den Messungen können Artefakte aufgrund der Herzbewegungen oder der Atembewegungen auftreten. Um diese zu minimieren, sollten bestimmte Messzeiten eingehalten werden. In der systolischen Phase betragen diese unter 50 ms, in der Diastole sollten die Zeiten unter 200 ms liegen [65]. Um Störungen zu vermeiden, sollte die Untersuchung in der endexpiratorischen Phase aufgenommen werden [74].

Für kardiale Kernspinuntersuchungen finden paramagnetische Kontrastmittel wie die Gadoliniumkomplexe Anwendung. Diese weisen eine hohe Wasserlöslichkeit und somit ein gutes vaskulär-interstitielles Verteilungsmuster auf. Die Eliminierung findet überwiegend renal statt [28].

### **2.2.3 Parametererhebung**

Das Grundprinzip der Bildentstehung mittels MRT beruht auf einer Signalstärkenänderung des zu untersuchenden Gewebes. Die Signalstärkenänderung wird durch das Einströmen eines bestimmten Markers in das zu analysierende Gewebe erzielt. Für diese Untersuchung verwendete Marker sind bspw. paramagnetische Kontrastmittel wie Gd-DTPA. Die Passage des Kontrastmittels bewirkt eine Verkürzung der Relaxationszeiten mit folgender Beeinflussung des Bildkontrastes [65].

### 2.2.3.1 Funktionsanalyse des linken Ventrikels

Die Grundlage zum Verständnis der Funktionsparameter ist der Ablauf des Herzzyklus, der aus der Systole und der Diastole besteht.

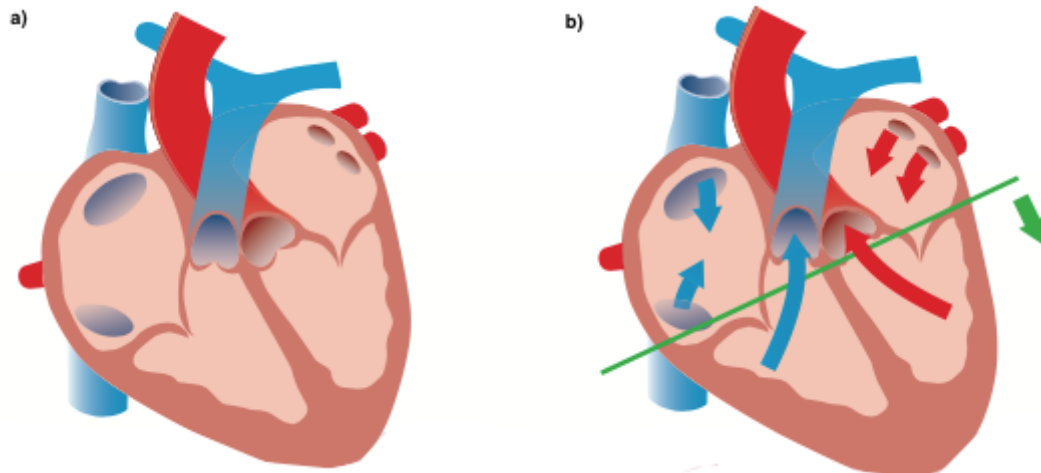


Abbildung 5: Die Systole schließt a) die Anspannungs- und b) die Austreibungsphase ein. Angelehnt an [76]

In der Austreibungsphase, der Systole, kommt es nach einer isovolumetrischen Kontraktion der Ventrikel zum Auswerfen von in der Regel mehr als der Hälfte des Ventrikelvolumens. Zurück bleibt das ESV [69] [55].

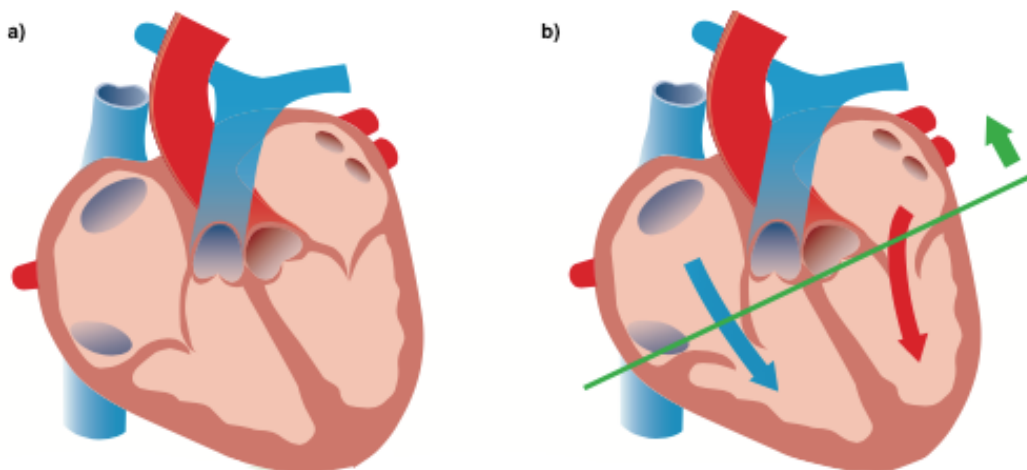


Abbildung 6: Die Diastole schließt a) die Entspannungs- und b) die Füllungsphase ein. Angelehnt an [76]

Die sich anschließende Diastole beinhaltet die Entspannungsphase und die

Füllungsphase der Ventrikel, sodass nach maximaler Füllung der Ventrikel das entstandene Volumen als EDV beschrieben wird. Aus ESV und EDV lassen sich nun die LVEF und das SV ableiten, was mithilfe der Simpson-Methode erfolgt [69] [55].

Simpson-Methode:

$$\text{Schlagvolumen: } SV = EDV - ESV$$

$$\text{Ejektionsfraktion: } EF = (EDV - ESV) / EDV \times 100 \text{ [55].}$$

In jeder Schicht werden einzeln jeweils in der Endsystole und in der Enddiastole die Volumina bestimmt, sodass die Einzelvolumina am Ende für den ganzen Ventrikel summiert werden können. Die verwendeten Schnitte für diese Berechnung werden gemäß der kurzen Achse durchgeführt [55].

Tabelle 6 nach Lotz et al. [51]: Angabe der Normwerte abhängig von Geschlecht und Sequenz

Parameter	SSFP-Sequenz		Gradientenechosequenz	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen
<b>ESV (ml)</b>	102 – 235	96 – 174	65 – 171	55 – 139
<b>EDV (ml)</b>	29 – 93	27 – 71	15 – 66	10 – 48
<b>EF (%)</b>	55 – 73	54 – 74	56 – 77	61 – 80

### 2.2.3.2 Late-Gadolinium-Enhancement

Das LGE ist ein Parameter, welcher zur Erhebung von fokalen Fibrosearealen im Myokardgewebe genutzt werden kann [33].

Der Mechanismus zur Erhebung dieses Parameters macht sich zunutze, dass Gadolinium-haltiges KM in Geweben mit vergrößertem Extrazellulärraum ein größeres Verteilungsmuster hat. Dies ist dadurch bedingt, dass das KM in fibrotischem Gewebe später abfließt als in gesundem Gewebe, da die Gefäßversorgung in fibrotischem Gewebe beeinträchtigt ist. Das LGE wird anhand von Pulssequenzen erhoben, welche mehr als 12 Minuten nach KM-Gabe erhoben werden. Diese Zeitspanne ist ausschlaggebend, weil zuvor das KM in dem gesunden Myokardgewebe abfließt und somit der Verdacht auf geschädigtes Myokard entsteht. Anhand von unterschiedlichen

Inversionszeiten erscheint das gesunde Myokard im Bild dunkel und kann somit zum fokalen geschädigten Gewebe abgegrenzt werden [33].

### 2.2.3.3 T1-Mapping

Die Möglichkeit, eine diffuse Myokardfibrose nachzuweisen, beruht auf der Technik des T1-Mappings [18]. Die LGE-Sequenzen sind vor allem bei der Erkennung von fokalen Fibrosearealen sinnvoll; die Technik des T1-Mappings hingegen ist bei der Erkennung von diffusen Fibrosearealen sinnvoll [33]. Die Myokardfibrose ist u. a. ein Endpunkt vieler Erkrankungen wie der Kardiomyopathien [5]. Aufgrund von zunehmender Steifigkeit und Kontraktionseinschränkungen kann diese Konstellation zur Herzinsuffizienz und weiterhin zu malignen Arrhythmien führen, bis sie im plötzlichen Herztod enden kann [25].

Die Technik des T1-Mappings beruht auf sogenannten Parameterbildern mithilfe von Pixelkarten oder Maps. Anhand von Gitterpunkten werden Signalintensitäten entwickelt, welche wiederum Aufschluss über die T1-Relaxationszeit geben. Dies wird farbig kodiert, damit eine Zuordnung zum Gewebe getroffen werden kann und somit der Hinweis auf fibrotisches Gewebe entsteht. Die T1-Zeit wird in ms angegeben [23]. Jedes Gewebe besitzt seine eigene T1-Relaxationszeit. Dies ist mit der Hounsfield-Skala der CT zu vergleichen, die die Abschwächung von Röntgenstrahlen in Geweben angibt, weshalb somit auch eine genaue Zuordnung gewebespezifisch stattfinden kann [59].

Die T1-Relaxationszeiten können nativ oder nach Verabreichung eines gadoliniumhaltigen KM gemessen werden [33]. Die T1-Relaxationszeiten nach Kontrastmittelgabe sind in ihrer Aussagekraft limitiert. Dies beruht darauf, dass die T1-Relaxationszeiten nach Kontrastmittelgabe von vielen Faktoren abhängig sind. Dazu gehören die verabreichte KM-Dosis, die Herzfrequenz, der Hämatokrit des Patienten, die körperliche Konstitution, der Zeitpunkt der Messung und die Nierenfunktion [18].

Nach Burt et al. [18] beschrieben, ist das T1-Mapping mithilfe verschiedener Sequenzen durchführbar. Dazu gehören die Look-Locker-Sequenz (LL), die modifizierte Look-Locker Inversion-Recovery-Sequenz (MOLLI) und die gekürzte MOLLI-Sequenz (ShMolli). Bei der MOLLI-Sequenz findet eine Messung in einer bestimmten Phase statt, welche mit dem Herzzyklus zu vergleichen ist. Standardmäßig geschieht dies während der Diastole des Herzzyklus.

## **3 Methodik**

### **3.1 Studienprotokoll**

Es wurde eine prospektive, monozentrische Studie am Universitätsklinikum Gießen in der Abteilung Medizinische Klinik I (Kardiologie und Angiologie) sowie der diagnostischen und interventionellen Radiologie durchgeführt. Die Studie wurde im Zeitraum von Dezember 2013 bis Oktober 2018 abgehalten.

Die Patienten wurden vor Einschluss in die Studie mündlich und schriftlich aufgeklärt. Der Einschluss der Patienten unterlag bestimmter Kriterien, die unter Abschnitt 3.2 erklärt werden. Alle von ihnen hatten eine Indikation für einen Zweikammerschrittmacher. Bevor sie jedoch der HSM-Implantation unterzogen wurden, erhielt jeder Patient eine kardiale MRT-Untersuchung. Im Rahmen dieser Untersuchungen wurden folgende Parameter erhoben: LVEF, EDV, ESV, SV und T1-Relaxationszeit. Nach Durchführung der MRT-Untersuchung erfolgte die HSM-Implantation mit nachfolgender standardmäßiger HSM-Abfrage. Dort wurde der ventrikuläre Stimulationsanteil erhoben. Nach ca. 9 Monaten fand das Follow-up statt, bei der wieder eine kardiale MRT-Untersuchung nach gleichem MRT-Protokoll durchgeführt wurde. Vor der Untersuchung wurden die HSM der Patienten in sog. MRT-fähige Modi programmiert. Unmittelbar danach fand eine erneute HSM-Abfrage statt, mit Rückprogrammierung des HSM in den vorherigen Modus und erneuter Erhebung der ventrikulären Stimulationsanteile. Darüber hinaus konnte im HSM-Speicher abgelesen werden, ob es zum Auftreten von supra- oder ventrikulären Rhythmusstörungen gekommen ist. Weitere zu analysierende Parameter stellten die OP-Dauer sowie die Durchleuchtungszeit der HSM-Implantation dar.

#### **3.1.1 Ethikvotum**

Die Ethik-Kommission der Justus-Liebig-Universität Gießen genehmigte am 08.03.2012 unter dem Vorsitz von Prof. Dr. Tillmanns mit dem Aktenzeichen 43/12 die vorliegende Studie.

### **3.2 Patientenkollektiv**

In die vorliegende Studie wurden 25 Patienten eingeschlossen.

Einschlusskriterien:

- Indikation zur Implantation eines 2-Kammer-Herzschrittmachersystems anhand der gültigen Leitlinien des Deutschen Gesellschaft für Kardiologie oder der European Society of Cardiology
- zu erwartender hoher ventrikulärer Stimulationsanteil (> 80 %)
- Vorliegen von Sinusrhythmus, paroxysmalem oder persistierendem Vorhofflimmern
- Alter  $\geq$  18 Jahre
- Ausschluss einer Schwangerschaft bzw. einer geplanten Schwangerschaft in den nächsten 12 Monaten
- geplante Nachsorge für mind. 12 Monate am Universitätsklinikum Gießen
- unterschriebene Aufklärung

Ausschlusskriterien:

- Nachweis eines permanenten Vorhofflimmerns
- der Verdacht oder der Nachweis einer Schwangerschaft
- Patienten mit einer Kontraindikation für eine MRT-Untersuchung
- Patienten mit einer Indikation für eine CRT- oder eine ICD-Therapie

Die Patienten wurden vor HSM-Implantation randomisiert. Dieser Schritt erfolgte nach rechtsventrikulärer Sondenposition. Bei der einen Gruppe wurde die RV Elektrode im RVOT (n = 11) und bei der anderen Gruppe im Apex (n = 14) verankert. Die Einteilung in die jeweiligen Gruppen erfolgte mit einer pseudo randomisierten 1:1 Methode mithilfe einer Computer-Liste durch Mischen verschieden großer Blöcke.

### **3.3 Schrittmacher-Implantation**

Die HSM-Implantationen wurden routinemäßig im Herzkatheterlabor durchgeführt. Analaog zu Löhr [50] und Burri et al. [17] wurde nach sterilem Abdecken und Lokalanästhesie der Hautschnitt im Bereich des Sulcus deltoideo-pectoralis oberhalb der Mohrheimschen Grube mit einer Länge von 2-3 cm in Analgosedierung durchgeführt. Als Zugangsweg diente die V. cephalica oder die V. subclavia. Die V. cephalica stellt den bevorzugten Zugangsweg dar. Zum Einführen der Sonde in das Gefäß wird distal die V. cephalica mit einem nicht resorbierbaren Faden ligiert. Anschließend wurde sie mit einer Gefäßschere geöffnet, sodass über diese Öffnung die Elektroden eingebracht wurden.

Nach Winkhardt [97] wurde die Ventrikel­elektrode über die Trikuspidalklappe in den rechten Ventrikel geschoben, anschließend erfolgte die Platzierung mithilfe verschiedener gebogener Mandrins und entsprechender Bewegung im rechten Ventrikel entweder im RVOT oder im Apex.

Die korrekte Lage der Ventrikel­elektrode, ob in apikaler Lage oder im RVOT, wird sowohl anhand von intraoperativen Röntgenbildern in PA-, in LAO- und in RAO-Aufnahme als auch mittels stabiler Sonden­messwerte entschieden.

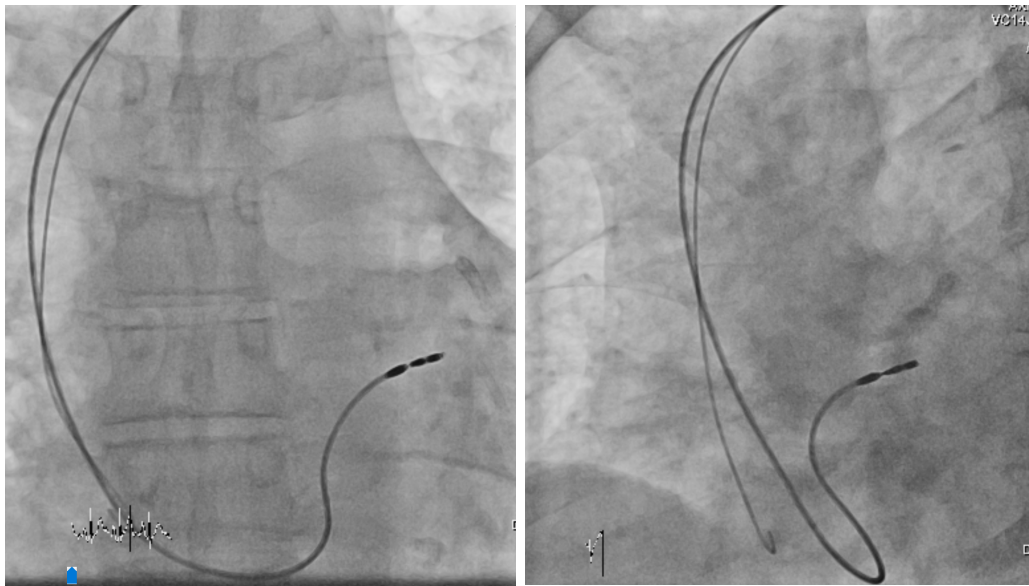


Abbildung 7: Röntgenaufnahmen des Thorax im AP-Strahlengang (links) und im LAO-Strahlengang (rechts) bei einliegendem Zweikammerschrittmacher mit ventrikulärer Sonde jeweils im RVOT (Originalaufnahme; Diagnostische und Interventionelle Radiologie Universitätsklinikum Gießen)

Nach Fixierung/Ausdrehen der Schraube erfolgte das Einmessen, um suffiziente Stimulations-Werte (Reizschwelle und Impedanz) und Sensing-Werte (Signalamplitude und Slewrate) zu gewährleisten.

In vorliegender Arbeit wurden nur Zweikammerschrittmacher implantiert, sodass bei allen Patienten das Einbringen einer zusätzlichen Vorhof­elektrode nötig war. Dies erfolgte ebenfalls über die V. subclavia. Die Fixierung geschah im rechten Vorhof als Schraube­elektrode am Übergang des rechten Vorhof­ohres (RAA) zum rechten Vorhof (RA). Alle implantierten HSM und Sonden sind als System MRT-konditionell und für die Durchführung von Ganzkörper­scans zugelassen. Implantiert wurden Systeme der Firmen St. Jude Medical™ (Saint Paul, Minnesota, USA), Abbott© (Abbott Park,

Chicago, Illinois, USA) und Biotronik SE & Co. KG (Berlin, D).

Orientierend an Löhr [50] und Burri et al. [17] wurden per Sleeve mit nicht-resorbierbarem Faden fixiert. Abschließend wurde das Aggregat in ein subfasziale Aggregattasche, eingebracht und ebenfalls fixiert. Nach Sonden-Konnektion und schichtweisem Wundverschluss erfolgte die Programmierung des HSM-Aggregates.

### **3.4 Ablauf der kardialen MRT-Untersuchung**

Alle Untersuchungen wurden anhand einer 1,5 Tesla-MRT der Firma Siemens Healthineers, Avanto (Forchheim, D) durchgeführt. Die Feldstärke des Gerätes betrug 1,5 Tesla. Die Sequenzen wurden zur Diagnostik von Kardiomyopathien und Myokarditiden geplant.

Analog zu Nassenstein [66] wurden mittels eines Localizers zuerst mehrere Planungsschichten durchgeführt. Um einen Überblick bezüglich des Herzens zu bekommen, wurden eine axiale, eine sagittale und eine koronare Planungsschicht durchgeführt, die sich anhand von Körperachsen orientierten. Die zweite Übersichtsplanungsschicht wird mittels der axialen Schicht einfach anguliert durchgeführt. Dabei wird die Mitte der Mitralklappe hin zum Apex des linken Ventrikels durchquert. So entsteht eine Aufnahme des linken Ventrikels in seiner maximalen Ausdehnung. Die letzte Übersichtsaufnahme entsteht aufgrund einer doppelt angulierten Schichtführung, die senkrecht auf der zweiten Planungsschicht liegt. Basierend auf der letzten Planungsschicht erfolgt nun ein Kurzachsenschnitt, der rechtwinklig zum Ventrikelseptum steht. Auf den letzten Kurzachsenschnitten entsteht nun senkrecht der Vierkammerblick; und der rechte sowie der linke Ventrikel werden in ihrer maximalen Ausdehnung gezeigt. Der Zweikammerblick steht wiederum senkrecht auf dem Vierkammerblick und läuft durch die Mitte der Mitralklappe und dem Apex des linken Ventrikels. Zuletzt entsteht der Dreikammerblick senkrecht zu den Kurzachsenschnitten und verläuft durch die Spitze des linken Ventrikels sowie durch den Mittelpunkt der Aortenklappe.

Die ganze Untersuchung wurde unter EKG-Triggerung durchgeführt. Um Bewegungsartefakte bei den Aufnahmen zu minimieren, wurden die Patienten angeleitet, den Atem in endexpiratorischer Lage anzuhalten.

Zur Bestimmung der Funktionsparameter – EF, ESV, EDV und SV – wurden Kurzachsenschnitte verwendet, auf denen der rechte sowie der linke Ventrikel vom Apex bis zur Herzbasis vollständig abgebildet sind. Analog zu Schulte et al. [7] wurden

dafür SSFP-Sequenzen mit einer Schichtdicke von 8-10 mm verwendet. Die Matrix wurde auf  $256 \times 180$  Pixel festgelegt, der Field of View (FOV) auf  $\leq 380$  mm. Entsprechend Mahnen et al. [55] können die TE 2-8 ms, bei einer TR von  $\leq 20$  ms betragen – mit einem variablen Flipwinkel von 50 bis  $70^\circ$ . Pro Schicht wird der Herzzyklus zu unterschiedlichen Zeitpunkten abgebildet. Nach Schulte et al. [7] entstehen dabei dann ausschlaggebende Aufnahmezeitpunkte in der endsystolischen und enddiastolischen Herzphase. Zur Analyse der EDV- und ESV-Parameter werden die Einzelschichtfläche und die Schichtdicke multipliziert. Durch eine Software namens Argus wird aus EDV und ESV nun das SV bestimmt – und mithilfe des SV wiederum die EF. Wie bereits im Abschnitt 2.2.3.1 erwähnt, erfolgt dies mittels der Simpson-Methode. Am Ende werden die einzelnen Werte pro Schichtebene miteinander summiert, sodass das gesamte Volumen des Ventrikels entsteht. Zur Analyse der beschriebenen Parameter EF, ESV, EDV und SV wurden in der vorliegenden Arbeit Absolutwerte verwendet.

Analog zu Messroghli et al. [58] wurde zur Durchführung des T1-Mappings eine SSFP-basierte MOLLI genutzt. Die Aufnahme erfolgte während der enddiastolischen Phase unter Nutzung folgender Parameter: Schichtdicke: 8 mm; räumliche Auflösung:  $2,2 \times 1,8 \times 8$  mm;  $6/8$  Partial Fourier, FOV:  $240 \times 340$  mm<sup>2</sup>; Matrix:  $192 \times 124$ ; Flipwinkel:  $35^\circ$ , TR: 740 und TE 1,06; TI: 100 ms TI (Inversionszeit), Aufnahmeverzögerung: 300 ms; erfasste Herzschläge: 3,3,5, Scanzeit: 17 Herzschläge. 15 Minuten nach Verabreichung des Kontrastmittels namens Gadolinum erfolgte das T1-Mapping zur Erhebung der nativen T1-Relaxationszeiten.

Außerdem wurde das LGE erhoben, um weitere Hinweise auf fokale Fibroseareale zu erhalten. Dies erfolgte analog zu Friedrich et al. [27] und Messroghli et al. [58] mithilfe einer T1-Wichtung in inversion recovery gespoilten Gradienten Echo Sequenzen während der enddiastolischen Herzphase. Die Beurteilung des Myokards erfolgt 12 Minuten nach einem zusätzlichen Kontrastmittelbolus. Dafür werden 0,15 mmol pro kg Körpergewicht verabreicht.

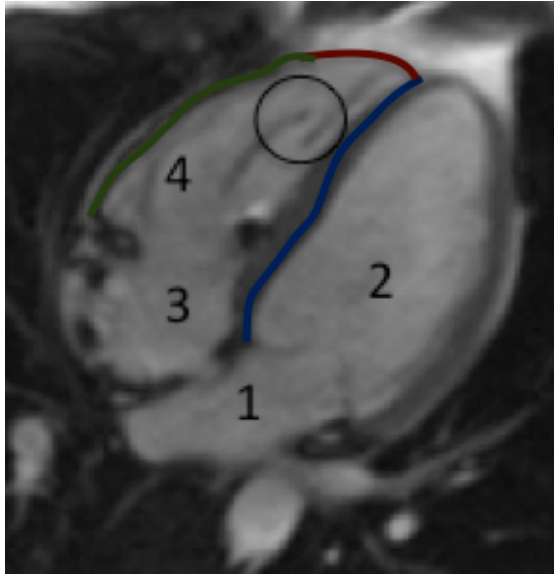


Abbildung 8: Vierkammerblick mit ventrikulärer Sonde im rechten Ventrikel. 1) Linkes Atrium, 2) linker Ventrikel, 3) rechtes Atrium, 4) rechter Ventrikel mit ventrikulärer Sonde. „Blau“ kennzeichnet das Septum, „Grün“ die laterale Wand, „Rot“ die apikale Wand. (Originalaufnahme; Diagnostische und Interventionelle Radiologie Universitätsklinikum Gießen)

### 3.5 Statistische Analyse

Die statistische Analyse erfolgte mit IBM SPSS Statistics Version 26. Bei normalverteilten Variablen wurde anhand des Mittelwertes mit Standardabweichung analysiert, ansonsten wurden der Median und die Quartile verwendet. Nominale und ordinale Variablen werden als absolute Zahlen und Prozente in Klammern dargestellt. Die statistische Auswertung aller Verlaufsparemeter erfolgte durch den t-Test der unabhängigen Stichproben. Eine Normalverteilung wurde mittels des Shapiro-Wilk-Tests überprüft. Als Signifikanzniveau wurde der Wert  $p \leq 0,05$  festgelegt. Das Signifikanzniveau wurde für die apikale Sondenlage im Vergleich zur RVOT-Sondenlage bestimmt. Dies bezieht sich auf die Analyse der Durchleuchtungszeit und der Operationsdauer. Die Erhebung der Signifikanzniveaus zum Zeitpunkt nach 9 Monaten im Vergleich der beiden Gruppen erfolgte bei der Analyse der linksventrikulären Funktionsparameter. Weitere Signifikanzniveaus wurden aufgrund unzureichender wissenschaftlicher Aussagekraft/Relevanz nicht erhoben. Bei Nichtnormalverteilung wurde der Mann-Whitney-U-Test durchgeführt.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Patientencharakteristika

#### 4.1.1 Klinische Patientencharakteristika

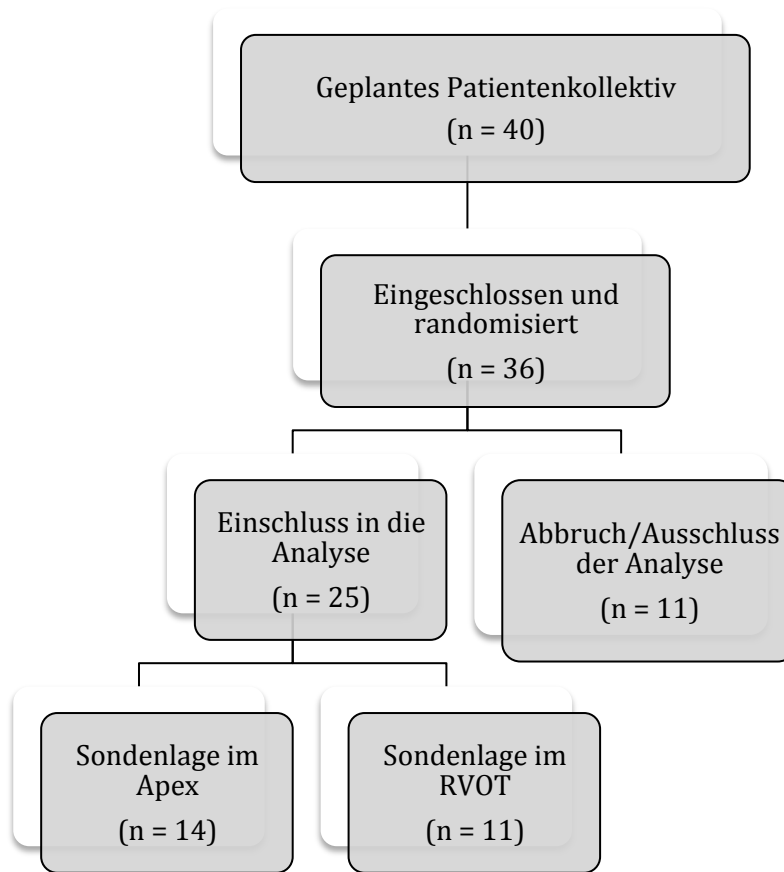


Abbildung 9: Patientenkollektiv im Verlauf der vorliegenden Arbeit (eigene Darstellung)

Die obige Grafik stellt den Ablauf der Studie dar, damit die Anzahl der Patienten ersichtlich wird. Vor Durchführung der Studie wurde ein geplantes Patientenkollektiv von 40 Patienten avisiert, wobei je 20 Patienten pro Gruppe eingeplant werden. Im untersuchten Zeitraum von ca. 4 Jahren und 10 Monaten wurden 36 Patienten eingeschlossen; bei allen konnten die Zweikammerschrittmacher erfolgreich und entsprechend der Randomisierung implantiert werden. Die geplante Anzahl der Patienten von 20 je Gruppe wurde unterschritten – aufgrund im Voraus nicht planbarer Störfaktoren. Dazu gehörten die Rücknahme von Einverständniserklärungen, vor allem wegen der MRT-Untersuchung, sowie eine Nichtdurchführbarkeit der MRT-Untersuchungen zeitnah zum Implantationstermin. Von 36 Patienten konnten 25 in die Analyse eingeschlossen werden. 11 Patienten wurden nicht in die Analyse

aufgenommen, da 9 ihre Einverständniserklärung zurückzogen, ein Patient verstarb innerhalb des Beobachtungszeitraums und ein Patient wurde nicht in die Analyse eingeschlossen, weil die RV Sonde mittventrikulär und nicht hochseptal/RVOT implantiert wurde. Somit nahmen innerhalb dieser 9 Monate 11 Patienten nicht an der Folgeuntersuchung teil. Übrig blieben 11 Patienten mit Sondenlage im RVOT und 14 mit apikaler Sondenlage, welche nach dem abgeschlossenen Beobachtungszeitraum in die Analyse eingeschlossen werden konnten.

Tabelle 7: Klinische Daten des untersuchten Kollektivs (n = 25), Einteilung nach Gruppen (eigene Darstellung)

	Gesamtes Kollektiv, n = 25	Apikale Sondenlage, n = 14	Sondenlage im RVOT, n = 11
Alter: Median (Jahre)	72	72,5	69
Geschlecht (n)	w = 8 (32 %), m = 17 (68 %)	w = 5 (35,7 %), m = 9 (64,3 %)	w = 3 (27,3 %), m = 8 (72,7 %)
LVEF (%) 1. MRT: MW ± SD	66,03 ± 9,33	67,22 ± 8,58	64,64 ± 10,38
<b>Indikationen</b>			
AV-Block II° (n)	6 (24 %)	5 (35,7 %)	1 (9,1 %)
AV-Block III° (n)	7 (28 %)	5 (35,7 %)	2 (18,2 %)
Karotissinus-Syndrom (n)	2 (8 %)	1 (7,1 %)	1 (9,1 %)
Binodale Erkrankung (n)	4 (16 %)	1 (7,1 %)	3 (27,3 %)
Trifaszikulärer Block (n)	2 (8 %)	2 (14,3 %)	0
SSS (n)	3 (12 %)	0	3 (27,3 %)
AV-Block I° (> 300 ms) + RSB (n) (bifaszikulärer Block)	1 (4 %)	0	1 (9,1 %)

#### 4.1.2 Implantation

Die Implantation der HSM-Systeme erfolgte bei allen 25 Patienten ohne Komplikationen. Es fiel auf, dass die Operationsdauer in der apikalen Gruppe im Vergleich zur RVOT-Gruppe länger gedauert hat (Tabelle 8). Das gleiche Verhältnis spiegelt sich auch in der Durchleuchtungszeit ab; dies ist aus Tabelle 9 zu entnehmen.

Die Differenz der Operationsdauer zeigte zwischen den Gruppen keinen signifikanten Unterschied ( $Z = -1,58$ ;  $p = 0,12$ ), bei der Durchleuchtungszeit wurde jedoch ein signifikanter Unterschied zu Gunsten der RVOT-Gruppe deutlich ( $Z = -2,35$ ;  $p = 0,018$ ).

Tabelle 8: Operationsdauer in Minuten ( $n = 25$ ), Einteilung nach Gruppen (eigene Darstellung)

	Gesamtes Kollektiv, $n = 25$	Apikale Sondenlage, $n = 14$	Sondenlage im RVOT, $n = 11$
MW $\pm$ SD (min)	51,76 $\pm$ 17,39	56,43 $\pm$ 20,68	45,82 $\pm$ 10,03
Median (min)	50	54	43
Signifikanzniveau für apikale vs. RVOT-Sondenlage	$p = 0,12$		

Tabelle 9: Durchleuchtungszeit in Minuten ( $n = 25$ ), Einteilung nach Gruppen (eigene Darstellung)

	Gesamtes Kollektiv, $n = 25$	Apikale Sondenlage, $n = 14$	Sondenlage im RVOT, $n = 11$
MW $\pm$ SD (min)	3,34 $\pm$ 2,27	4,1 $\pm$ 2,79	2,44 $\pm$ 0,99
Median (min)	2,95	3,1	2,1
Signifikanzniveau für apikale vs. RVOT-Sondenlage	$p = 0,018$		

## 4.2 Verlauf nach Implantation

### 4.2.1 Herzschrittmacher-Verlaufsparameter

In der folgenden Tabelle 10 sowie in den Abbildungen 10 und 11 erfolgt die Darstellung der unterschiedlichen ventrikulären Stimulationsanteile als Vergleich zwischen den Gruppen.

Bei Betrachtung des ventrikulären Stimulationsanteils zeigte sich zu Beginn des Beobachtungszeitraums ein erhöhter Stimulationsanteil in der apikalen Gruppe. Nach 9 Monaten liegt der erhöhte ventrikuläre Stimulationsanteil jedoch in der RVOT-Gruppe.

Tabelle 10: Ventrikulärer Stimulationsanteil des untersuchten Kollektivs (n = 25), Einteilung nach Gruppen (eigene Darstellung)

	Gesamtes Kollektiv, n = 25	Apikale Sondenlage, n = 14	Sondenlage im RVOT, n = 11
Ventrikel 1. MRT: MW ± SA (%)	83,48 ± 28,11	87,46 ± 21,82	78,30 ± 33,92
Ventrikel 2. MRT: MW ± SA (%)	72,88 ± 33,41	67,50 ± 35,99	79,73 ± 28,37
1. MRT: Median (%)	99	99	86
2. MRT: Median (%)	96	99	98

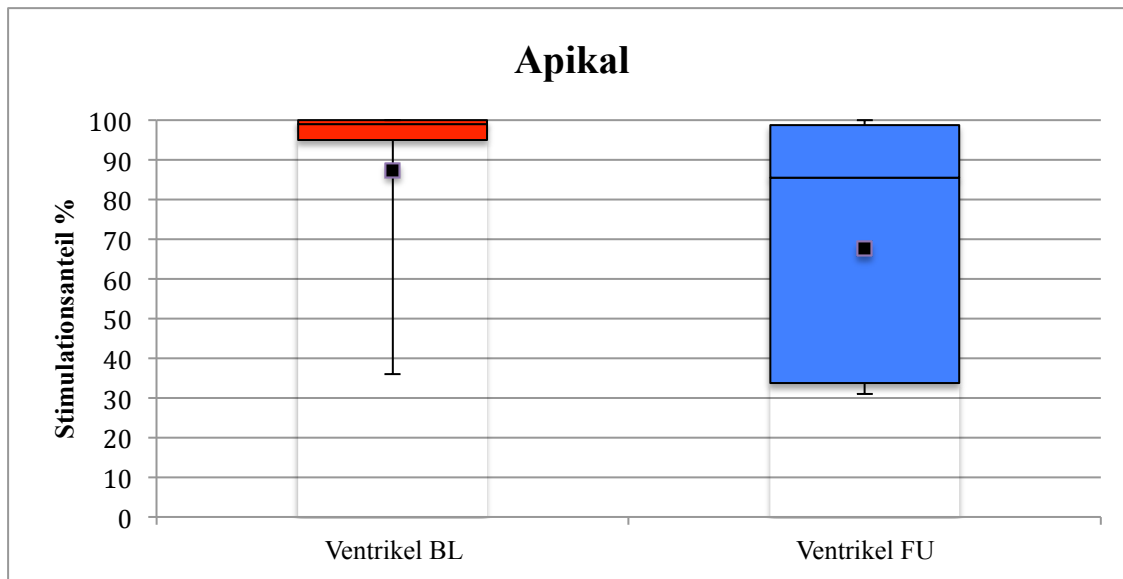


Abbildung 10: Stimulationsanteil der apikalen Gruppe in %, Darstellung des ventrikulären Stimulationsanteils als Median, 1. und 2. Quartil, Minimum und Maximum, BL = Baseline (direkt nach Implantation), FU = Follow-up (9 Monate nach Implantation) (eigene Darstellung)

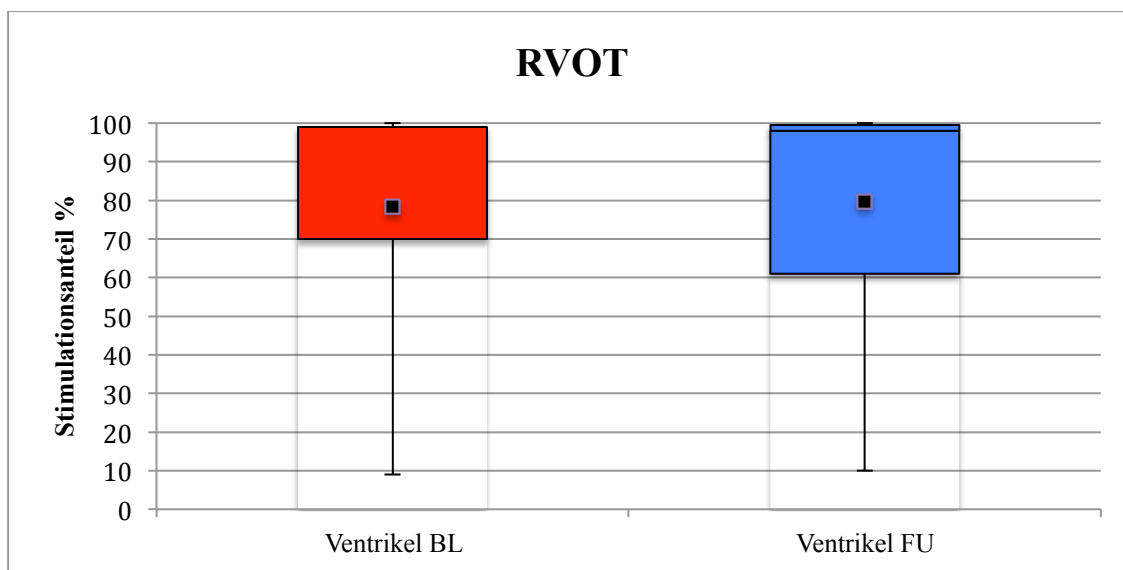


Abbildung 11: Stimulationsanteil der RVOT-Gruppe in %, Darstellung des ventrikulären Stimulationsanteils als Median, 1. und 2. Quartil, Minimum und Maximum, BL = Baseline (direkt nach Implantation), FU = Follow-up (9 Monate nach Implantation) (eigene Darstellung)

### 4.2.2 T1-Mapping

In Tabelle 11 sind nominalskaliert die T1 Änderungen in den Gruppen dargestellt. Es zeigte sich in der apikalen Gruppe bei 2 Patienten eine Änderung bezüglich der nativen T1-Relaxationszeit. In der RVOT-Gruppe war eine Änderung der Messdaten bei 3 Patienten festzustellen. Die quantitativen Veränderungen der in Tabelle 11 dargestellten Werte waren keiner nachvollziehbaren Myokardregion zuzuordnen, sodass hier keine wissenschaftlich sinnvolle Auswertung hätte erfolgen können. Zudem dürfen die fehlenden Werte nicht außer Acht gelassen werden. In der apikalen Gruppe war eine Erhebung der Messdaten bei 7 Patienten nicht möglich, in der RVOT-Gruppe lag die Anzahl der fehlenden Werte bei 5. Dies war aufgrund von Artefakten bedingt. Die zeitliche sowie die räumliche Analyse und Bestimmung der T1-Sequenzen erfolgten so, wie bereits im Methoden-Teil beschrieben.

Tabelle 11: Native T1-Relaxationszeit des untersuchten Kollektivs (n = 25), Einteilung nach Gruppen, Darstellung nach Änderung der nativen T1-Relaxationzeit im Beobachtungszeitraum im Vergleich zu keiner Änderung im Beobachtungszeitraum (eigene Darstellung)

	Gesamtes Kollektiv, n = 25	Apikale Sondenlage, n = 14	Sondenlage im RVOT, n = 11
Änderung (n)	5 (20 %)	2 (14,3 %)	3 (27,3 %)
Keine Änderung (n)	8 (30 %)	5 (35,7 %)	3 (27,3 %)
Fehlende Werte	12 (48 %)	7 (50 %)	5 (45,5 %)

### 4.2.3 Late-Gadolinium-Enhancement

Eine Auswertung des LGE konnte bei allen 25 Patienten erfolgen. Das LGE wurde zu Beginn des Beobachtungszeitraums (1. MRT) und nach 9 Monaten (2. MRT) erhoben. Innerhalb dieses Beobachtungszeitraums wurde ausgewertet, ob sich eine Änderung des LGE zeigte. Wie in der Tabelle 12 deutlich wurde, ist eine Änderung des gemessenen LGE in der apikalen Gruppe bei einem Patienten und in der RVOT-Gruppe bei keinem Patienten aufgetreten.

Tabelle 12: Late-Gadolinium-Enhancement des untersuchten Kollektivs (n = 25), Einteilung nach Gruppen, Darstellung nach Änderung des LGE im

Beobachtungszeitraum im Vergleich zu keiner Änderung im Beobachtungszeitraum  
(eigene Darstellung)

	Gesamtes Kollektiv, n = 25	Apikale Sondenlage, n = 14	Sondenlage im RVOT, n = 11
Änderung (n)	1 (4 %)	1 (7,1 %)	0 (0 %)
Keine Änderung (n)	24 (96 %)	13 (92,9 %)	11 (100 %)

#### 4.2.4 Linksventrikuläre Funktionsparameter

##### 4.2.4.1 Ejektionsfraktion und Schlagvolumen

Tabelle 13 und Abbildung 12 demonstrieren, dass im Beobachtungszeitraum eine Abnahme der LVEF innerhalb beider Gruppen stattgefunden hat. Es zeigt sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden unterschiedlichen Stimulationsorten ( $p = 0,116$ ) über den Beobachtungszeitraum von 9 Monaten.

Tabelle 13: LVEF (ml) des untersuchten Kollektivs (n = 25), Einteilung nach Gruppen  
(eigene Darstellung)

	Gesamtes Kollektiv, n = 25	Apikale Sondenlage, n = 14	Sondenlage im RVOT, n = 11
LVEF (%) 1. MRT: MW±SA	66,03 ± 9,33	67,22 ± 8,58	64,64 ± 10,38
LVEF (%) 2. MRT: MW±SA	61,6 ± 9,2	64,55 ± 9,54	58 ± 7,78
1. MRT: Median (%)	68	70	66
2. MRT: Median (%)	62	63	56
Signifikanzniveau für apikale Sondenlage vs. RVOT-Sondenlage (nach 9 Monaten)	p = 0,116		

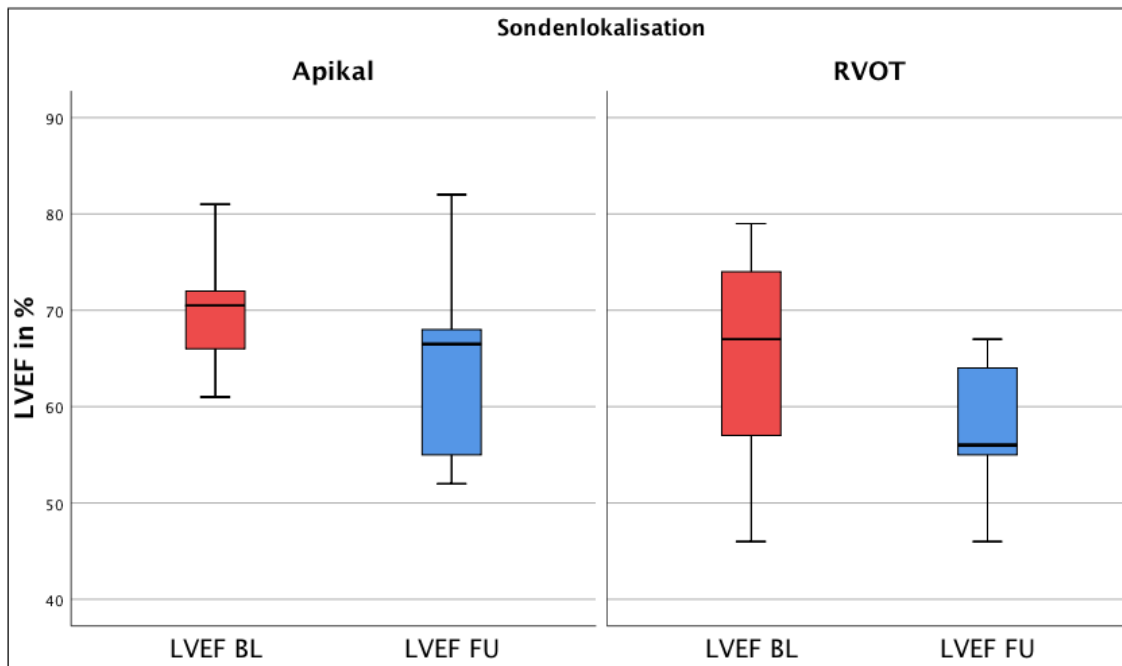


Abbildung 12: LVEF in %, Vergleich der 2 Gruppen: Apex mit RVOT, Darstellung des ventrikulären Stimulationsanteils als Median, 1. und 2. Quartil, Minimum und Maximum, BL = Baseline (direkt nach Implantation), FU = Follow-up (9 Monate nach Implantation) (eigene Darstellung)

Auch beim SV ein konnte lediglich Trend ohne Signifikanz für eine Reduktion in der apikalen Gruppe ( $p = 0,237$ ) gefunden werden.

Tabelle 14: SV (ml) des untersuchten Kollektivs ( $n = 25$ ), Einteilung nach Gruppen (eigene Darstellung)

	Gesamtes Kollektiv, $n = 25$	Apikale Sondenlage, $n = 14$	Sondenlage im RVOT, $n = 11$
SV (ml) 1. MRT: MW $\pm$ SA	89,5 $\pm$ 24,14	90,12 $\pm$ 27,8	88,75 $\pm$ 20,3
SV (ml) 2. MRT: MW $\pm$ SA	69,66 $\pm$ 23,05	64,42 $\pm$ 21,63	76,68 $\pm$ 24,24
1. MRT: Median (ml)	84,5	84	91
2. MRT: Median (ml)	64	63	70

Signifikanzniveau für apikale Sondenlage  
vs. RVOT-Sondenlage (nach 9 Monaten)

$p = 0,237$

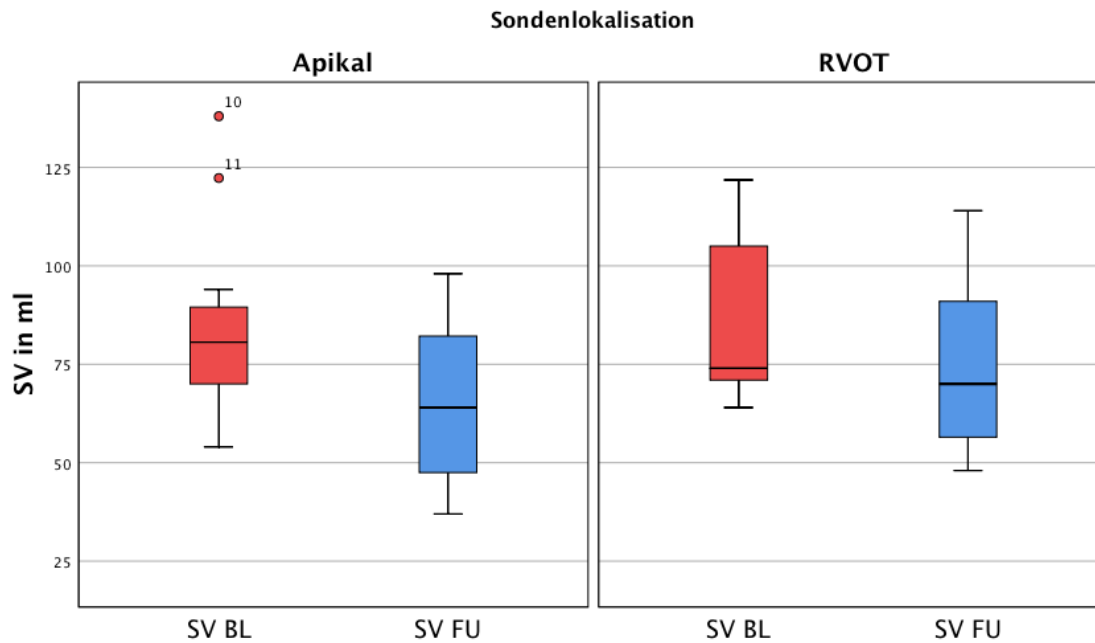


Abbildung 13: Schlagvolumen (ml), Vergleich der 2 Gruppen: Apex mit RVOT, Darstellung des ventrikulären Stimulationsanteils als Median, 1. und 2. Quartil, Minimum und Maximum, BL = Baseline (direkt nach Implantation), FU = Follow-up (9 Monate nach Implantation) (eigene Darstellung)

#### 4.2.4.2 Enddiastolisches Volumen

In der Tabelle 15 und der Abbildung 14 kann für das enddiastolische Volumen gezeigt werden, dass eine deutlichere Abnahme in der apikalen Gruppe zu verzeichnen ist. Nach dem Beobachtungszeitraum zeigte sich jedoch zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,161$ ).

Tabelle 15: EDV (ml) des untersuchten Kollektivs ( $n = 25$ ), Einteilung nach Gruppen (eigene Darstellung)

	Gesamtes Kollektiv, $n = 25$	Apikale Sondenlage, $n = 14$	Sondenlage im RVOT, $n = 11$
EDV (ml) 1. MRT: MW $\pm$ SA	138,38 $\pm$ 47,78	137,38 $\pm$ 56,2	139,56 $\pm$ 38,2

EDV (ml) 2. MRT: MW ± SA	118,71 ± 45,71	106,46 ± 37,23	135,08 ± 52,81
1. MRT: Median (ml)	125,9	116	146
2. MRT: Median (ml)	110,4	102	110,4
Signifikanzniveau für apikale Sondenlage vs. RVOT-Sondenlage (nach 9 Monaten)	p = 0,161		

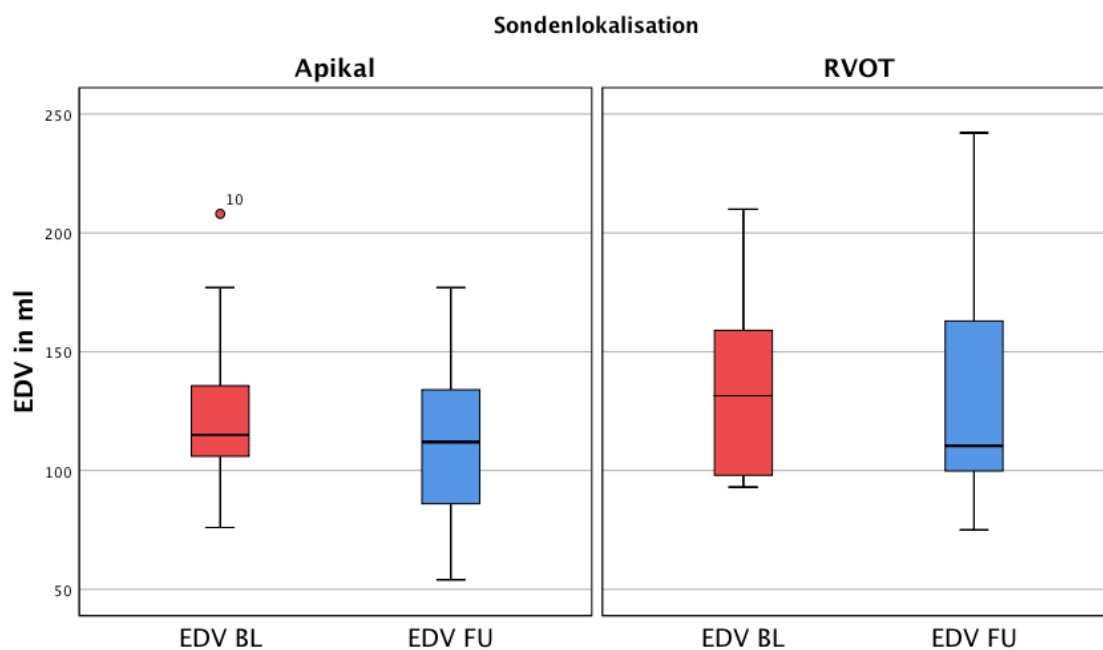


Abbildung 14: Enddiastolisches Volumen (ml), Vergleich der 2 Gruppen: Apex mit RVOT, Darstellung des ventrikulären Stimulationsanteils als Median, 1. und 2. Quartil, Minimum und Maximum, BL = Baseline (direkt nach Implantation), FU = Follow-up (9 Monate nach Implantation) (eigene Darstellung)

#### 4.2.4.3 Endsystolisches Volumen

In der Tabelle 16 und der Abbildung 15 wird verdeutlicht, dass in der apikalen Gruppe eine Abnahme des ESV sowie in der RVOT-Gruppe eine Zunahme des ESV zu verzeichnen ist. Das ESV zeigte bei einem  $p = 0,212$  keinen signifikanten Unterschied zwischen der apikalen Gruppe und der RVOT-Gruppe.

Tabelle 16: ESV (ml) des untersuchten Kollektivs (n = 25), Einteilung nach Gruppen (eigene Darstellung)

	Gesamtes Kollektiv, n = 25	Apikale Sondenlage, n = 14	Sondenlage im RVOT, n = 11
ESV (ml) 1. MRT: MW ± SA	48,96 ± 29,07	47,4 ± 33,27	50,83 ± 24,65
ESV (ml) 2. MRT: MW ± SA	49,05 ± 29,2	42,03 ± 25,64	58,40 ± 32,5
1. MRT: Median (ml)	39,5	34	55
2. MRT: Median (ml)	43,3	37,5	45,1
Signifikanzniveau für apikale Sondenlage vs. RVOT-Sondenlage (nach 9 Monaten)	p = 0,212		

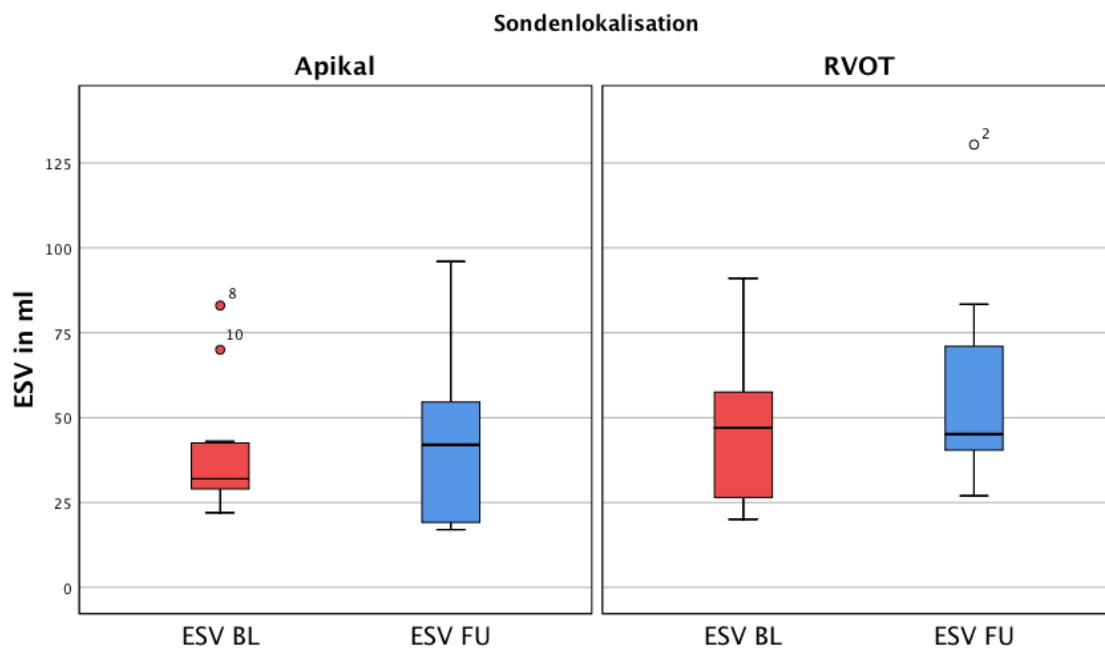


Abbildung 15: Endsystolisches Volumen (ml), Vergleich der 2 Gruppen: Apex mit RVOT, Darstellung des ventrikulären Stimulationsanteils als Median, 1. und 2. Quartil, Minimum und Maximum, BL = Baseline (direkt nach Implantation), FU = Follow-up (9 Monate nach Implantation) (eigene Darstellung)

## 5 Diskussion

Im Rahmen dieser Arbeit konnte die Fragestellung, welche Auswirkungen von zwei unterschiedlichen rechtsventrikulären Stimulationsorten auf die linksventrikuläre Funktion bestehen, genauer untersucht und beantwortet werden. Dies geschah anhand der Bestimmung folgender Parameter: die LVEF, das EDV, das ESV und das SV. Des Weiteren wurden mittels der nativen T1-Relaxationszeit und des LGE strukturelle Einflüsse auf diffuse und fokale myokardiale Fibrose untersucht. Die analysierten Stimulationsorte RVOT / hohes Septum und apikale Sondenlage / tiefes Septum stellen bezüglich der Erregungsausbreitung Extreme dar, welche auch mit den aktuell diskutierten Stimulationsorten des Conduction System Pacings (CSP) konkurrieren. Sie gehören noch immer zu den häufigsten Sondenpositionen. Die Evaluation der Parameter wurde mittels MRT vorgenommen, was bisher in der Echokardiographie durchgeführt wurde und weniger Aussagekraft hatte. Die Patienten wurden nach Stimulationsort der RV-Sonde in zwei Gruppen aufgeteilt. Eine Gruppe wurde apikal stimuliert, eine wurde im RVOT stimuliert. Da die MRT eine sehr moderne Methode darstellt, jedoch durch Artefakte bei der Bildentstehung durch den HSM limitiert ist, war es außerdem ein Ziel, die technische Durchführbarkeit der Untersuchung zu prüfen. In folgenden Unterkapiteln sollen die Ergebnisse der Arbeit im Kontext der aktuellen Literatur und die Studienlimitationen dargestellt werden.

### 5.1 Herzschrittmacher-Verlaufparameter

Über den gewählten Beobachtungszeitraum von 9 Monaten konnte lediglich bei der Stimulationsrate eine Veränderung beobachtet werden. Die übrigen Parameter blieben unverändert. Eine der ersten Studien zu diesem Thema, von Barin et al. [9], wurde im Jahr 1991 durchgeführt. Hier wurde bei auch nur 33 Probanden, die eine Probandengruppe apikal und die Andere im RVOT stimuliert. Über einen Beobachtungszeitraum von im Durchschnitt 73 Monaten konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich der ventrikulären Stimulationsanteile dokumentiert werden. Daher kann der kürzere Zeitraum als unerheblich angesehen werden.

Ein Einschlusskriterium war ein erwarteter ventrikulärer Stimulationsanteil von 80 %. Die Grenze wurde bei 80 % festgelegt, da bei einem hohen Stimulationsanteil die Aussagekraft eindeutiger und rascher zu erwarten ist als bei niedrigeren

Stimulationsanteilen. Auch bei der relativ geringen Fallzahl ist hier eine höhere Verlässlichkeit zu erwarten. Wie in Abschnitt 4.2.1 beschrieben, lässt sich erkennen, dass die erwarteten Stimulationsanteile von >80 % nicht erreicht wurden. Eine sichere Prädiktion ist nur bei Patienten ohne Eigenrhythmus möglich. Erklärungen für Schwankungen sind Begleitmedikation, Veränderungen der kardialen und extra kardialen Erkrankungen und auch das Alter des Patienten.

## **5.2 T1-Mapping**

Es konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass ein T1-Mapping bei Patienten mit implantierten Elektroden in einem hohen Maß störanfällig und wegen der auftretenden Artefakte nicht verlässlich ist.

Bei den hier untersuchten Patienten konnten in der apikalen Gruppe bei 7 Patienten (50 %) und in der RVOT-Gruppe bei 5 Patienten (45,5 %) keine sinnvollen Messdaten erhoben werden. Dies machte eine adäquate wissenschaftliche Auswertung nicht sinnvoll und wurde ohne, daß dies absehbar war, daher nicht weiterverfolgt. Als Ergebnis kann dies jedoch insofern gewertet werden, dass strukturelle Analysen nur mit dem folgenden beschriebenen Parameter LGE bei HSM-Trägern verlässlich darstellbar sind.

## **5.3 Late-Gadolinium-Enhancement**

Der Parameter LGE wird erhoben, um eine Aussage über fokale Narbenareale im Myokardgewebe treffen zu können [33]. Die fokale Fibrose im Myokardgewebe kann durch ventrikuläres Remodeling entstehen. Durch eine andauernde Überbelastung des Myokards wegen der ventrikulären Stimulation kann dies zu ventrikulären Umbauprozessen führen und somit in der Folge eine Fibrose / ein Narbenareal, eine Ventrikelhypertrophie oder eine Ventrikeldilatation bedingen [85]. Eine Fragestellung der vorliegenden Studie ist es, ob der unterschiedliche Stimulationsort im rechten Ventrikel die Entstehung einer fokalen Fibrose bedingen kann. Nach aktuellem Forschungsstand besteht ein Zusammenhang zwischen der permanenten apikalen Stimulation und der Entstehung einer Fibrose im Myokard durch Remodeling der extrazellulären Matrix; dies wurde durch Lin et al. [49] anhand von Tierversuchen gezeigt. In Bezug auf den Fibrosenachweis bei einliegendem 2-KM-HSM und somit permanenter RV-Stimulation soll diese Studie vor allem die mögliche Durchführbarkeit

der MRT-Untersuchungen mit Erhebung der hier vorliegenden Parameter zeigen. Sie hat somit demonstriert, dass eine Auswertung des LGE bei implantiertem 2-KM-HSM möglich ist, weil das LGE bei allen Patienten, anders als bei T1-Sequenzen, erhoben werden konnte. In der RVA-Gruppe wurde bei einem Patienten ein verändertes oder ein neues LGE im zweiten MRT im Vergleich ersten MRT gemessen – somit wurde dies als Änderung im Beobachtungszeitraum festgelegt. In der RVOT-Gruppe wurde hingegen bei keinem Patienten ein anderes LGE nach dem Beobachtungszeitraum von 9 Monaten gemessen. Die Vergleichbarkeit dieses Parameters bei lediglich einem Patient in dieser kleinen Gruppe mit anderen Daten/Studien ist jedoch eingeschränkt zu beurteilen, da zusätzlich die Erhebung der Messwerte auf hausinternen Standards gilt.

#### **5.4 Linksventrikuläre Funktionsparameter**

Wie in Studien gezeigt werden konnte, ist die Funktion des linken Ventrikels von einem synchronen Kontraktionsablauf abhängig. Der Kontraktionsablauf des Myokards wird maßgeblich von der Sondenposition der RV Sonde bestimmt. Diese Position gibt den Ausgangspunkt der Erregungsausbreitung an [56]. Die Folgen einer asynchronen Erregung des Myokards sind vor allem mit der apikalen Stimulation assoziiert [85]. Die asynchrone Stimulation führt u. a. zu einer Verzögerung der diastolischen Füllungszeit, bedingt durch die verspätete Kontraktion des linken Ventrikels [101]. Weitere Folgen zeigt die Studie von Tse et al. [89] aus dem Jahr 2002. Dort wird beschrieben, dass der Stimulationsort maßgeblichen Einfluss auf die LVEF hat. Dieser Aspekt wurde mittels Myokardszintigraphie untersucht, bei der sich zeigte, dass die apikale Stimulation im Gegensatz zur Stimulation im RVOT einen negativen Einfluss auf die LVEF hat. In der vorliegenden Arbeit wurde dieser Effekt hingegen mittels MRT untersucht, da dies als der aktuelle Goldstandard angesehen wird und eine reproduzierbare Auswertung erlaubt. Ausserdem sollte die Durchführbarkeit, also die „feasability“, bei HSM-Patienten dargestellt werden.

Folgende Studie aus dem Jahre 2015 von Singh et al. [79] stellt eine gute Vergleichbarkeit zu der vorliegenden Studie dar, weil die Stimulation im RVA im direkten Vergleich zur Stimulation im RVOT steht. Die Evaluation der Daten erfolgte mittels Radionuklidangiographie. Als zu untersuchender Parameter wurde die LVEF festgelegt. Im Beobachtungszeitraum von 12 Monaten zeigte sich eine signifikante Abnahme der LVEF in der apikal stimulierten Gruppe. In der RVOT-Gruppe war die Änderung der LVEF nicht statistisch signifikant. Dies bestätigt den Trend, welcher mit

unserer Analyse und der Auswertung im MRT festgestellt wurde, wenn auch in einem größeren Patientenkollektiv.

Eine weitere Studie durch Gong et al. [32], im Jahre 2009 veröffentlicht, zeigt die unterschiedlichen Auswirkungen der RV Stimulation im RVA und im RVOT in Bezug auf die RV Funktion. Mittels Echokardiographie sowie unter Hinzunahme der Gewebedoppler-Bildgebung (TDI) wurde die LV Funktion bestimmt. In die Studie wurden 96 Patienten eingeschlossen, die aufgrund eines schrittmacherbedürftigen AV-Blocks einer HSM-Implantation unterzogen wurden. Mittels Echokardiographie und TDI erfolgte die Erhebung der Parameter von ESV und dem EDV, sodass mittels Simpson-Methode die LVEF erhoben werden konnte. Nach einem Zeitraum von 12 Monaten zeigten sich in beiden Gruppen keine Unterschiede bezüglich des ESV, des EDV und somit der LVEF. Die Daten der vorliegenden Studie zeigen ein vergleichbares Ergebnis, wurden jedoch mittels MRT erhoben und sollen somit eine neue Diagnostikmethode bei HSM-Patienten verdeutlichen.

In dieser Studie wurde anhand der Ein- und Ausschlusskriterien keine Unterteilung der LVEF zu Beginn der Untersuchung vorgenommen. 94 % wiesen eine normale LVEF ( $\geq 50\%$ ) auf, jedoch 4 % zeigten eine mäßiggradig eingeschränkte LVEF ( $< 50\%$ ). Die 4 % der Patienten mit mäßiggradig eingeschränkter LVEF wurden in die Gruppe mit Sondenlage im RVOT randomisiert. Für folgende Studien wäre eine Unterteilung der LVEF sinnvoll, da die aktuelle Forschung zeigt, dass vor allem Patienten mit reduzierter LVEF als Ausgangssituation weitaus mehr von einer synchronen Stimulation profitieren würden. Dies unterstützt eine Studie von Muto et al. [62], die die Folgen von unterschiedlichen RV Stimulationsorten bei Vorhofflimmern und reduzierter LVEF darstellt. 273 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen und nach Implantation der RV Sonde randomisiert. Eine Gruppe wurde im RVA stimuliert und eine Gruppe am mittleren Septum. Im Verlauf von 18 Monaten wurde mittels Echokardiographie die LVEF bestimmt. Als Ergebnis zeigte sich, dass eine Verbesserung der LVEF in der Gruppe mit Stimulation am mittleren Septum erzielt werden konnte. Die Stimulation im RVA führte zu keiner relevanten Verbesserung der LVEF.

In Zusammenschau lässt sich sagen, dass kein signifikanter Unterschied in den beiden in dieser Studie untersuchten Gruppen bei Betrachtung der LVEF vorlag. Dies könnte zum einen – wie bereits genannt – die Ursache haben, dass 94 % der Patienten zu Beginn des Beobachtungszeitraums eine normale LVEF aufwiesen, zum anderen könnte es an dem letztlich kurz gewählten Beobachtungszeitraum für eine Abnahme der LVEF

durch die rein apikale Stimulation gelegen haben. Des Weiteren wurden in dieser Studie nicht untersucht, ob es weitere Komorbiditäten gab, die zu einer Reduktion der LVEF führen konnten, außer der rein apikalen Schrittmacherstimulation. Ein weiterer Grund könnte sein, dass der ventrikuläre Stimulationsanteil in der RVA-Gruppe im Verlauf von  $87,46 \pm 21,82$  % auf  $67,5 \pm 35,99$  % abnahm. In der RVOT-Gruppe zeigte sich im Verlauf eine Zunahme des ventrikulären Stimulationsanteils von  $78,3 \pm 33,92$  % auf  $79,73 \pm 28,37$  %. Es lässt sich vermuten, dass ein höherer ventrikulärer Stimulationsanteil mit einer Einschränkung der LVEF verbunden wäre. Dieser Unterschied könnte somit ein möglicher Konfounder für die größere Abnahme der LVEF innerhalb der RVOT-Gruppe sein. Ein weiterer Grund könnte sein, dass die Patienten mit mäßiggradig eingeschränkter LVEF in die RVOT-Gruppe eingeschlossen wurden.

## **5.5 Bedeutung und Ausblick der Studie**

Die vorliegende Arbeit soll die Folgen der unterschiedlichen Positionsmöglichkeiten von RV Sonden bei 2-KM-HSM darstellen. Aufgrund der erheblichen Anzahl von 75.437 implantierten HSM in Deutschland im Jahre 2018 ist es sinnvoll, die Folgen der unterschiedlichen Sondenpositionen und deren möglichen Einfluss auf den Outcome zu kennen [1]. Nach aktueller Nomenklatur sind mehrere RV Sondenpositionen definiert; dazu gehören u. a. die Position im rechtsventrikulären Apex und die Position im RVOT. Jene beiden Orte werden in dieser Arbeit miteinander verglichen, da die apikale Sondenposition die meistuntersuchte Lokalisation darstellt. Die Position des RVOT stellt eine weitaus weniger untersuchte Position dar, ist jedoch anatomisch und elektrophysiologisch vom Apex klar abzugrenzen und somit als ein guter Vergleich zum rechtsventrikulären Apex zu sehen. Weitere Lokalisationsmöglichkeiten stellen das His-Bündel, das Septum (hohes Septum, mittleres Septum und tiefes Septum) und das Left Bundle Branch Area Pacing LBBAP dar [31] [78]. Das hohe Septum wurde in dieser Arbeit dem RVOT gleichgesetzt, das tiefe Septum dem RVA. Dies ist dadurch bedingt, dass jene Orte anatomisch sehr nah beieinander liegen.

Das His-Bündel wurde in vorliegender Studie nicht als alternativer Stimulationsort zum RVA gewählt, u. a., da es zu Beginn der Studie nicht die aktuell verfügbaren Daten und spezifischen Materialien gab. Das His-Bündel als rechtsventrikuläre Sondenposition bedingt zwar einen synchroneren, physiologischen Kontraktionsablauf [20], ist jedoch mit einer komplizierteren Implantationstechnik und somit mit mehr Komplikationen

und einer längeren Operationsdauer ebenso assoziiert wie mit im Verlauf nicht vorteilhaften Sondemesswerten [22] [100]. Außerdem ist das Spektrum an Indikationen zur Stimulation im His-Bündel weitaus geringer [35]. Nach aktueller Studienlage wurde der Effekt der Stimulation im His-Bündel bei Patienten mit Linksschenkelblock und Herzinsuffizienz gezeigt, sodass diese Art der Stimulation bei Patienten mit Indikation zur CRT eine wichtige Rolle spielt [92].

Das LBBP wurde in der vorliegenden Arbeit auch nicht als alternativer Stimulationsort zum RVA gewählt, da dieser Stimulationsort aktuell noch nicht die ausreichende Evidenz bezüglich Sicherheit und Effektivität besitzt. Diesbezüglich sind zunächst Langzeitstudien sinnvoll, um dies prüfen zu können [31]. Der Vollständigkeit halber sei noch das mittlere Septum als Stimulationsmöglichkeit erwähnt. In der aktuellen Forschung zeigte sich, dass das mittlere Septum hinsichtlich der auftretenden Folgen dem RVA überlegen zu sein scheint. Yusu et al. [98] führten eine Studie durch, in welcher der direkte Vergleich zwischen Stimulation im RVA und dem mittleren Septum dargestellt wird. Dazu wurden 172 Patienten nach HSM-Implantation in einem Beobachtungszeitraum von einem Jahr untersucht. Als primäre Endpunkte wurden die Operationsdauer, das Auftreten von Sondendislokationen, die Dauer des QRS-Komplexes, die Reizschwelle, die Wahrnehmungsfunktion und die Impedanz bestimmt. Als Ergebnis zeigten sich keine Sondendislokationen und es besteht kein Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich der Operationsdauer und der HSM-Funktion. Eine weitere Studie führte einen Vergleich zwischen apikaler Stimulation und der Stimulation im mittleren Septum durch. In dieser wurde die Echokardiographie zur Evaluation des Kontraktionsmusters sowie der LVEF genutzt. Es konnte festgestellt werden, dass die RVA-Gruppe ein asynchroneres Kontraktionsmuster sowie eine niedrigere LVEF aufwies [19]. Jedoch gehört diese Art der Stimulation nicht zu den häufigsten und wird seit der Verfügbarkeit der LBBAP Schleusen und Möglichkeiten kaum weiterverfolgt.

In der Studie von Lewicka et al. [46] wurden die beiden Stimulationsorte RVOT und Apex miteinander verglichen, genau wie auch in der vorliegenden Arbeit. Dieser Aspekt wurde mittels LVEF im Echo evaluiert. Im festgelegten Beobachtungszeitraum von 7 Jahren zeigten sich in der RVA Gruppe eine Abnahme der LVEF und eine Erhöhung des NT-proBNP-Spiegels. NT-proBNP ist ein etablierter Marker für die

Herzinsuffizienz [8]. Nach aktuellem Forschungsstand lässt sich über die apikale Stimulation zusammenfassen, dass diese ein abnormales Kontraktionsmuster des Myokards hervorruft, sodass Perfusionsstörungen sowie die Dilatation und die Hypertrophie des linken Ventrikels bedingt werden und infolgedessen Einschränkungen der diastolischen sowie der systolischen LV Funktion auftreten [21] [85] [86] [87]. Zu den negativen Folgen gehören u. a. die Abnahme der Sauerstoffversorgung des myokardialen Gewebes aufgrund von Perfusionsdefiziten sowie die Zunahme der Mitralklappeninsuffizienz [99].

Die ventrikuläre Sondenposition im RVOT hingegen zeigt, dass aufgrund des physiologischer ablaufenden Kontraktionsmusters weniger Komplikationen mit diesem Stimulationsort assoziiert sind. Dies verdeutlicht die Studie von Tse et al. [89], die mittels Myokardszintigraphie Perfusionsdefekte und die LVEF zwischen apikaler Stimulation und Stimulation im RVOT verglichen. Nach einem Zeitraum von 18 Monaten nahmen in der apikal stimulierten Gruppe die Perfusionsdefekte zu, die LVEF hingegen ab.

Anhand der vorliegenden Studie sowie des aktuellen Forschungsstands ist zu erkennen, dass die mittlere septale Stimulation sowie die Stimulation im RVOT einen relevanten Unterschied zum RVA darstellen. Nun ist jedoch noch die Frage offen, welche dieser beiden Sondenpositionen die sinnvollere darstellt. Sie lässt sich noch nicht endgültig beantworten und kann die Grundlage weiterer folgender Arbeiten sein. Eine Studie von Rosso et al. [73] führte als eine der ersten und wenigen einen Vergleich zwischen diesen beiden Sondenpositionen durch. Anhand einer kleinen Probandenanzahl von 17 Patienten wurden die Reizschwelle, die Wahrnehmungsfunktion, die Impedanz und die QRS-Dauer bestimmt. Bezüglich dieser Parameter zeigte sich bei den beiden Gruppen, unterteilt nach Stimulationsort, kein signifikanter Unterschied, wie auch bei dem in vorliegender Studie untersuchten Kollektiv.

Zur Evaluierung der richtigen Lokalisation der RV Sonde sollten außerdem wichtige Parameter wie die Sondendislokationsrate, die Sondendysfunktion, die Operationsdauer und die Durchleuchtungszeit eingeschlossen werden. In der vorliegenden Arbeit sind die Operationsdauer und die Durchleuchtungszeit, wie in 4.1.2 dargestellt, in der RVA-Gruppe von längerer Dauer, was verwundert, da in der Regel die favorisierte/etabliertere Position die apikale ist. Im Zentrum der vorliegenden Studie wird jedoch von Beginn an bei allen Operateuren die septale Position angestrebt, was den Trainingseffekt darstellt. Die Dauer des QRS-Komplexes sollte als Parameter in die

folgenden Studien einbezogen werden. Nach aktueller Studienlage ist allerdings noch umstritten, ob alleinig anhand der Dauer des QRS-Komplexes Schlussfolgerungen bezüglich der bevorzugten RV Sondenposition getroffen werden können; dies müsste zunächst weiter untersucht werden [68]. In diesem Zusammenhang müssten die zu untersuchenden und korrelierenden Parameter die LV Funktionsparameter, die T1-Relaxationszeit, die Perfusionsbildgebung, die Änderung des NT-proBNP und die HSM-Funktion sein.

Die Erhebung der Daten der vorliegenden Studie wurden mittels MRT durchgeführt. Die Auswahl der richtigen Untersuchungsmethode spielt eine bedeutende Rolle, um die verschiedenen Implantationsorte der Sonden zu vergleichen. Neben der MRT und der Echokardiographie stellen die Laevokardiographie, die SPECT, die EBT und die MSCT weitere Untersuchungstechniken dar [55]. Die MRT ist hierbei die neueste und am besten reproduzierbare Untersuchungsmethode. Da die Durchführung einer MRT bei implantierten HSM vor ein paar Jahren noch als absolute Kontraindikation galt, sind bis heute nur wenige Daten verfügbar. Erst seit dem Jahre 2008 haben Hersteller wie Medtronic® (Dublin, IRL) St. Jude™ (Saint Paul, Minnesota, USA), Abbott© (Abbott Park, Chicago, Illinois, USA), Biotronik SE & Co. KG (Berlin, D) und Boston Scientific (Marlborough, Massachusetts, USA) bedingt MRT-taugliche Systeme zugelassen, was bedeutet, dass sie für Ganzkörperscans unter bestimmten Rahmenbedingungen zugelassen sind [80]. Wenn diese Rahmenbedingungen eingehalten werden, stellt die MRT nun eine Untersuchungsmethode dar, die ohne Röntgenstrahlen zur Bildentstehung führt und in 3D-Darstellung eine gute räumliche sowie zeitliche Auflösung hat [60] [77]. Es sollten jedoch auch die klinische Bedeutung sowie die Durchführbarkeit der MRTs im klinischen Alltag mit berücksichtigt werden. Dies bezieht sich zum einen auf den hohen technischen Aufwand, die eine MRT-Untersuchung nach sich zieht; vor allem gilt dies für die Dauer der Untersuchung, die Einhaltung der Atemtechniken der Patienten, die genaue EKG-Triggerung sowie die Minimierung von Bewegungs- und Bildartefakten. Zum anderen sollten die entstehenden Kosten in Relation zum Nutzen gesetzt werden, sodass unter Berücksichtigung aller Faktoren eine MRT-Untersuchung mit größtem Nutzen für den Patienten durchgeführt werden kann. Wie bereits oben erwähnt, ist die MRT eine neue Diagnostikmethode, vor allem bei Patienten mit einliegendem HSM. Damit hat die vorliegende Studie an Bedeutung bei der Erhebung von Parametern, die auf eine Fibrose

im Myokard hinweisen können, gewonnen. Die Messung dieser Parameter – T1-Relaxationszeit und LGE – kann bei implantiertem HSM zu Artefakten führen, sodass die Durchführbarkeit und somit die Messung dieser Werte eine neue Erkenntnis zeigen.

Wie in Abschnitt 4.2.3 gezeigt, ist eine MRT-Untersuchung mit Erhebung des LGE bei implantiertem 2-KM-HSM bei allen 25 Patienten durchführbar, sodass der Nutzen des Parameters zur Erkennung von Fibrosen in folgenden Studien sinnvoll erscheint. Jedoch sollte in weiteren Studien ein längerer Beobachtungszeitraum gewählt werden, um einen Zusammenhang zwischen der Entstehung von Fibrose und permanenter rechtsventrikulärer Stimulation zu zeigen.

Weiterhin wäre es bspw. möglich, die Perfusion des Myokards mittels MRT zu untersuchen. Ein geeigneter Parameter dafür ist, die Signalintensitätsabweichungen des Kontrastmittels innerhalb des Myokards zu messen [64]. Dies könnte eine neue Grundlage weiterer Arbeiten darstellen.

Zum Ende der vorliegenden Studie bleibt weiterhin offen, welcher Stimulationsort in der Praxis nun die erste Wahl ist bzw. sein sollte. Um diese Entscheidung treffen zu können, müssen viele Faktoren einbezogen werden. Einen wichtigen Einflussfaktor stellt die Dauer der durchgeführten Studien dar, um eine valide Aussage treffen zu können. Die Langzeit-Auswirkungen der Stimulation im RVA oder im RVOT sind in vielen Studien nicht beschrieben. Somit bleibt auch nicht geklärt, welcher Zeitraum nun als Langzeit gilt, um die aussagekräftigsten Ergebnisse liefern zu können. Valide Daten zur Prognose stehen ebenso nicht zur Verfügung.

Zusammenfassend besteht aktuell Bedarf nach weiterer Forschung, die vor allem prospektiv die Langzeitfolgen der unterschiedlichen RV Sondenpositionen darstellen. Im Vordergrund sollte der direkte Vergleich des mittleren RVS und des RVOT liegen.

Um in Zukunft valide Aussagen treffen zu können, sollte vor Untersuchungsbeginn ein hoher ventrikulärer Stimulationsanteil von  $> 80\%$  festgelegt werden und es sollte zu Beginn unterschieden werden, ob bei den untersuchten Patienten eine normale LVEF oder eine reduzierte LVEF vorlag. Weiterhin kann die Medikation einbezogen werden, v. a. die Medikation zur Therapie der Herzinsuffizienz. Diese Ideen zielen darauf ab, dass in Zukunft eine genauere Aussage über die bestmögliche rechtsventrikuläre Stimulation getroffen werden kann.

## 5.6 Studienlimitationen

In der hier durchgeführten Arbeit konnten 25 von initial 40 geplanten Patienten eingeschlossen bzw. ausgewertet und bis zum Studienende untersucht werden. Eine Vergrößerung des Patientenkollektivs wäre wünschenswert, sodass eine größere Praktikabilität für diese Arbeit abgeleitet werden könnte.

Diese Arbeit dient den ersten orientierenden Erkenntnissen mittels MRT-Diagnostik. Die MRT hat einen immer größeren Stellenwert in der kardioradiologischen Diagnostik aufgrund guter zeitlicher und räumlicher Auflösung und der Abwesenheit von Röntgenstrahlen [60] [77]. Jedoch weist diese Untersuchungsmethode einige Einschränkungen auf: Dazu gehören die lange Untersuchungszeit und das korrekte Durchführen der Atemtechniken, welche nicht für jeden Patienten, v. a. im Fall älterer Patienten, möglich ist. Das nicht korrekte Durchführen der Atemtechniken sowie ein instabiler Sinusrhythmus mittels EKG-Triggerung können Artefakte bedingen. Durch das einliegende Implantat bedingte Störsignale führen zudem zu einer Fehlinterpretation oder unmöglichen Interpretation der Parameter. In der vorliegenden Arbeit waren HSM-bedingte Artefakte in diesem Ausmaß bei Erhebung der Parameter zum Hinweis auf Fibrose nicht abzusehen. Somit soll diese Abhandlung zunächst die Durchführbarkeit der MRT-Untersuchung bei einliegendem HSM zeigen.

Außerdem ist die MRT aufgrund einiger Kontraindikation nicht bei jedem Patienten durchzuführen, u. a. bei dem Vorliegen von ferromagnetischen Implantaten. Der aktuelle Kostenfaktor sowie die schnellere und einfachere und ubiquitäre Durchführbarkeit der Echokardiographie machen die MRT in der kardioradiologischen Diagnostik aktuell nicht zum Goldstandard in der Praxis.

Ein verlängerter Beobachtungszeitraum könnte einen weiteren Aufschluss über die auftretenden Folgen einer HSM-Implantation hervorbringen.

Ein anderer Punkt, der die Validität der Studie einschränkt, bezieht sich auf die genaue Lokalisation der RV Elektrode. Laut aktuellem Forschungsstand gilt, wie bereits unter dem Abschnitt 2.1.4 beschrieben, dass der RVOT anatomisch in vielen Studien nicht klar abgegrenzt wird, sodass sich eine Vergleichbarkeit der Studien als schwierig herausstellt.

Bezüglich der zu untersuchenden Parameter ist es von Bedeutung, dass die Ein- und Ausschlusskriterien erweitert werden sollten, sodass validere Aussagen getroffen werden können. Dazu gehört u. a. die Definition der LVEF. Es sollte vor Untersuchungsbeginn eine Unterteilung der Patienten nach Höhe der LVEF festgelegt

werden. Somit wäre es von Vorteil, dass Patienten mit der gleichen Ausgangs-LVEF untersucht werden, bspw. Patienten mit normaler LVEF als ein Patientenkollektiv und Patienten mit reduzierter LVEF als ein anderes Patientenkollektiv.

## **6 Zusammenfassung**

Es wurden die Auswirkungen von apikaler im Vergleich zur permanenten Stimulation im RVOT im Hinblick auf die Fibrose und die LV Pumpfunktion des Myokards mittels MRT untersucht. Bei der vorliegenden Arbeit wurden in eine prospektive und monozentrische Studie insgesamt 25 Patienten, im Alter von 18 bis 88 Jahren, mit Indikation für einen 2-KM-HSM eingeschlossen. Diese wurden in 2 Gruppen randomisiert, sodass eine Gruppe im rechten Ventrikel apikal (n = 14) und die andere Gruppe RV hochseptal stimuliert wurde (n = 11). Unter Berücksichtigung eines positiven Ethikvotums wurden die Aufklärung der Patienten durchgeführt sowie die Einschlusskriterien festgelegt. Vor der geplanten HSM-Implantation und nach einem Beobachtungszeitraum von 9 Monaten wurde bei allen Patienten eine kardiale-MRT-Untersuchung mithilfe eines 1,5 Tesla-Gerätes durchgeführt, sodass die Bestimmung der LV Funktionsparameter (LVEF, EDV, ESV und SV), der T1-Relaxationszeit und des LGE gelang. Außerdem wurden die ventrikulären Stimulationsanteile sowie die Operationszeit und die Durchleuchtungszeit während der HSM-Implantation erhoben.

Alle HSM-Implantationen konnten erfolgreich durchgeführt werden. Es wurden 25 Patienten über einen Beobachtungszeitraum von 4 Jahren und 10 Monaten untersucht (weiblich: 8; männlich: 17; mittleres Alter: 72 Jahre). Folgenden Indikationen führten im Gesamtkollektiv zu einer HSM-Indikation: AV-Block II° 6 (24 %), AV-Block III° 7 (28 %), binodale Erkrankung 4 (16 %), Karotissinussyndrom 2 (8 %), bifaszikulärer Block 1 (4 %), trifaszikulärer Block 2 (8 %), SSS 3 (12 %). Zu Beginn des Untersuchungszeitraums lag die mittlere LVEF des Gesamtkollektivs bei 68 % (apikal: 70 %; RVOT: 66 %), EDV bei 125,9 ml (apikal: 116 ml; RVOT: 146 ml), ESV bei 39,5 ml (apikal: 34 ml; RVOT: 55 ml), das mittlere SV bei 84,5 ml (apikal: 84 ml; RVOT: 91 ml). Während des Beobachtungszeitraums zeigte sich keine Änderung des ventrikulären Stimulationsanteils (99 % vs. 96 %). Nach 9 Monaten Beobachtung zeigten sich bezogen auf das Gesamtkollektiv eine Reduktion der mittleren LVEF auf 62 % (apikal: 63 %; RVOT: 56 %), eine Abnahme der EDV auf 110,4 ml (apikal: 102 ml; RVOT: 110,4 ml), ein Anstieg der ESV auf 43,3 ml (apikal: 37,5 ml; RVOT: 45,1

ml) und eine Abnahme der SV auf 64 ml (apikal: 63 ml; RVOT: 70 ml). Die Interpretation des LGE, als Marker zur Quantifizierung eines fokalen Narbenareals im Myokard, wurde auch als Änderung über den 9-monatigen Beobachtungszeitraum beschrieben. Als Änderung wurde ein anderes gemessenes LGE im 2. MRT im Vergleich zum 1. MRT beschrieben. Es zeigte sich eine Änderung des gemessenen LGE in der apikalen Gruppe bei einem Patienten (7,1 %) – und in der RVOT-Gruppe bei keinem Patienten (0 %). Die Operationsdauer lag beim Gesamtkollektiv im Mittel bei 50 Minuten, die Durchleuchtungszeit bei 2,95 Minuten; Unterschiede zwischen den Gruppen können u. a. auf unterschiedliche Operateure zurückgehen (apikal: 3,1 Minuten; RVOT 2,1 Minuten).

Die Abnahme der LVEF innerhalb der RVOT-Gruppe lässt sich u. a. dadurch erklären, dass in der RVOT-Gruppe keine Abnahme des ventrikulären Stimulationsanteils zu beobachten war. Daraus lässt sich vermutlich schlussfolgern, dass ein hoher ventrikulärer Stimulationsanteil mit der Abnahme der LVEF korrelieren kann.

Abschließend lässt sich sagen, dass es in dieser Arbeit lediglich zu einem signifikanten Unterschied zu Gunsten der RVOT-Gruppe bei der Durchleuchtungszeit gekommen ist. Für weitere Analysen war das Follow-up zu kurz.

## **7 Summary**

The first-line therapy for patients presenting high-degree AV block is the implantation of a dual-chamber pacemaker (PM). Due to the underlying bradycardia, the high amount of ventricular pacing can lead to myocardial fibrosis, and in the long term to the development of pacing-induced heart failure. Thus far, there is little evidence that the position of the right ventricle (RV) lead, especially if placed in the high RV outflow tract (RVOT) septum, can prevent this. There are conflicting data showing positioning in the high RVOT, especially in His-bundle pacing, seems to be beneficial.

In this single-centre, prospective, randomized trial, a total of 25 patients with indication for a dual-chamber pacemaker were enrolled and randomized into two groups: Positioning of the RV lead either in the RV apex (apicoseptal; n = 14) or in the RVOT (high septal/RVOT; n = 11). The inclusion criteria were signed informed consent, expected percentage of ventricular pacing of > 80 %, no history of atrial fibrillation, left ventricular ejection fraction (LVEF) > 45 %, and no contraindication for cardiac MRI.

Following the protocol of our study, patients with an indication for PM implantation underwent cardiac MRI (1.5 Tesla) before PM implantation, and follow-up cardiac MRI was performed 9 months after implantation. Cardiac MRI was performed to evaluate left ventricular ejection fraction (LVEF), end-diastolic volume (EDV), end-systolic volume (ESV), and the stroke volume (SV). To study myocardial fibrosis the T1-Mapping and Late-Gadolinium-Enhancement (LGE) was determined. Also, the operation time and fluoroscopy time were recognised.

All PM implantations were successful. The study included 25 patients (female = 8, male = 17) with a median age of 72 years and a maximum observation period of 4 years and 10 months. The indications for PM implantation were second-degree AV block in 6 (24 %), third-degree AV block in 7 (28 %), binodal disease in 4 (16 %), CSH in 2 (8 %), bifascicular block in 1 (4 %), trifascicular block in 2 (8 %), and SSS in 3 (12 %) patient with long first-degree AV block (360 ms).

The median baseline LVEF was 68 % (apical: 70 %; RVOT: 66 %), EDV 125,9 ml (apical: 116 ml; RVOT: 146 ml), ESV 39,5 ml (apical: 34 ml; RVOT: 55 ml), and a median SV 84,5 ml (apical: 84 ml; RVOT: 91 ml). Follow-up at 9 months showed no difference in ventricular pacing: (99 % vs. 98 %). The MRI follow-up showed a reduction of median LVEF to 62 % (apical: 63 %; RVOT: 56 %), a decrease in EDV to 110,4 ml (apical: 102 ml; RVOT: 110,4 ml), an increase in ESV to 43,3 ml (apical: 37,5 ml; RVOT: 45,1 ml), and a reduction in SV to 64 ml (apical: 63 ml; RVOT: 70 ml). The LGE also just gives information about changed values between baseline and follow-up MRI. 4 % showed change and 96 % showed no difference (apical: 7,1 %; RVOT: 0 % showed change). The operation time was 50 minutes (apical: 54 minutes; RVOT: 43 minutes); the fluoroscopy time was 2,95 min (apical: 3,1 minutes; RVOT: 2,1 minutes).

Taken together, patients with a high percentage of ventricular pacing (> 98 %) showed a decline in LVEF after 9 months without presenting heart failure. The position of the lead had just a significant impact on the fluoroscopy time in this small group of patients. For other analyses was the follow-up-time too short.

## 8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anatomische Aufteilung des RVOT in vier Quadranten aufgeteilt. Vertikale Teilung, bei der eine Hälfte dem Septum interventrikuläre zugeordnet ist und die andere Hälfte der freien rechten Ventrikelwand zugehörig ist. Jede Hälfte wird nochmal in eine hohe und eine tiefe Hälfte horizontal geteilt, sodass ein hohes Septum, ein tiefes Septum, eine hohe freie Ventrikelwand und eine tiefe freie Ventrikelwand entstehen. Angelehnt an [48].....	17
Abbildung 2: Elektrophysiologische Darstellung des RVOT. Unterteilung in vier Segmente: anteriores, posteriores und septales Segment sowie freie Ventrikelwand. Hinter dem ventrikulären Septum liegt entweder die Aorta ascendens (Ao) oder der linke Ventrikel (LV). Angelehnt an [61].....	17
Abbildung 3: Implantation einer Ventrikelsonde im RVOT. a) Darstellung der implantierten Ventrikelsonde als Rekonstruktion. b) Intraoperative Röntgenaufnahme. Angelehnt an [50].....	18
Abbildung 4: Röntgenaufnahmen des Thorax im PA-Strahlengang, einliegender Zweikammerschrittmacher mit atrialer Sonde und ventrikulärer Sonde im Apex (links); atriale und ventrikulärer Sonde im RVOT (rechts).....	19
Abbildung 5: Die Systole schließt a) die Anspannungs- und b) die Austreibungsphase ein. Angelehnt an [76].....	22
Abbildung 6: Die Diastole schließt a) die Entspannungs- und b) die Füllungsphase ein. Angelehnt an [76].....	22
Abbildung 7: Röntgenaufnahmen des Thorax im AP-Strahlengang (links) und LAO-Strahlengang (rechts) bei einliegendem Zweikammerschrittmacher mit ventrikulärer Sonde jeweils im RVOT.....	27
Abbildung 8: Vierkammerblick mit ventrikulärer Sonde im rechten Ventrikel. 1) Linkes Atrium, 2) linker Ventrikel, 3) rechtes Atrium, 4) rechter Ventrikel mit ventrikulärer Sonde. „Blau“ kennzeichnet das Septum, „Grün“, die laterale Wand, „Rot“ die apikale Wand.....	30
Abbildung 9: Patientenkollektiv im Verlauf der vorliegenden Arbeit.....	31

Abbildung 10: Stimulationsanteil der apikalen Gruppe in %, Darstellung des ventrikulären Stimulationsanteils als Median, 1. und 2. Quartil, Minimum und Maximum, BL = Baseline (direkt nach Implantation), FU = Follow-up (9 Monate nach Implantation).....	35
Abbildung 11: Stimulationsanteil der RVOT Gruppe in %, Darstellung des ventrikulären Stimulationsanteils als Median, 1. und 2. Quartil, Minimum und Maximum, BL = Baseline (direkt nach Implantation), FU = Follow-up (9 Monate nach Implantation).....	35
Abbildung 12: LVEF in %, Vergleich der 2 Gruppen: Apex mit RVOT, Darstellung des ventrikulären Stimulationsanteils als Median, 1. und 2. Quartil, Minimum und Maximum, BL = Baseline (direkt nach Implantation), FU = Follow-up (9 Monate nach Implantation).....	38
Abbildung 13: Schlagvolumen (ml), Vergleich der 2 Gruppen: Apex mit RVOT, Darstellung des ventrikulären Stimulationsanteils als Median, 1. und 2. Quartil, Minimum und Maximum, BL = Baseline (direkt nach Implantation), FU = Follow-up (9 Monate nach Implantation).....	39
Abbildung 14: Enddiastolisches Volumen (ml), Vergleich der 2 Gruppen: Apex mit RVOT, Darstellung des ventrikulären Stimulationsanteils als Median, 1. und 2. Quartil, Minimum und Maximum, BL = Baseline (direkt nach Implantation), FU = Follow-up (9 Monate nach Implantation).....	40
Abbildung 15: Endsystolisches Volumen (ml), Vergleich der 2 Gruppen: Apex mit RVOT, Darstellung des ventrikulären Stimulationsanteils als Median, 1. und 2. Quartil, Minimum und Maximum, BL = Baseline (direkt nach Implantation), FU = Follow-up (9 Monate nach Implantation).....	41

## 9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Der NBG-Code nach Bolz [13].....	10
Tabelle 2: Indikationen zur HSM-Implantation laut Jahresbericht des Deutschen Herzschrittmacher Registers aus dem Jahr 2018 [1].....	12
Tabelle 3 nach Glikson et al. [31]: Indikationen zur HSM-Implantation bei atrioventrikulären Leitungsstörungen mit persistierender Bradykardie.....	13
Tabelle 4 nach Glikson et al. [31]: Indikationen zur HSM-Implantation bei atrioventrikulären Leitungsstörungen bei intermittierender dokumentierter Bradykardie.....	14
Tabelle 5 nach Glikson et al. [31]: Indikationen zur HSM-Implantation bei Schenkelblöcken.....	15
Tabelle 6 nach Lotz et al. [51]: Angabe der Normwerte abhängig vom Geschlecht und Sequenz.....	23
Tabelle 7: Klinische Daten des untersuchten Kollektivs (n = 25), Einteilung nach Gruppen.....	32
Tabelle 8: Operationsdauer in Minuten (n = 25), Einteilung nach Gruppen.....	33
Tabelle 9: Durchleuchtungszeit in Minuten (n = 25), Einteilung nach Gruppen.....	33
Tabelle 10: Ventrikulärer Stimulationsanteil des untersuchten Kollektivs (n = 25), Einteilung nach Gruppen.....	34
Tabelle 11: T1-Relaxationszeit des untersuchten Kollektivs (n = 25), Einteilung nach Gruppen, Darstellung nach Änderung der T1-Relaxationzeit im Beobachtungszeitraum im Vergleich zu keiner Änderung im Beobachtungszeitraum.....	36
Tabelle 12: Late-Gadolinium-Enhancement des untersuchten Kollektivs (n = 25), Einteilung nach Gruppen, Darstellung nach Änderung des LGE im Beobachtungszeitraum im Vergleich zu keiner Änderung im Beobachtungszeitraum.....	36
Tabelle 13: LVEF (ml) des untersuchten Kollektivs (n = 25), Einteilung nach Gruppen.....	37

Tabelle 14: SV (ml) des untersuchten Kollektivs (n = 25), Einteilung nach Gruppen.....	38
Tabelle 15: EDV (ml) des untersuchten Kollektivs (n = 25), Einteilung nach Gruppen.....	39
Tabelle 16: ESV (ml) des untersuchten Kollektivs (n = 25), Einteilung nach Gruppen.....	41

## 10 Literaturverzeichnis

1. A M (2020) [Annual report 2018 of the German pacemaker and defibrillator registry-part 1: cardiac pacemakers: Working group on cardiac pacemakers and cardioverter-defibrillators at IQTIG-Institute for Quality Assurance and Transparency in Healthcare]. In: *Herzschrittmachertherapie Elektrophysiologie*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33275173/>. Accessed 15 Jan 2021
2. Achenbach S, Barkhausen J, Beer M, Beerbaum P, Dill T, Eichhorn J, Fratz S, Gutberlet M, Hoffmann M, Huber A, Hunold P, Klein C, Krombach G, Kreitner K-F, Kühne T, Lotz J, Maintz D, Marholdt H, Merkle N, Messroghli D, Miller S, Paetsch I, Radke P, Steen H, Thiele H, Sarikouch S, Fischbach R (2012) Konsensusempfehlungen der DRG/DGK/DGPK zum Einsatz der Herzbildgebung mit Computertomographie und Magnetresonanztomographie. *Kardiologie* 6:105–125. doi: 10.1007/s12181-012-0417-8
3. Albouaini K, Alkarmi A, Mudawi T, Gammage MD, Wright DJ (2009) Selective site right ventricular pacing. *Heart Br Card Soc* 95:2030–2039. doi: 10.1136/hrt.2009.171835
4. Aquilina O (2006) A brief history of cardiac pacing. *Images Paediatr Cardiol* 8:17–81
5. Assomull RG, Prasad SK, Lyne J, Smith G, Burman ED, Khan M, Sheppard MN, Poole-Wilson PA, Pennell DJ (2006) Cardiovascular Magnetic Resonance, Fibrosis, and Prognosis in Dilated Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 48:1977–1985. doi: 10.1016/j.jacc.2006.07.049
6. Axel L, Lim R (2008) Clinical Cardiac MRI Techniques. In: Kwong RY, Libby P (eds) *Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging*, 1. Auflage. Humana Press, Totowa New Jersey
7. B. Schulte, A. Boldt, D. Beyer (2005) *MRT des Herzens und der Gefäße*. Springer Medizin Verlag Heidelberg, Deutschland
8. Balion C, Santaguida PL, Hill S, Worster A, McQueen M, Oremus M, McKelvie RS, Booker L, Fagbemi J, Reichert S, Raina P (2006) Testing for BNP and NT-proBNP in the Diagnosis and Prognosis of Heart Failure. Agency for Healthcare Research and Quality (US)

9. Barin ES, Jones SM, Ward DE, Camm AJ, Nathan AW (1991) The Right Ventricular Outflow Tract as an Alternative Permanent Pacing Site: Long-Term Follow-Up. *Pacing Clin Electrophysiol* 14:3–6. doi: 10.1111/j.1540-8159.1991.tb04040.x
10. Barkhausen J, Ruehm SG, Goyen M, Buck T, Laub G, Debatin JF (2001) MR Evaluation of Ventricular Function: True Fast Imaging with Steady-State Precession versus Fast Low-Angle Shot Cine MR Imaging: Feasibility Study. *Radiology* 219:264–269. doi: 10.1148/radiology.219.1.r01ap12264
11. Bernstein AD, Daubert J-C, Fletcher RD, Hayes DL, Lüderitz B, Reynolds DW, Schoenfeld MH, Sutton R (2002) The Revised NASPE/BPEG Generic Code for Antibradycardia, Adaptive-Rate, and Multisite Pacing. *Pacing Clin Electrophysiol* 25:260–264. doi: 10.1046/j.1460-9592.2002.00260.x
12. Bitar R, Leung G, Perng R, Tadros S, Moody AR, Sarrazin J, McGregor C, Christakis M, Symons S, Nelson A, Roberts TP (2006) MR pulse sequences: what every radiologist wants to know but is afraid to ask. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc* 26:513–537. doi: 10.1148/rg.262055063
13. Bolz A (2011) Herzschrittmachersysteme. In: *Medizintechnik: Verfahren – Systeme – Informationsverarbeitung*, 4. Auflage. Springer Medizin Verlag Heidelberg
14. Bovenschulte H, Schlüter-Brust K, Liebig T, Erdmann E, Eysel P, Zobel C (2012) MRI in patients with pacemakers: overview and procedural management. *Dtsch Arzteblatt Int* 109:270–275. doi: 10.3238/arztebl.2012.0270
15. Brignole M, Menozzi C, Moya A, Garcia-Civera R, Mont L, Alvarez M, Errazquin F, Beiras J, Bottoni N, Donato P, International Study on Syncope of Uncertain Etiology (ISSUE) Investigators (2001) Mechanism of syncope in patients with bundle branch block and negative electrophysiological test. *Circulation* 104:2045–2050
16. Bruder O, Erbel R, Kreitner KF (2007) Kardiomyopathie und Myokarditis. In: Thelen M, Erbel R, Kreitner KF, Barkhausen J (eds) *Bildgebende Kardiagnostik: mit MRT, CT, Echokardiographie und anderen Verfahren*, 1. Auflage. Georg Thieme Verlag KG Stuttgart
17. Burri H, Starck C, Auricchio A, Biffi M, Burri M, D’Avila A, Deharo J-C, Glikson M, Israel C, Lau C-P, Leclercq C, Love CJ, Nielsen JC, Vernoooy K,

Reviewers:, Dages N, Boveda S, Butter C, Marijon E, Braunschweig F, Mairesse GH, Gleva M, Defaye P, Zanon F, Lopez-Cabanillas N, Guerra JM, Vassilikos VP, Martins Oliveira M (2021) EHRA expert consensus statement and practical guide on optimal implantation technique for conventional pacemakers and implantable cardioverter-defibrillators: endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and the Latin-American Heart Rhythm Society (LAHRS). *Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol* 23:983–1008. doi: 10.1093/europace/euaa367

18. Burt JR, Zimmerman SL, Kamel IR, Halushka M, Bluemke DA (2014) Myocardial T1 Mapping: Techniques and Potential Applications. *RadioGraphics* 34:377–395. doi: 10.1148/rg.342125121

19. Cano O, Osca J, Sancho-Tello M-J, Sánchez JM, Ortiz V, Castro JE, Salvador A, Olagüe J (2010) Comparison of effectiveness of right ventricular septal pacing versus right ventricular apical pacing. *Am J Cardiol* 105:1426–1432. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.01.004

20. Catanzariti D, Maines M, Cemin C, Broso G, Marotta T, Vergara G (2006) Permanent direct his bundle pacing does not induce ventricular dyssynchrony unlike conventional right ventricular apical pacing. An inpatient acute comparison study. *J Interv Card Electrophysiol Int J Arrhythm Pacing* 16:81–92. doi: 10.1007/s10840-006-9033-5

21. Coppola G, La Greca C, Corrado E, Ajello L, Nogara A, Ciaramitaro G, Augugliaro S, Novo G, Novo S, Assennato P (2015) Selective pacing sites. *Minerva Cardioangiol* 63:151–160

22. Deshmukh P, Casavant DA, Romanyshyn M, Anderson K (2000) Permanent, direct His-bundle pacing: a novel approach to cardiac pacing in patients with normal His-Purkinje activation. *Circulation* 101:869–877. doi: 10.1161/01.cir.101.8.869

23. Dogangüzel S (2017) Parametrisches T1-Mapping in der kardialen MRTEinfluss von Kontrastmittel und Feldstärke. *Charité –Universitätsmedizin Berlin*

24. Dust B (2017) Schrittmacher - induzierte Kardiomyopathie: Prävalenz, Inzidenz, Prädiktoren, natürlicher Verlauf und CRT. *Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin*

25. Dweck MR, Joshi S, Murigu T, Alpendurada F, Jabbour A, Melina G, Banya W, Gulati A, Roussin I, Raza S, Prasad NA, Wage R, Quarto C, Angeloni E, Refice S, Sheppard M, Cook SA, Kilner PJ, Pennell DJ, Newby DE, Mohiaddin RH, Pepper J, Prasad SK (2011) Midwall Fibrosis Is an Independent Predictor of Mortality in Patients With Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol* 58:1271–1279. doi: 10.1016/j.jacc.2011.03.064
26. Forleo GB, Santini L, Della Rocca DG, Romano V, Papavasileiou LP, Magliano G, Sgueglia M, Romeo F (2010) Safety and efficacy of a new magnetic resonance imaging-compatible pacing system: Early results of a prospective comparison with conventional dual-chamber implant outcomes. *Heart Rhythm* 7:750–754. doi: 10.1016/j.hrthm.2010.02.020
27. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, Holmvang G, Alakija P, Cooper LT, White JA, Abdel-Aty H, Gutberlet M, Prasad S, Aletras A, Laissy J-P, Paterson I, Filipchuk NG, Kumar A, Pauschinger M, Liu P, International Consensus Group on Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis (2009) Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol* 53:1475–1487. doi: 10.1016/j.jacc.2009.02.007
28. Fröhlich JM (2014) MR-Kontrastmittel. In: Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B (eds) *Wie funktioniert MRI?*, 7. Auflage. Springer Medizin Verlag Heidelberg
29. Gimbel JR, Bailey SM, Tchou PJ, Ruggieri PM, Wilkoff BL (2005) Strategies for the safe magnetic resonance imaging of pacemaker-dependent patients. *Pacing Clin Electrophysiol PACE* 28:1041–1046. doi: 10.1111/j.1540-8159.2005.00230.x
30. Giudici MC, Karpawich PP (1999) Alternative site pacing: it's time to define terms. *Pacing Clin Electrophysiol PACE* 22:551–553
31. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, Michowitz Y, Auricchio A, Barbash IM, Barrabés JA, Boriani G, Braunschweig F, Brignole M, Burri H, Coats AJS, Deharo J-C, Delgado V, Diller G-P, Israel CW, Keren A, Knops RE, Kotecha D, Leclercq C, Merkely B, Starck C, Thylén I, Tolosana JM, ESC Scientific Document Group (2021) 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 42:3427–3520. doi: 10.1093/eurheartj/ehab364

32. Gong X, Su Y, Pan W, Cui J, Liu S, Shu X (2009) Is right ventricular outflow tract pacing superior to right ventricular apex pacing in patients with normal cardiac function? *Clin Cardiol* 32:695–699. doi: 10.1002/clc.20677
33. Greulich S, Sechtem U (2014) Möglichkeiten zur Charakterisierung kardialen Gewebes: Kardiale Entzündung und Fibrose im MRT. *Kompand Herz-Kreislauf 2014* Thieme Verlagsgruppe Stuttgart
34. Haaf P, Garg P, Messroghli DR, Broadbent DA, Greenwood JP, Plein S (2016) Cardiac T1 Mapping and Extracellular Volume (ECV) in clinical practice: a comprehensive review. *J Cardiovasc Magn Reson Off J Soc Cardiovasc Magn Reson* 18:89. doi: 10.1186/s12968-016-0308-4
35. Hillock RJ, Mond HG (2012) Pacing the right ventricular outflow tract septum: time to embrace the future. *Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol* 14:28–35. doi: 10.1093/europace/eur251
36. Hussain MA, Furuya-Kanamori L, Kaye G, Clark J, Doi SAR (2015) The Effect of Right Ventricular Apical and Nonapical Pacing on the Short- and Long-Term Changes in Left Ventricular Ejection Fraction: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized-Controlled Trials. *Pacing Clin Electrophysiol PACE* 38:1121–1136. doi: 10.1111/pace.12681
37. Iles L, Pfluger H, Phrommintikul A, Cherayath J, Aksit P, Gupta SN, Kaye DM, Taylor AJ (2008) Evaluation of diffuse myocardial fibrosis in heart failure with cardiac magnetic resonance contrast-enhanced T1 mapping. *J Am Coll Cardiol* 52:1574–1580. doi: 10.1016/j.jacc.2008.06.049
38. Israel CW (2020) His-Bündel-Stimulation. *Herzschrittmachertherapie Elektrophysiologie* 31:101–103. doi: 10.1007/s00399-020-00691-x
39. Kalin R, Stanton MS (2005) Current clinical issues for MRI scanning of pacemaker and defibrillator patients. *Pacing Clin Electrophysiol PACE* 28:326–328. doi: 10.1111/j.1540-8159.2005.50024.x
40. Karpawich PP, Justice CD, Chang CH, Gause CY, Kuhns LR (1991) Septal ventricular pacing in the immature canine heart: a new perspective. *Am Heart J* 121:827–833

41. Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J (2015) *Harrisons Innere Medizin*, 19. Auflage. Georg Thieme Verlag KG Stuttgart
42. Kawel N, Nacif M, Zavodni A, Jones J, Liu S, Sibley CT, Bluemke DA (2012) T1 mapping of the myocardium: intra-individual assessment of the effect of field strength, cardiac cycle and variation by myocardial region. *J Cardiovasc Magn Reson Off J Soc Cardiovasc Magn Reson* 14:27. doi: 10.1186/1532-429X-14-27
43. Lauterbur PC (1989) Image formation by induced local interactions. Examples employing nuclear magnetic resonance. 1973. *Clin Orthop* 3–6
44. Lemke B (2013) Indikationen zur Device-Therapie -Antibradykarde Stimulation - Einleitung. In: Fröhlig G, Carlsson J, Jung J, Koglek W, Lemke B, Markewitz A, Neuzner J (eds) *Herzschrittmacher- und Defibrillatortherapie*, 2. Auflage. Thieme Verlagsgruppe Stuttgart
45. Levine Glenn N., Gomes Antoinette S., Arai Andrew E., Bluemke David A., Flamm Scott D., Kanal Emanuel, Manning Warren J., Martin Edward T., Smith J. Michael, Wilke Norbert, Shellock Frank S. (2007) Safety of Magnetic Resonance Imaging in Patients With Cardiovascular Devices. *Circulation* 116:2878–2891. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.187256
46. Lewicka-Nowak E, Dabrowska-Kugacka A, Tybura S, Krzywińska-Stasiuk E, Wilczek R, Staniewicz J, Swiatecka G, Raczek G (2006) Right ventricular apex versus right ventricular outflow tract pacing: prospective, randomised, long-term clinical and echocardiographic evaluation. *Kardiol Pol* 64:1082–1091; discussion 1092-1093
47. Ley S, Kreitner KF (2007) Magnetresonanztomographie, Funktion. In: Thelen M, Erbel R, Kreitner KF, Barkhausen J (eds) *Bildgebende Kardiagnostik: mit MRT, CT, Echokardiographie und anderen Verfahren*, 1. Auflage. Georg Thieme Verlag KG Stuttgart
48. Lieberman R, Grenz D, Mond HG, Gammage MD (2004) Selective site pacing: defining and reaching the selected site. *Pacing Clin Electrophysiol PACE* 27:883–886. doi: 10.1111/j.1540-8159.2004.00551.x
49. Lin J-M, Lai L-P, Lin C-S, Chou N-K, Chiu C-Y, Lin J-L (2010) Left ventricular extracellular matrix remodeling in dogs with right ventricular apical pacing.

J Cardiovasc Electrophysiol 21:1142–1149. doi: 10.1111/j.1540-8167.2010.01765.x

50. Löhr H (2001) Herzschrittmacherimplantation. Chir 72:203–221. doi: 10.1007/s001040051294

51. Lotz J, Kivelitz D, Fischbach R, Beer M, Miller S (2012) Empfehlungen für den Einsatz der Computertomografie und Magnetresonanztomografie in der Herzdiagnostik. Teil 2 – Magnetresonanztomografie. RöFo - Fortschritte Auf Dem Geb Röntgenstrahlen Bildgeb Verfahr 800–814. doi: 10.1055/s-0028-1109542

52. Luechinger R, Duru F, Scheidegger MB, Boesiger P, Candinas R (2001) Force and Torque Effects of a 1.5-Tesla MRI Scanner on Cardiac Pacemakers and ICDs. Pacing Clin Electrophysiol 24:199–205. doi: 10.1046/j.1460-9592.2001.00199.x

53. Luechinger R, Duru F, Zeijlemaker VA, Scheidegger MB, Boesiger P, Candinas R (2002) Pacemaker reed switch behavior in 0.5, 1.5, and 3.0 Tesla magnetic resonance imaging units: are reed switches always closed in strong magnetic fields? Pacing Clin Electrophysiol PACE 25:1419–1423

54. Lupo P, Cappato R, Di Leo G, Secchi F, Papini GDE, Foresti S, Ali H, De Ambroggi GMG, Sorgente A, Epicoco G, Cannaò PM, Sardanelli F (2018) An eight-year prospective controlled study about the safety and diagnostic value of cardiac and non-cardiac 1.5-T MRI in patients with a conventional pacemaker or a conventional implantable cardioverter defibrillator. Eur Radiol. doi: 10.1007/s00330-017-5098-z

55. Mahnken AH, Günther RW, Krombach GA (2004) Grundlagen der linksventrikulären Funktionsanalyse mittels MRT und MSCT. RöFo - Fortschritte Auf Dem Geb Röntgenstrahlen Bildgeb Verfahr 176:1365–1379. doi: 10.1055/s-2004-813562

56. Manolis AS (2006) The deleterious consequences of right ventricular apical pacing: time to seek alternate site pacing. Pacing Clin Electrophysiol PACE 29:298–315. doi: 10.1111/j.1540-8159.2006.00338.x

57. Mansfield P (1977) Multi-planar image formation using NMR spin echoes. J Phys C Solid State Phys 10:L55–L58. doi: 10.1088/0022-3719/10/3/004

58. Messroghli DR, Greiser A, Fröhlich M, Dietz R, Schulz-Menger J (2007) Optimization and validation of a fully-integrated pulse sequence for modified look-locker inversion-recovery (MOLLI) T1 mapping of the heart. J Magn Reson Imaging

JMRI 26:1081–1086. doi: 10.1002/jmri.21119

59. Messroghli DR, Walters K, Plein S, Sparrow P, Friedrich MG, Ridgway JP, Sivananthan MU (2007) Myocardial T1 mapping: application to patients with acute and chronic myocardial infarction. *Magn Reson Med* 58:34–40. doi: 10.1002/mrm.21272

60. Møgelvang J, Lindvig K, Søndergaard L, Saunamäki K, Henriksen O (1993) Reproducibility of cardiac volume measurements including left ventricular mass determined by MRI. *Clin Physiol* 13:587–597. doi: 10.1111/j.1475-097X.1993.tb00474.x

61. Mond HG, Hillock RJ, Stevenson IH, McGavigan AD (2007) The right ventricular outflow tract: the road to septal pacing. *Pacing Clin Electrophysiol PACE* 30:482–491. doi: 10.1111/j.1540-8159.2007.00697.x

62. Muto C, Ottaviano L, Canciello M, Carreras G, Calvanese R, Ascione L, Iengo R, Accadia M, Celentano E, Tuccillo B (2007) Effect of Pacing the Right Ventricular Mid-Septum Tract in Patients with Permanent Atrial Fibrillation and Low Ejection Fraction. *J Cardiovasc Electrophysiol* 18:1032–1036. doi: 10.1111/j.1540-8167.2007.00914.x

63. Naehle CP, Kreuz J, Strach K, Schwab JO, Pingel S, Luechinger R, Fimmers R, Schild H, Thomas D (2011) Safety, feasibility, and diagnostic value of cardiac magnetic resonance imaging in patients with cardiac pacemakers and implantable cardioverters/defibrillators at 1.5 T. *Am Heart J* 161:1096–1105. doi: 10.1016/j.ahj.2011.03.007

64. Nagel E, Al-Saadi N, Fleck E (2000) Cardiovascular Magnetic Resonance: Myocardial Perfusion. *Herz* 25:409–416. doi: 10.1007/s000590050033

65. Nanz D (2014) Kardiovaskuläre Bildgebung. In: Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B (eds) *Wie funktioniert MRI?*, 7. Auflage. Springer Medizin Verlag Heidelberg, p 90 + 91

66. Nassenstein K (2007) Magnetresonanztomographie, Untersuchungsplanung. In: Thelen M, Erbel R, Kreitner KF, Barkhausen J (eds) *Bildgebende Kardiagnostik: mit MRT, CT, Echokardiographie und anderen Verfahren*, 1. Auflage. Georg Thieme Verlag KG Stuttgart

67. Pennell DJ, Sechtem UP, Higgins CB, Manning WJ, Pohost GM, Rademakers FE, van Rossum AC, Shaw LJ, Yucel EK, European Society of cardiology, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (2004) Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR): Consensus Panel report. *J Cardiovasc Magn Reson Off J Soc Cardiovasc Magn Reson* 6:727–765
68. Peschar M, Swart H de, Michels KJ, Reneman RS, Prinzen FW (2003) Left ventricular septal and apex pacing for optimal pump function in canine hearts. *J Am Coll Cardiol* 41:1218–1226. doi: 10.1016/S0735-1097(03)00091-3
69. Renz-Polster H (2013) *Basislehrbuch: Innere Medizin, 5. Auflage*. Urban & Fischer München
70. Ridgway JP (2010) Cardiovascular magnetic resonance physics for clinicians: part I. *J Cardiovasc Magn Reson Off J Soc Cardiovasc Magn Reson* 12:71. doi: 10.1186/1532-429X-12-71
71. Roguin A, Schwitter J, Vahlhaus C, Lombardi M, Brugada J, Vardas P, Auricchio A, Priori S, Sommer T (2008) Magnetic resonance imaging in individuals with cardiovascular implantable electronic devices. *Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol* 10:336–346. doi: 10.1093/europace/eun021
72. Rosenqvist M, Isaaz K, Botvinick EH, Dae MW, Cockrell J, Abbott JA, Schiller NB, Griffin JC (1991) Relative importance of activation sequence compared to atrioventricular synchrony in left ventricular function. *Am J Cardiol* 67:148–156
73. Rosso R, Medi C, Teh AW, Hung TT, Feldman A, Lee G, Mond HG (2010) Right Ventricular Septal Pacing: A Comparative Study of Outflow Tract and Mid Ventricular Sites. *Pacing Clin Electrophysiol* 33:1169–1173. doi: 10.1111/j.1540-8159.2010.02836.x
74. Sakuma H, Kawada N, Kubo H, Nishide Y, Takano K, Kato N, Takeda K (2001) Effect of breath holding on blood flow measurement using fast velocity encoded cine MRI. *Magn Reson Med* 45:346–348. doi: 10.1002/1522-2594(200102)45:2<346::AID-MRM1044>3.0.CO;2-I
75. Schaefer DJ (2001) Health effects and safety of radiofrequency power deposition associated with magnetic resonance procedures. In: Shellock FG (ed)

Magnetic Resonance Procedures: Health Effects and Safety. CRC Press, Boca Raton Florida

76. Schwegler, J, Lucius, R (2011) *Der Mensch - Anatomie und Physiologie*, 5. Auflage. Thieme Verlagsgruppe, Stuttgart

77. Semelka RC, Tomei E, Wagner S, Mayo J, Kondo C, Suzuki J, Caputo GR, Higgins CB (1990) Normal left ventricular dimensions and function: interstudy reproducibility of measurements with cine MR imaging. *Radiology* 174:763–768. doi: 10.1148/radiology.174.3.2305059

78. Shimony A, Eisenberg MJ, Filion KB, Amit G (2012) Beneficial effects of right ventricular non-apical vs. apical pacing: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol* 14:81–91. doi: 10.1093/europace/eur240

79. Singh H, Patel CD, Sharma G, Naik N (2015) Comparison of left ventricular systolic function and mechanical dyssynchrony using equilibrium radionuclide angiography in patients with right ventricular outflow tract versus right ventricular apical pacing: A prospective single-center study. *J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol* 22:903–911. doi: 10.1007/s12350-014-0033-z

80. Sommer T, Bauer W, Fischbach K, Kolb C, Luechinger R, Wiegand U, Lotz J, Eitel I, Gutberlet M, Thiele H, Schild HH, Kelm M, Quick HH, Schulz-Menger J, Barkhausen J, Bänsch D (2017) MR Imaging in Patients with Cardiac Pacemakers and Implantable Cardioverter Defibrillators. *ROFO Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearmed* 189:204–217. doi: 10.1055/s-0043-102029

81. Sommer T, Naehle CP, Yang A, Zeijlemaker V, Hackenbroch M, Schmiedel A, Meyer C, Strach K, Skowasch D, Vahlhaus C, Litt H, Schild H (2006) Strategy for safe performance of extrathoracic magnetic resonance imaging at 1.5 tesla in the presence of cardiac pacemakers in non-pacemaker-dependent patients: a prospective study with 115 examinations. *Circulation* 114:1285–1292. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.597013

82. Sommer T, Vahlhaus C, Lauck G, von Smekal A, Reinke M, Hofer U, Block W, Träber F, Schneider C, Gieseke J, Jung W, Schild H (2000) MR imaging and cardiac pacemakers: in-vitro evaluation and in-vivo studies in 51 patients at 0.5 T.

Radiology 215:869–879. doi: 10.1148/radiology.215.3.r00jn08869

83. Sun Y, Weber KT (1998) Cardiac remodelling by fibrous tissue: role of local factors and circulating hormones. *Ann Med* 30 Suppl 1:3–8

84. Sundaram S, Vijayaraman P (2020) Left bundle branch pacing. *Herzschrittmachertherapie Elektrophysiologie* 31:124–134. doi: 10.1007/s00399-020-00694-8

85. Sweeney MO, Prinzen FW (2006) A new paradigm for physiologic ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 47:282–288. doi: 10.1016/j.jacc.2005.09.029

86. Thambo J-B, Bordachar P, Garrigue S, Lafitte S, Sanders P, Reuter S, Girardot R, Crepin D, Reant P, Roudaut R, Jaïs P, Haïssaguerre M, Clementy J, Jimenez M (2004) Detrimental ventricular remodeling in patients with congenital complete heart block and chronic right ventricular apical pacing. *Circulation* 110:3766–3772. doi: 10.1161/01.CIR.0000150336.86033.8D

87. Tops LF, Schalij MJ, Holman ER, van Erven L, van der Wall EE, Bax JJ (2006) Right ventricular pacing can induce ventricular dyssynchrony in patients with atrial fibrillation after atrioventricular node ablation. *J Am Coll Cardiol* 48:1642–1648. doi: 10.1016/j.jacc.2006.05.072

88. Trappe H-J, Schuster H-P (2017) EKG-Kurs für Isabel, 7. Auflage. Thieme Verlagsgruppe, Stuttgart

89. Tse HF, Yu C, Wong KK, Tsang V, Leung YL, Ho WY, Lau CP (2002) Functional abnormalities in patients with permanent right ventricular pacing: the effect of sites of electrical stimulation. *J Am Coll Cardiol* 40:1451–1458

90. Usyk TP, McCulloch AD (2003) Relationship between regional shortening and asynchronous electrical activation in a three-dimensional model of ventricular electromechanics. *J Cardiovasc Electrophysiol* 14:S196-202

91. Vardas P, Auricchio A, Blanc J-J, Daubert J-C, Drexler H, Ector H, Gasparini M, Linde C, Morgado F, Oto A, Sutton R, Trusz-Gluza M, Vahanian A, Camm J, Caterina RD, Dean V, Dickstein K, Funck-Brentano C, Filippatos G, Hellems I, Kristensen S, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano J, Priori S, Blomström-Lundqvist C, Brignole M, Terradellas J, Castellano P, Cleland J, Farre J, Fromer M, Heuzey J-YL, Lip G, Merino J, Montenero A, Ritter P,

Schalij M, Stellbrink C (2007) † Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 28:2256–2295

92. Vetta F, Marinaccio L, Vetta G (2020) Alternative sites of ventricular pacing: His bundle pacing. *Monaldi Arch Chest Dis Arch Monaldi Mal Torace* 90. doi: 10.4081/monaldi.2020.1251

93. Weishaupt D (2014) Spins und das Magnetresonanz-Phänomen. In: Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B (eds) *Wie funktioniert MRI?*, 7. Auflage. Springer Medizin Verlag Heidelberg

94. Weishaupt D (2014) Relaxation. In: Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B (eds) *Wie funktioniert MRI?*, 7. Auflage. Springer Medizin Verlag Heidelberg

95. Weishaupt D (2014) Bildkontrast. In: Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B (eds) *Wie funktioniert MRI?*, 7. Auflage. Springer Medizin Verlag Heidelberg

96. Weishaupt D (2014) Basis-Pulssequenzen. In: Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B (eds) *Wie funktioniert MRI?*, 7. Auflage. Springer Medizin Verlag Heidelberg

97. Winkhardt M (2017) *Das Herzkatheterlabor*, 3. Auflage. Springer Berlin Heidelberg

98. Yusu S, Mera H, Hoshida K, Miyakoshi M, Miwa Y, Tsukada T, Yoshino H, Ikeda T (2012) Selective site pacing from the right ventricular mid-septum. Follow-up of lead performance and procedure technique. *Int Heart J* 53:113–116

99. Zanon F, Bacchiega E, Rampin L, Aggio S, Baracca E, Pastore G, Marotta T, Corbucci G, Roncon L, Rubello D, Prinzen FW (2008) Direct His bundle pacing preserves coronary perfusion compared with right ventricular apical pacing: a prospective, cross-over mid-term study. *Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol* 10:580–587. doi: 10.1093/europace/eun089

100. Zanon F, Baracca E, Aggio S, Pastore G, Boaretto G, Cardano P, Marotta T, Rigatelli G, Galasso M, Carraro M, Zonzin P (2006) A Feasible Approach for Direct His-Bundle Pacing Using a New Steerable Catheter to Facilitate Precise Lead Placement. *J Cardiovasc Electrophysiol* 17:29–33. doi: 10.1111/j.1540-

8167.2005.00285.x

101. Zile MR, Blaustein AS, Shimizu G, Gaasch WH (1987) Right ventricular pacing reduces the rate of left ventricular relaxation and filling. *J Am Coll Cardiol* 10:702–709. doi: 10.1016/S0735-1097(87)80215-2

102. ProMRI. <https://www.biotronik.com/de-de/products/promri>. Accessed 15 Jan 2021

# 11 Anhang

## 11.1 Einverständniserklärung

Teilnehmer-Name:

Geburtsdatum:

Teilnehmer-Nr:

### **Auswirkungen von apikaler und hochseptaler Stimulation im rechten Ventrikel auf Perfusion, Fibrosierung und Funktion.**

#### **Evaluation mittels Magnetresonanztomographie**

#### **AUFKLÄRUNG UND EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG**

Liebe Patientin / lieber Patient,

Ihr Arzt hat Ihnen erklärt, dass aufgrund eines zu langsamen Herzschlages die Notwendigkeit zur Implantation eines 2-Kammer-Herzschrittmachers besteht. Der erste Herzschrittmacher wurde vor 50 Jahren zur Behandlung von langsamen Herzrhythmusstörungen beim Menschen eingesetzt. Seither wurde diese Technik stetig weiterentwickelt. Die Aggregate (Herzschrittmacher) wurden kleiner und leistungsfähiger und auch die Sonden/Kabel (Verbindung zwischen Herzschrittmacher und Herz) wurden dünner sowie langlebiger und können heute über eine Vene zum Herzen vorgebracht werden. Die Fixierung im Bereich des Herzmuskels wurde ebenfalls weiterentwickelt, sodass es heute dank einer „aktiven“-Fixierung möglich ist, die Sonde nahezu beliebig im rechten Vorhof oder in der Herzkammer zu platzieren. Es wurden immer komplexere Programmierungen/Einstellungen möglich, die die Herzschrittmacherstimulation immer natürlicher werden ließen.

Bis vor ca. 2 Jahren konnten bei Patienten mit einem implantierten Herzschrittmacher keine Kernspinnuntersuchungen/MRT (Magnetresonanztomographien) durchgeführt werden. Kernspinnuntersuchungen können ein Herzschrittmacher-System aufgrund des angewandten, starken elektromagnetischen Feldes schädigen bzw. funktionsunfähig machen oder aber Herzrhythmusstörungen auslösen. Diese Schädigung kann sowohl im Aggregat selbst als auch im Bereich der Sonden und letztlich im Bereich des Kontaktes der Sonden mit dem Herzen auftreten.

Vor einigen Jahren wurde ein Herzschrittmachersystem, bestehend aus speziellen Sonden und einem eigenen hierfür modifizierten Aggregat, entwickelt. Dieses ist in der Lage, die bei einer Kernspinnuntersuchung auftretenden elektromagnetischen Felder unbeschadet zu überstehen.

Ein solches System ist aktuell von 3 Herstellern auf dem Markt verfügbar (2 mit einer Zulassung für den gesamten Körper, 1 mit einer Ausschlusszone im Bereich des Brustkorbes). Diese Systeme haben inzwischen alle Zulassungsstudien beendet und sind mit einem CE-Siegel (Europäische TÜV-Zulassung) versehen.

Ein wichtiger Punkt für die Funktion eines Herzschrittmachersystems ist die Sondenpositionierung am Herzen. Die meisten Herzschrittmacher verfügen über eine Sonde im Herzvorhof sowie über eine zweite in der rechten Herzkammer (rechter Ventrikel). Über die optimale Positionierung der Kammersonde besteht seit vielen Jahren Unklarheit. Es gibt Daten, die zeigen, dass es Vorteile für eine Stimulation aus dem Ausflusstrakt der rechten Herzkammer gibt, jedoch ebenso Studien, welche eine Stimulation aus der Spitze der rechten Herzkammer favorisieren.

Es werden in diesem Zusammenhang Unterschiede bzgl. der Fibrosierung (Einlagerung von Bindegewebe), der Perfusion (Durchblutung) und der Kontraktionsabfolge der Herzkammer bzw. Herzkammererregung beschrieben.

Bisher konnten diese Befunde nur per Ultraschall, Gewebeentnahme oder invasivem Kathetermessverfahren erhoben werden.

Mit den neuen, für die Kernspinuntersuchung zugelassenen Systemen kann dies nun erstmals nicht invasiv (ohne Katheteruntersuchung) erfolgen.

Wir möchten Sie bitten, an der im Folgenden beschriebenen Studie teilzunehmen. Diese Teilnahme ist freiwillig und kann jederzeit von Ihnen widerrufen werden.

Studienziele: Das Ziel der Studie ist es, die neuen Möglichkeiten der Bildgebung und Funktionsanalyse per Kernspintomographie des Herzens bei Patienten mit implantierten Herzschrittmachern zu nutzen und neue Erkenntnisse zur Funktionalität und zu strukturellen Veränderungen nach Herzschrittmacherimplantation und Stimulation zu erlangen. Des Weiteren sollen mögliche Unterschiede zwischen der Sondenpositionierung im rechtsventrikulären Apex (Herzspitze) und einer Positionierung im rechtsventrikulären Ausflusstrakt dargestellt werden.

Implantierte Herzschrittmachersysteme: Es werden für diese Studie nur die modernsten und MRT-tauglichen und für eine ganzkörper MRT-Untersuchung zugelassenen Herzschrittmachersysteme der Firmen St. Jude Medical oder Medtronic implantiert/eingesetzt. Diese haben ein CE-Zeichen (eine TÜV-Zulassung) und werden teils auch außerhalb von Studien implantiert. Es werden nur 2-Kammer-Herzschrittmacher-Systeme auf dem Boden der aktuell gültigen Leitlinien der Deutschen und Europäischen Gesellschaft für Kardiologie implantiert.

Studienablauf: Die Teilnahme an der Studie bedeutet für Sie, dass vor Implantation sowie 9 Monate nach der Implantation zusätzliche Kernspinuntersuchungen durchgeführt werden, während der Sie unter ständiger Kontrolle sein werden. Eine Kernspinuntersuchung basiert auf den unterschiedlichen Eigenschaften der verschiedenen Gewebe und Flüssigkeiten in unseren Körpern in einem magnetischen Feld und arbeitet ohne Röntgenstrahlen. Bisher konnte keine

schädliche Beeinflussung dieses Magnetfeldes auf den menschlichen Körper beobachtet werden. Die Kernspintomographie ist ein im medizinischen Alltag in nahezu allen Fachbereichen routinemäßig und häufig eingesetztes Verfahren. Die in dieser Studie durchgeführten Untersuchungen dauern ca. 30 Minuten.

Die an der Studie teilnehmenden Patienten werden bzgl. der angestrebten Sondenposition in der rechten Herzkammer randomisiert (d. h. zufällig aufgeteilt) auf eine rechtsventrikuläre spitzennahe oder eine Position im Ausflusstrakt der rechten Herzkammer. Die Verlaufskontrollen beinhalten, abgesehen von den o. g. Kernspinuntersuchungen (vor Implantation und nach 9 Monaten), eine zusätzliche Blutentnahme 9 Monate nach Implantation.

Kontaktpersonen: Falls Sie zu irgendeinem Zeitpunkt Probleme mit oder Fragen zu der Studie haben, setzen Sie sich bitte mit einem der folgenden Ärzte in Verbindung:

**Prof. Dr. T. Neumann**

**Dr. Jörn Schmitt**

**Dr. Damir Erkapic**

**Klinikum der Justus-Liebig-Universität Gießen**

**Medizinische Klinik I / Kardiologie**

**Klinikstrasse 33**

**35391 Gießen**

### **Einverständnis**

Ich habe die obigen Informationen gründlich gelesen und zur Studie „Auswirkungen von apikaler und hochseptaler Stimulation im rechten Ventrikel auf Perfusion, Fibrosierung und Funktion.

Evaluation mittels Magnetresonanztomographie“ alle Fragen gestellt, die ich hatte.

Durch Unterschreiben dieses Formblatts gebe ich mein Einverständnis, an der Studie teilzunehmen, und gestatte die anonymisierte Auswertung und Publikation meiner Daten.

Name des Patienten / der Patientin: \_\_\_\_\_

Unterschrift:

\_\_\_\_\_

Datum: \_\_\_\_\_

Unterschrift Prüfarzt:

\_\_\_\_\_

Datum: \_\_\_\_\_

## Datenschutz:

Mir ist bekannt, dass bei dieser klinischen Prüfung personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde über mich, erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Angaben über meine Gesundheit erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der klinischen Prüfung folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, das heißt, ohne die nachfolgende Einwilligung kann ich nicht an der klinischen Prüfung teilnehmen.

1. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser klinischen Prüfung personenbezogene Daten, insbesondere Angaben über meine Gesundheit, über mich erhoben und in Papierform sowie auf elektronischen Datenträgern in der Medizinischen Klinik I, Kardiologie/Elektrophysiologie; Klinikum der Justus-Liebig-Universität Gießen aufgezeichnet werden. Soweit erforderlich, dürfen die erhobenen Daten pseudonymisiert (verschlüsselt) weitergegeben werden im Falle unerwünschter Ereignisse: an die zuständige Landesbehörde.

2. Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte des Auftraggebers sowie die zuständigen Überwachungsbehörden in meine beim Prüfarzt vorhandenen personenbezogenen Daten, insbesondere meine Gesundheitsdaten, Einsicht nehmen, soweit dies für die Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich den Prüfarzt von der ärztlichen Schweigepflicht.

3. Ich bin darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit die Teilnahme an der klinischen Prüfung beenden kann. Beim Widerruf meiner Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, habe ich das Recht, die Löschung aller meiner bis dahin gespeicherten personenbezogenen Daten zu verlangen.

4. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Daten nach Beendigung oder Abbruch der Prüfung mindestens zehn Jahre aufbewahrt werden. Danach werden meine personenbezogenen Daten gelöscht, soweit nicht gesetzliche, satzungsmäßige oder vertragliche Aufbewahrungsfristen entgegenstehen.

5. Ich bin damit einverstanden, dass mein Hausarzt  
.....

Name

über meine Teilnahme an der klinischen Prüfung informiert wird (falls nicht gewünscht, bitte streichen).

## 11.2 Ethikvotum



Ethik-Kommission, Gaffkyst. 11c, D-35385 Gießen

Dr. J. Schmitt  
Med, Klinik I / Kardiologie  
Klinikstr. 33  
35385 Gießen

**ETHIK-KOMMISSION  
am Fachbereich Medizin  
Vorsitz: Prof. H. Tillmanns**

Gaffkyst. 11c  
D-35385 Gießen  
Tel.: (0641)99-42470 / 47660  
ethik.kommission@pharma.med.uni-giessen.de

Gießen, 10. Mai 2012  
Dr. Kr./erb

AZ.: 43/12

**Titel:** *Auswirkungen von apikaler und hochseptaler Stimulation im rechten Ventrikel auf Perfusion, Fibrosierung und Funktion. Evaluation mittels Magnet-Resonanz-Tomographie.*

**Sitzung am 08.03.2012**

Sehr geehrte(r) Antragsteller/Antragstellerin,

*Liebe Kerri Schmitt,*

wir bedanken uns für die Vorstellung Ihres Forschungsprojektes. Im Folgenden erhalten Sie das Votum der Gießener Ethik-Kommission am Fachbereich Medizin zur oben genannten Studie:

Es handelt sich um eine Erstbegutachtung für den Leiter der Klinischen Prüfung (LKP)   
Es handelt sich um eine Anschlussbegutachtung

Eingesandte Unterlagen:

- Formalisierter Antrag
- Ausführliche Darstellung des Vorhabens (Studienprotokoll)
- Patienteninformation und Einwilligungserklärung
- Abteilungsleiterhaftpflicht

Der Antrag wurde unter ethischen, medizinisch-wissenschaftlichen und rechtlichen Gesichtspunkten geprüft. Soweit betreffend, wurde **das auf Seite 2 wiedergegebene Protokoll** unter Berücksichtigung des Good Clinical Practice for Trials on Medicinal Products in the European Community (ICH-GCP) erstellt. Es bezieht sich auf die vorgelegte Fassung des Antrags.

Forderungen der Ethik-Kommission, soweit darin aufgeführt, wurden inzwischen erfüllt.

Sie stimmt dem Vorhaben zu.

Sie stimmt dem Vorhaben unter Auflagen zu (siehe S. 2).

Sie stimmt dem Vorhaben nicht zu (siehe S. 2).

Die Ethik-Kommission erwartet, dass ihr bis *31.12.14* ohne Aufforderung ein kurzer Bericht auf beigefügtem (roten) Formblatt übermittelt wird. Er soll mitteilen, ob das Ziel der Studie erreicht wurde, ob ethische, medizinisch-wissenschaftliche oder rechtliche Probleme aufgetreten sind, und ob das Ergebnis publiziert ist/wird. Unabhängig davon ist die Ethik-Kommission über alle Änderungen des Prüfplans zu unterrichten. Ihr sind alle schweren unerwünschten Wirkungen mitzuteilen, soweit sie im Bereich der Zuständigkeit dieser Ethik-Kommission aufgetreten sind. Bei überregionalen Studien sind sie auch dem LKP mitzuteilen.

Die ärztliche und juristische Verantwortung des Leiters der klinischen Prüfung und der an der Prüfung teilnehmenden Ärzte bleibt entsprechend der Beratungsfunktion der Ethik-Kommission durch unsere Stellungnahme unberührt.

### Auszug aus dem Protokoll der Kommissionsitzung vom 08.03.2012:

Herr Dr. med. Jörn Schmitt trägt vor. Hintergrund: Die Herzschrittmacher-Therapie ist seit 50 Jahren nicht mehr aus der Behandlung bradykarder Herzrhythmusstörungen wegzudenken. Seither wurden die Aggregate stetig weiterentwickelt, sie wurden von einem reinen ventrikulären „demand“-Schrittmacher zu komplexen 2-Kammer-Schrittmachern mit Algorithmen zur Frequenzanpassung, Optimierung der atrio-ventrikulären Überleitung und Vermeidung rechtsventrikulärer Stimulation, zur Erkennung und Überstimulation atrialer Tachykardien sowie vielfältigen Speicher- und Überwachungsmechanismen weiterentwickelt. Einer der letzten Entwicklungsschritte war die Einführung MRT-kompatibler Herzschrittmacher-Systeme. Diese Systeme bestehen aus speziell hierfür entwickelten Sonden und hierzu passenden Schrittmacher-Aggregaten mit veränderten Eingangsfeldern, sowie magnetneutralen Materialien. Bis zur Einführung dieser Systeme war es nur bei vitaler Indikation möglich bzw. medizinisch vertretbar, Magnetresonanztomographie (MRT)-Untersuchungen bei Patienten mit implantiertem Herzschrittmacher durchzuführen. Das Risiko besteht bei den herkömmlichen Systemen in den Interaktionen mit den statischen und schwingenden Magnetfeldern während der Untersuchung. Hierbei kommt es zu mechanischen Effekten wie Zug oder Schluss des „reed-switches“, sowie einer nicht vorhersehbaren Reaktion der Frequenzanpassung, zu Erwärmungen im Bereich der Sondenspitze, zu einer Reprogrammierung des Gerätes, zu Unter- oder Oversensing oder auch zur Induktion von Arrhythmien. Aktuell gibt es von drei Herstellern für MRT-Untersuchungen zugelassene Herzschrittmachersysteme, von Medtronic und St. Jude Medical mit einer Zulassung ohne Ausschluss bestimmter Körperregionen bei 1,5-Tesla-Scannern, sowie von Biotronik mit einer Zulassung für 1,5-Tesla-Scanner, jedoch mit Aussparung in der Zulassung für thorakale MRT-Untersuchungen. Die Systeme von Medtronic und St. Jude Medical ermöglichen nun erstmals eine Darstellung des Herzens mit der Magnetresonanztomographie (MRT) bei Patienten mit implantiertem Herzschrittmacher und somit eine nicht-invasive Evaluierung von Kontraktion, Perfusion, struktureller Beschaffenheit/Fibrosierung und myokardialer Reaktion auf die Sondenimplantation. Auch lässt sich nun dreidimensional inklusive der Darstellung der kardialen Strukturen die „echte“ Sondenposition im Vergleich zur Positionierung unter Durchleuchtung beurteilen. – Im Bereich der Sonden gab es ebenfalls eine Reihe von Entwicklungen; die Einführung sog. aktiv fixierter Elektroden (Schraubmechanismus zur Verankerung im Myokard) ermöglicht eine nahezu freie Wahl der Sondenpositionierung („selective site pacing“). Seither besteht Unklarheit über die beste Sondenpositionierung in Bezug auf Sicherheit und Stabilität, aber auch bezüglich des Einflusses auf den Kontraktionsablauf des Herzens unter Stimulation bzw. auf das hiermit (oder durch die Sonde selbst) hervorgerufene Remodeling. Hierbei sind 2 Positionen die scheinbar interessantesten: 1) Der rechtsventrikuläre Apex mit der einfachsten Erreichbarkeit und daher die „klassische“ Position mit nachgewiesener negativer Beeinflussung der Kontraktilität (zumindest bei bereits bestehender Einschränkung der Pumpfunktion), einer deutlichen (post mortem patho-anatomisch nachgewiesenen) Fibrosierung, sowie mit einer Perfusionseinschränkung [intrakoronare FFR (fractional flow reserve)-Messung]; 2) der rechtsventrikuläre Ausflusstrakt bzw. das hohe Septum mit einer physiologischeren elektrischen Aktivierung des Herzens und einem harmonischeren Kontraktionsablauf, jedoch mit fehlendem Nachweis einer Langzeit-Überlegenheit. –

Ziel dieser Studie ist der Vergleich der beiden oben beschriebenen Sondenpositionen bezüglich der links- und rechtsventrikulären Pumpfunktion, der Perfusion, der Fibrosierung und des strukturellen Remodelings, sowie der Validierung der unter Durchleuchtung angestrebten Sondenposition mit der MRT-Technik. Die Studie ist als Machbarkeitsstudie (feasibility study) und zur Argumentation sowie zur Fallzahlabstimmung (Power) einer geplanten multizentrischen Folgestudie anzusehen. Verglichen werden sollen: 1) Die Perfusion, 2) der strukturelle Remodeling-/Fibrosierungsindex, 3) die Synchronie/Asynchronie, 4) die linksventrikuläre Ejektionsfraktion sowie 5) Größenparameter vor 2-Kammer-Schrittmacher-Implantation sowie 9 Monate nach Implantation unter rechtsventrikulärer Stimulation. Die Synchronie bzw. Asynchronie sollen mittels einer neuen (für die MRT) speckle tracking-Software untersucht und Unterschiede zwischen den beiden Gruppen analysiert werden. Größenparameter sollen als indirekte/Surrogat-Parameter für eine Herzinsuffizienz erfasst und ausgewertet werden. Desweiteren soll eine Validierung bezüglich der angestrebten und radiologisch in 2 Ebenen während der Implantation angestrebten Zielposition mit der dreidimensionalen Darstellung in der Magnetresonanztomographie durchgeführt werden.

Bei dem Vorhaben handelt es sich um eine monozentrische, offen randomisierte, rein deskriptive Durchführbarkeitsstudie (Vergleich zweier Stimulationsorte). Leiter der klinischen Studie ist Prof. Dr. med. Thomas Neumann, Medizinische Klinik I, Abteilung Kardiologie/Angiologie, UKGM, Standort Gießen (Abteilungsleiter: Prof. Dr. med. Christian W. Hamm). Hiesige Prüfarzte sind Dr. med. Jörn Schmitt, Dr. med. Andreas Rolf, Dr. med. Damir Erkapic, Dr. med. Johannes Rixe, Lal Kurian, Frau Dr. med. Astrid Most, Prof. Dr. med. Andreas Böning, Dr. med. A. Kunold, Frau Prof. Dr. med. Gabriele A. Krombach und Dr. med. Christian Schneider. An diesem Projekt sind folgende Gießener Institutionen

beteiligt: 1) Die Medizinische Klinik I, Abteilung Kardiologie/Angiologie (Abteilungsleiter: Prof. Dr. med. Christian W. Hamm), 2) die Klinik für Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie (Abteilungsleiter: Prof. Dr. med. Andreas Böning) und 3) die Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie (Abteilungsleiterin: Frau Prof. Dr. med. Gabriele A. Krombach), UKGM, Standort Gießen. Die biometrische Bearbeitung erfolgt durch Dr. med. Alexander Berkowitsch, Kerckhoff-Forschungsgesellschaft, Bad Nauheim. Die Studie ist Investigator-initiiert; es ist finanzielle Unterstützung bei den Firmen St. Jude Medical, Boston Scientific und Medtronic beantragt. Die Studie sollte am 01.03.2012 beginnen, sie wird voraussichtlich bis zum 01.09.2013 dauern. Insgesamt sollen 50 Patienten beiderlei Geschlechts (Alter: 18 bis 80 Jahre, stationär) in die Studie eingeschlossen werden. Einschlusskriterien sind: 1) Indikation zur 2-Kammer-Herzschrittmacher-Implantation nach den Leitlinien der Deutschen bzw. Europäischen Gesellschaft für Kardiologie; 2) zu erwartender hoher ( $\geq 80\%$ ) ventrikulärer Stimulationsanteil; 3) Nachsorge für mindestens 1 Jahr am UKGM, Standort Gießen; 4) Alter 18 bis 80 Jahre; 5) schriftliches Patienteneinverständnis. Ausschlusskriterien sind: 1) Patienten mit permanentem Vorhofflimmern; 2) Schwangerschaft; 3) Patienten mit einer Kontraindikation für eine MRT-Untersuchung; 4) Patienten mit einer Indikation für eine CRT (kardiale Resynchronisation) oder eine ICD (Defibrillator)-Therapie. Hauptzielkriterien sind: 1) Ventrikuläre Asynchronie unter Stimulation, 2) Remodeling nach Schrittmacher-Implantation und 3) Veränderung der Perfusion. Nebenzielkriterien sind 1) Bildqualität, 2) morphologische Veränderungen, 3) Sicherheit, 4) Validierung der Sondenposition dreidimensional, 5) EKG (QRS-Breite), 6) Herzinsuffizienzmarker [BNP (brain natriuretic peptide), 6-Minuten-Gehtest, NYHA-Klassifikation], 7) atriale Tachykardie (AT)/Vorhofflimmern (AF)-Episoden (Anzahl und Dauer).

In der Diskussion geht Herr Dr. Jörn Schmitt zunächst auf die neuesten Entwicklungen der Herzschrittmachertherapie ein. Er berichtet, dass einer der letzten Entwicklungsschritte die Einführung MRT-kompatibler Schrittmachersysteme gewesen sei, und im Bereich der Sondenentwicklung seien insbesondere die in den 90er Jahren eingeführten sog. aktiv fixierten Elektroden (Schraubenelektroden) zur Verankerung im Myokard zu erwähnen. In den letzten Jahren habe sich herausgestellt, dass die kontinuierliche rechtsventrikuläre Stimulation bei Positionierung der Ventrikel Elektrode im Apex, die „klassische Position“, mit einer allmählichen Abnahme der Kontraktionskraft des Herzmuskels einhergehe; diesem Phänomen lägen eine deutliche Fibrosierung sowie eine Einschränkung der Perfusion des Ventrikelmyokards zugrunde. Er betont, dass die Datenlage klar dafür spreche, dass die apikale Stimulation bei kontinuierlicher rechtsventrikulärer Stimulation sich schlecht auf die Pumpfunktion des rechtsventrikulären Myokards auswirke. Da seit der Einführung der Schraubenelektroden die Möglichkeit eines „selective site-Pacings“ (einer nahezu freien Wahl der Sondenpositionierung) bestehe, werde jetzt aufgrund der positiven Ergebnisse von Akutmessungen angenommen, dass der rechtsventrikuläre Ausflusstrakt bzw. das hohe Septum interventriculare mit einer der physiologischen Erregungsleitung ähnlicheren elektrischen Aktivierung des Herzens einen besseren Stimulationsort darstellen würden als der Apex des rechten Ventrikels. Allerdings fehle derzeit noch der Nachweis eines Mortalitätsvorteils der hochseptalen Stimulation. In der geplanten Studie würden Patienten mit leitlinienentsprechender Indikation einer Schrittmacherimplantation im Verhältnis 1:1 auf eine rechtsventrikulär-apikale und eine rechtsventrikulär-hochseptale/rechtsventrikulärer Ausflusstrakt- Sondenposition randomisiert. Die Randomisierung erfolge über eine pseudo-randomisierte Computerliste, die durch Mischen verschieden großer Blöcke erreicht werde; je Gruppe sei der Einschluss von 20 Patienten vorgesehen. Bei den Patienten würde vor der Schrittmacher-Implantation eine kardiale Magnetresonanztomographie (MRT) durchgeführt, wobei die linksventrikuläre Ejektionsfraktion, das Auftreten einer ventrikulären Synchronie bzw. Asynchronie, der Grad der Fibrosierung des Myokards, Größenparameter und die Myokardperfusion erfasst würden. Eine zweite kardiale MRT-Untersuchung werde mit identischem Untersuchungsablauf und Parametern frühestens nach einem Zeitintervall von 9 Monaten nach Implantation/Einheilung der Sonden durchgeführt. Herr Dr. Schmitt ergänzt, dass zusätzlich laborchemische Werte (vor Implantation sowie zum Zeitpunkt der 2. MRT-Untersuchung) erfasst würden, die im Zusammenhang mit einer sich allmählich entwickelnden Herzinsuffizienz bestimmt würden. Die Beobachtungsphase der Studie ende nach Abschluss der zweiten kardialen MRT-Untersuchung. Im weiteren Verlauf der Diskussion werden 1) die Bestimmung des Auftretens und des Ausmaßes der Asynchronie der Ventrikelkontraktion mit Hilfe der Echokardiographie; 2) der Stellenwert des „Speckle Tracking“-Verfahrens zur Ermittlung der Asynchronie; 3) die eventuellen Auswirkungen der apikalen Stimulation auf die diastolische Myokardfunktion (u.U. gehäuftes Auftreten von Vorhofflimmern aufgrund zunehmender diastolischer Compliancestörung); 4) die studienbedingten Untersuchungen (die MRT-Untersuchungen würden zusätzlich durchgeführt); 5) die Patienteninformation und 6) der Datenschutz erörtert. Herr Dr. Schmitt betont, dass bei den zugelassenen Schrittmachersystemen in keinem einzigen Fall eine Schädigung der Stimulationselektrode aufgetreten sei. Weiterhin sei festzuhalten, dass durch die Durchführung des MRT bei Zustand

nach Implantation des MRT-kompatiblen Schrittmachers keine vitale Gefährdung des Patienten verursacht werde.

Die Kommission hat keine fachlichen Einwände gegen diese klinisch sehr relevante Studie. Hinsichtlich der formalen Gestaltung des Antrags empfiehlt die Kommission allerdings einen kurzen Hinweis in der Patienteninformation auf den zusätzlich auszuhändigenden Patienteninformationsbogen über die Routine-MRT-Untersuchung des Herzens. In der sicheren Annahme, dass diese Ergänzung der Patienteninformation durchgeführt wird, stimmt die Kommission dem geplanten Vorhaben ohne Einwände zu und wünscht den Antragstellern gutes Gelingen.



Prof. Dr. H. Tillmanns  
Vorsitzender

**Die Namen der bei dieser Sitzung anwesenden Mitglieder sind durch Unterstreichung hervorgehoben.**

**Mitglieder:** Frau Dr. Blütters-Sawatzki (Pädiatrie); Dr. Bödeker (Informatik); Herr Brumhard (Pharmazie); Prof. Dr. Dr. Dettmeyer (Rechtsmedizin); Prof. Dr. Padberg (Chirurgie); Dr. Repp (Pharmakologie); Prof. Schmidt (Rheumatologie); Prof. Tillmanns, Vorsitzender (Innere Med.); Frau Prof. Dr. Wolfslast (Rechtswissenschaften).

**Vertreter:** Prof. Dreyer (Pharmakologie); Frau Prof. Kemkes-Matthes (Innere Medizin); Prof. Dr. N. Krämer (Zahnheilkunde); Frau Kreckel (Pharmazie); Prof. Künzel (Gynäkologie); Dr. Pons-Kühnemann (Informatik); Prof. Rißé (Rechtsmedizin); Dr. Röhrig (Chirurgie); Frau Schneider (Rechtswissenschaften).

## 12 Ehrenwörtliche Erklärung

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

---

Ort, Datum      Unterschrift

## **13 Danksagung**

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. Christian Hamm für die Überlassung des Themas, sodass ich meine Doktorarbeit in der Klinik für Innere Medizin/Kardiologie des Universitätsklinikums Gießen anfertigen konnte. Ganz besonders möchte ich mich für die tatkräftige Unterstützung und Betreuung meiner Doktorarbeit bei Herrn Dr. Jörn Schmitt und Frau Dr. Victoria Johnson bedanken. Die Betreuung meiner Arbeit ging über die wissenschaftliche Betreuung hinaus – somit vielen Dank für die Unterstützung. Außerdem geht ein großes Dankeschön an die Kollegen der Abteilung Innere/Kardiologie unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Christian Hamm und der Abteilung Radiologie unter der Leitung von Frau Prof. Dr. Gabriele A. Krombach des Universitätsklinikums Gießen.

Ich bedanke mich bei Priv.-Doz. Dr. Andreas Rolf der Kerckhoff Klinik in Bad Nauheim für die Unterstützung bei den radiologischen Themen.

Ein großer Dank geht an meine Familie, insbesondere an meinen Vater, der mich immer wieder dran erinnerte, am Ball zu bleiben. Und zuletzt bedanke ich mich von ganzem Herzen bei meinem Ehemann, der stets mit einem offenen Ohr und Ratschlägen an meiner Seite war. Ohne ihn hätte ich diese Arbeit nicht zu Ende gebracht.